

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Volume 4 | Número 2 | Abril-Junho 2020

4/2

■ EDITORIAIS

O trono ainda está com o coronavírus
Conhecendo melhor a SLaaI

■ ARTIGO ESPECIAL

O consultório de Alergologia em tempos de pandemia

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea: o que fazer após 6 meses?
Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma
Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas
Uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopia

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância
Interferon-gamma signaling is downregulated in peripheral blood mononuclear cells from asthma patients
Utilização da porcentagem e escore Z para avaliar resposta broncodilatadora em crianças asmáticas de idade pré-escolar
Unexpected patch test complication: onset of erythema multiforme-like lesions

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

UCE de difícil tratamento: existiria um lugar para usar dapsona na falta de omalizumabe?
Neutropenia aloimune neonatal em gêmeas idênticas
Angioedema vibratório
Terapia nutricional de paciente com ataxia-telangiectasia
Poliarterite nodosa e osteonecrose em paciente feminino

■ CARTAS AO EDITOR

Imunoterapia específica em época de pandemia de COVID-19
Exercise-induced anaphylaxis: food-and drug-dependent
Conjuntivite alérgica, prurido ocular e ceratocone: um “buraco negro” entre especialidades

■ ERRATA



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à **ASBAI**

É usufrua das seguintes vantagens:

- O nome e endereço na sessão "Procure seu Especialista" (Relação dos associados com Título de Especialista pela ASBAI e quites com a entidade).
- Descontos no Congresso Brasileiro e em todos os eventos promovidos pela ASBAI.
- Afiliação à World Allergy Organization (WAO).
- Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada on-line).
- Acesso on-line à revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia", recebendo também a versão impressa.
- Acesso a 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 2020

Volume 4, Número 2

Editorial / Editorial

- O trono ainda está com o coronavírus 145
The throne still belongs to the coronavirus
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI
- Conhecendo melhor a SLaai 147
Learning more about SLaai
 JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇÁ

Artigo Especial / Special Article

- O consultório de Alergologia em tempos de pandemia 149
The allergology practice in times of pandemic
 MIGUEL CROCE, ELIÚDE COSTA-MANSO

Artigos de Revisão / Review Articles

- Uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea: o que fazer após 6 meses? 157
Use of omalizumab in chronic spontaneous urticaria: what to do after 6 months?
 PAULA NATASSYA ARGOLO, BRUNA GEHLEN, MARIANA MOUSINHO-FERNANDES, JORGE KALIL,
 ANTÔNIO ABILIO MOTTA, ROSANA CÂMARA AGONDI
- Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma 163
Sex-related factors for recurrent wheezing and asthma
 WELLINGTON FERNANDO DA SILVA FERREIRA, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA,
 JULIANA MAYUMI KAMIMURA MURATA, CRISTINE SECCO ROSÁRIO, GIOVANNA DANELUZ BRITO,
 JOAO PEDRO GIACOMET, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, HERBERTO JOSE CHONG-NETO
- Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas 172
COVID-19 immunopathology and its clinical implications
 FERNANDO M. AARESTRUP

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 - Av. Professor Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino – São Paulo, SP, CEP 04027-000 – Fone: (11) 5575.6888 – E-mail: aaai@asbai.org.br – Home page: www.asbai.org.br

Artigos de Revisão / Review Articles

- Uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopia: uma revisão sistemática 181
Probiotics and/or prebiotics use on the prevention of eczema in children with high risk of atopy: a systematic review
GIOVANNA DELCOLE, LEONARDO LERRO, MATHEUS ALVES ALVARES, NATÁLIA DE SANTANA PINTO, RODRIGO FERREIRA RODRIGUES, VERA ESTEVES VAGNOZZI RULLO

Artigos Originais / Original Articles

- Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância 190
Impact of passive smoking on childhood asthma symptoms
EMILY LINDSEY PILATO, THAIS FERNANDA DA LUZ FILLA, LUCAS DE CASTRO COUTO, CRISTINE SECCO ROSÁRIO, HERBERTO JOSÉ CHONG NETO, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
- Interferon-gamma signaling is downregulated in peripheral blood mononuclear cells from asthma patients 198
A sinalização de interferon-gama é diminuída em células mononucleares do sangue periférico de pacientes asmáticos
CAROLINA VALADARES NUNES, LAILA RIGOLIN FORTUNATO, JHONY ROBISON OLIVEIRA, ALINE BEATRIZ MAHLER PEREIRA, GABRIELA RISTER FIGUEIREDO IRIE, SARAH CRISTINA SATO VAZ TANAKA, MARCOS VINÍCIUS SILVA, WILSON CARNEIRO SILVA-JR, MARLY APARECIDA SPADOTTO BALARIN, PAULO ROBERTO SILVA, DAVID NASCIMENTO SILVA TEIXEIRA, ALEXANDRE PAULA ROGERIO
- Utilização da porcentagem e escore Z para avaliar resposta broncodilatadora em crianças asmáticas de idade pré-escolar 205
Use of percentage and Z-score to evaluate bronchodilator response in preschool asthmatic children
SANDRA LISBOA, LUANDA DIAS DA SILVA SALVIANO, ANA CAROLINA CARIOCA DA COSTA, ALESSANDRA L. MALAFAIA, SHANDRA L. MONTEIRO, RENATA WROBEL FOLESCU COHEN

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Unexpected patch test complication: onset of erythema multiforme-like lesions 213
Complicação inesperada após teste de contato: aparecimento de lesões eritema multiforme-símile
AMANDA BERTAZZOLI DIOGO, MARIO CEZAR PIRES, FLAVIA RODRIGUES DIAS, MAIRA BORTONCELLO, RENATA MARLI PIRES, MARIA ELISA BERTOCCO ANDRADE
- Urticária crônica espontânea de difícil tratamento: existiria um lugar para usar dapsona na falta de omalizumabe? 216
Spontaneous chronic urticaria of difficult treatment: is there a place to use dapsona in the lack of omalizumab?
FRANCISCO MACHADO VIEIRA
- Neutropenia aloimune neonatal em gêmeas idênticas 219
Neonatal alloimmune neutropenia in identical twins
MARIANA JOBIM, ELYSE MORITZ, ANA CRISTINA AREND, IARA SANTOS FAGUNDES, BEATRIZ CHAMUN GIL, JOICE MERZONI LUNARDI, RENATO PROCIANOY, LUIZ JOBIM
-

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Angioedema vibratório <i>Vibratory angioedema</i> MÁRCIA MERYLANE DE ALENCAR AQUINO ONOFRE, ADRIANNI BARROS COSTA, PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	225
Terapia nutricional de paciente com ataxia-telangiectasia: relato de caso <i>Nutrition therapy of a patient with ataxia-telangiectasia: case report</i> TALITA LEMOS NEVES BARRETO, JULIANA FERNANDEZ SANTANA MENESES, ROSELI OSELKA SACCARDO SARNI	229
Poliarterite nodosa e osteonecrose em paciente feminino como afecção rara em atenção primária à saúde <i>Nodosa polyarteritis and osteonecrosis in a female patient as a rare condition in primary health care</i> VIVIANE VIZIOLLI WASKIEWICZ, HYNGRID SANTOS SOUSA, DANIEL BELLIO DE FRANCESCHI, LUCAS RODRIGUES MOSTARDEIRO	235

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

Imunoterapia específica em época de pandemia de COVID-19 <i>Specific immunotherapy in times of the COVID-19 pandemic</i> NELSON AUGUSTO ROSARIO FILHO, JOSÉ LUIZ DE MAGALHÃES RIOS, JOSÉ LAERTE BOECHAT MORANDI, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇÁ, GEÓRGIA VÉRAS DE ARAÚJO GUEIROS LIRA, MARTTI A. ANTILA, VERIDIANA AUN RUFINO PEREIRA, FILIPE WANICK SARINHO, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	238
Exercise-induced anaphylaxis: food-and drug-dependent <i>Anafilaxia induzida por exercício: dependente de alimentos e de medicamentos</i> MARIO GELLER	239
Conjuntivite alérgica, prurido ocular e ceratocone: um “buraco negro” entre especialidades <i>Allergic conjunctivitis, ocular pruritus, and keratoconus: a “black hole” between specialties</i> FRANCISCO MACHADO VIEIRA	240

Errata / Erratum

Errata em: Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais <i>Erratum on: Inborn errors of immunity: time to diagnosis and infections in outpatients</i> NAIARA DE OLIVEIRA PAZIAN, LAURA LÚCIA COGO, DENISE ELI, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO	242
---	-----



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2019/2020

Presidente

Flávio Sano (SP)

1º Vice-Presidente

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

2º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

Diretora Secretária

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretor Financeiro Adjunto

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretor Científico

Dirceu Solé (SP)

Diretora Científica Adjunta

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Relações Internacionais

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo (MS)

Diretor de Educação Médica a Distância

Luis Felipe Chiaverini Ensina (SP)

Coordenador de Mídia

Herberto José Chong Neto (PR)

Conselho Fiscal:

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Suplentes:

Cármino Caliano (SP)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Suporte Executivo:

José Roberto Colchibachi

Henrique Ataíde da Silva

Keyla Cristina Padilha de Almeida

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

Universidade de São Paulo, USP, 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 Kuschnir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto José 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

Dirceu Solé

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

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



Departamentos Científicos

*Coordenadores(as), **Jovens Especialistas.

Alérgenos

Ernesto Akio Taketomi*
Bárbara Gonçalves da Silva
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Francisco de Assis Machado Vieira
Isabel Rugue Genov
Laura Maria Lacerda Araújo
Luiza Karla de Paula Arruda
Cinthya Covessi Thom de Souza**

Alergia a Drogas

Marcelo Vívolo Aun*
Adriana Rodrigues Teixeira
Gladys Reis e Silva de Queiroz
Inês Cristina Camelo Nunes
Mara Morelo Rocha Felix
Maria Fernanda Malaman
Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
Ullissis Pádua de Menezes
Ana Carolina D' Onofrio e Silva**

Alergia Alimentar

Renata Rodrigues Cocco*
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Jackeline Motta Franco
José Carlison Santos de Oliveira
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Ana Carolina Rozalem Real**

Alergia na Infância e na Adolescência

Herberto José Chong Neto*
Antonio Carlos Pastorino
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo
Bruno Acatuassu Paes Barreto
Décio Medeiros
Fábio Chigres Kuschnir
Maria Luiza Oliva Alonso
Neusa Falbo Wandalsen
Cristine Secco Rosário**

Anafilaxia

Alexandra Sayuri Watanabe*
Albertina Varandas Capelo
Alex Eustáquio de Lacerda
Elaine Gagete Miranda da Silva

Marisa Rosimeire Ribeiro
Nathália Coelho Portinho Kelmann
Maria Cecília Barata dos Santos Figueira**

Asma

Gustavo Falbo Wandalsen*
Adelmir de Souza Machado
Ana Carla Augusto Moura Falcão
Faradiba Sarquis Serpa
Flávio Sano
José Ângelo Rizzo
José Elabras Filho
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.
Tessa Rachel Tranquillini Gonçalves**

Dermatite Atópica/Contato

Márcia Carvalho Mallozi*
Claudia Soído Falcão do Amaral
Danielle Kierstman Harari
Eliane Miranda da Silva
Mario Cezar Pires
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Octavio Grecco
Simone Pestana da Silva
Dayanne Mota Veloso Bruscky**

Imunizações

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho*
Adriana Azoubel Antunes
Cláudia França Cavalcante Valente
Fátima Rodrigues Fernandes
Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Lorena de Castro Diniz
Mônica de Araújo Álvares da Silva
Claudia Leiko Yonekura Anagusko**

Imunodeficiências

Gesmar Rodrigues Silva Segundo*
Almerinda Maria Rego Silva
Anete Sevciovic Grumach
Antonio Condino Neto
Carolina Cardoso de Mello Prando
Carolina Sanchez Aranda
Cristina Maria Kokron
Ekaterini Simões Goudouris
Fernanda P. Mariz

Mayra de Barros Dorna
Wilma Carvalho Neves Forte
Helena Fleck Velasco**

Imunoterapia e Imunobiológicos

Nelson Augusto Rosário Filho*
João Negreiros Tebyriçá
Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira
José Laerte Boechat Morandi
José Luiz de Magalhães Rios
Martti Anton Antila
Norma de Paula Motta Rubini
Veridiana Aun Rufino Pereira
Filipe Wanick Sarinho**

Provas Diagnósticas

Maria Elisa Bertocco Andrade*
Alessandra Miramontes Lima
Augusto Tiaqui Abe
Antonio Abílio Motta
Bárbara Martins de Aquino
Fernando Samuel Sion
Valéria Soraya de Farias Sales
Manoela Crespo de Magalhães Hoff**

Rinite

Maria Cândida Faria Varanda Rizzo*
Fausto Yoshio Matsumoto
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Jane da Silva
João Ferreira Mello Jr.
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Priscila Megumi Takejima
Danilo Gois Gonçalves**

Urticária/Angioedema

Régis de Albuquerque Campos*
Alfeu Tavares França
Gabriela Andrade Coelho Dias
Janaina Michelle Lima Melo
Luis Felipe Chiaverini Ensina
Rosana Câmara Agondi
Solange Oliveira Rodrigues Valle
Leila Vieira Borges Trancoso Neves**

Comissões Especiais

* Coordenadoras.

Políticas de Saúde

Norma de Paula Motta Rubini*, Álvaro Augusto Souza da Cruz,
Antonio Condino Neto, Eduardo Costa de Freitas Silva,
Faradiba Sarquis Serpa, Jackeline Motta Franco, Marilyn Urrutia-Pereira,
Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci, Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson*, Daniel Strozzi,
Eduardo Magalhães de Souza Lima, Kleiser Aparecida Mendes,
Lorena Viana Madeira, Maria das Graças Martins Macias,
Rosa Maria Maranhão Casado, Wilma Carvalho Neves Forte

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Ensino e Credenciamento de Serviços

Norma de Paula Motta Rubini*, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo,
Dirceu Solé, Ekaterini Simões Goudouris, Márcia Carvalho Mallozi,
Nelson Augusto Rosário Filho, Olga Akiko Takano,
Rosana Camara Agondi, Veridiana Aun Rufino Pereira

Ética e Defesa Profissional

Yara Arruda Marques Figueiredo Mello*, Antonio Carlos Bilo,
Celso Taques Saldanha, Giovanni Marcelo Di Gesu,
Octavio Grecco, Waldemir da Cunha Antunes Neto

Estatuto, Regulamentos e Normas

Fátima Rodrigues Fernandes*, Emanuel S. Cavalcanti Sarinho,
Fábio Chigres Kuschnir, Gustavo Falbo Wandalsen,
João Negreiros Tebyriçá, Luis Felipe Chiaverini Ensina,
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Título de Especialista

Antonio Carlos Pastorino*, Albertina Varandas Capelo,
Herberto José Chong Neto, Márcia Carvalho Mallozi, Maria Elisa Bertocco
Andrade, Maria Letícia F. Silva Chavarria, Myrthes Anna M. Toledo Barros,
Régis de Albuquerque Campos, Solange Oliveira Rodrigues Valle



O trono ainda está com o coronavírus

The throne still belongs to the coronavirus

Pedro Giavina-Bianchi¹

A pandemia COVID-19 já assola o mundo há seis meses. Neste período, os números oficiais contabilizam cerca de 11 milhões e meio de pessoas infectadas e de 550 mil mortos e, embora subestimados, qualificam a COVID-19 como a maior pandemia de nossos tempos, sendo a mais abrangente, mais cara e com maior mortalidade. O Brasil, que foi acometido há cerca de quatro meses, representa proporcionalmente cerca de 10% do número de casos totais e também de óbitos. Para se ter a dimensão destes números, em um dia, em um único país, no pico da epidemia, morrem mais pessoas do que o total observado na SARS (2002) e também na MERS (2012), as epidemias do passado causadas por coronavírus.

Calamidade de saúde pública sem precedentes que mudou o mundo e alterou negativamente o biopsicossocial, a economia e o espiritual de todos. Já se observa aumento nas taxas de ansiedade, incluindo estresse pós-traumático, depressão, *burnout*, consumo de álcool, uso de opioides, entre outros distúrbios psíquicos. É injusto falar que o mundo parou, pois nunca se trabalhou tanto, desde os profissionais de saúde da linha de frente, os pesquisadores à procura de respostas à pandemia, os autônomos e empresários se reinventado e os profissionais em jornadas triplas em seus *home offices*. O mundo não parou, mas mudou, e não voltará a ser o mesmo. No início da pandemia havia muitas perguntas e pouco conhecimento. Seis meses após, são cerca de 30.000 publicações científicas indexadas no PubMed, muito saber adquirido, mas ainda muitas dúvidas persistem.

Portanto, vivenciamos a pandemia COVID-19, mas também uma infodemia. São muitas publicações importantes, mas outras discordantes, controversas e inconclusivas, além da divulgação de informações falsas, irresponsáveis e oportunistas.

Três mecanismos, que não são excludentes, destacam-se entre os fatores que podem amenizar a pandemia, tornando-nos mais seguros e aliviando nosso estresse. O primeiro mecanismo, a imunidade comunitária ou imunidade de rebanho, já se observa no país. As pessoas infectadas desenvolvem imunidade e tornam-se protegidas ao coronavírus, que passa a ter menor chance de continuar circulando entre nós. Num estudo em andamento no Hospital das Clínicas da FMUSP para analisar a transmissão domiciliar do SARS-CoV-II, estamos observando soropositividade contra o vírus em cerca de 31,5% dos contatantes de profissionais da área de saúde que tiveram a COVID-19 ou foram oligo/assintomáticos e têm sorologias positivas, estes últimos 14,5% dos colaboradores testados. Também notamos que dentre os principais fatores responsáveis pela transmissão do vírus estão os fatores socioeconômicos, como a densidade demográfica e o transporte público. A COVID-19 acometeu o país de forma heterogênea, com picos de incidência que têm variado no tempo segundo as regiões, os estados e mesmo as cidades dentro de um mesmo estado do país. Entretanto, a disseminação da infecção foi ampla e geral, não poupando ninguém. Locais preservados no início, como as regiões Sul e Centro-Oeste, o estado de

1. Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. Prof. Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Minas Gerais e o interior do estado de São Paulo, agora vivenciam os piores efeitos da pandemia. Após a queda do número de novos caso e da mortalidade pela COVID-19, é possível que ocorram novas ondas que acometam bolsões de indivíduos suscetíveis, mas estas, provavelmente, serão marolas comparadas ao que vivenciamos nesses últimos meses.

O segundo mecanismo de enfraquecimento da pandemia ocorreria através do desenvolvimento de tratamentos mais efetivos contra o coronavírus. Sabemos que 85% ou mais das pessoas que se infectam pelo coronavírus apresentam as formas leves. Mas é justamente a evolução da minoria restante, principalmente, mas não exclusivamente, constituída por pacientes idosos e com comorbidades, que traz medo, apreensão e ansiedade. Ainda não temos um medicamento de grande eficácia e relevância clínica para ser utilizado no início da infecção, período conhecido como fase viral, com o intuito de se evitar a evolução para a insuficiência respiratória observada nos casos mais graves. A politização e polarização observada em diversas discussões têm sido muito prejudiciais para o combate à pandemia. Como exemplo, a energia desperdiçada no debate improdutivo envolvendo o uso da cloroquina impressiona. Não é questão de ser contra a realização de estudos, os quais devem ser estimulados, mas convenhamos que após o grande número de estudos realizados e de pessoas acometidas pela COVID-19, a eficácia de um medicamento que tivesse grande impacto clínico já teria sido comprovada.

O terceiro mecanismo pode ocorrer com a vacinação. Diversas vacinas, com diferentes mecanismos de ação, estão sendo desenvolvidas ao redor do mundo, incluindo o Brasil. Algumas delas já começaram a ser testadas e têm induzido a produção de anticorpos. A comprovação final de eficácia depende da demonstração da prevenção da COVID-19 nos indivíduos imunizados e, para tanto, o coronavírus ainda tem que estar circulando. Entretanto, mesmo que as vacinas só estejam disponíveis em escala mundial quando a pandemia já esteja relativamente controlada, muitos de nós ainda estaremos suscetíveis à infecção, sem considerar as gerações futuras que não terão tido contato com o SARS-Cov-II. Portanto, todo o esforço para o desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus é justificado e extremamente importante.

Em conclusão, estamos assistindo à história natural da pandemia COVID-19 modificada pelo distanciamento social, medidas de higiene e o tratamento das formas graves com suporte respiratório e o uso de corticosteroides e heparina. Ironicamente, o nome coronavírus se deve à forma de sua estrutura com espículas em sua superfície que apresenta a aparência de coroa, *corona* em latim. O SARS-Cov-II está no comando e não tem dado muita margem para escolhas erradas, que acarretam sofrimento ainda maior. Devemos continuar ativamente buscando as melhores soluções para a pandemia, mas também, humildemente, ter a consciência e reconhecer que o coronavírus tem controlado nossas ações.



Conhecendo melhor a SLaai

Learning more about SLaai

João Negreiros Tebyriçá¹

A primeira pedra constitucional do que conhecemos hoje como Sociedade Latino-Americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLaai) foi colocada na cidade de Bogotá (Colômbia), em 1960, onde um grupo de jovens alergólogos que participaram do I Seminário Latino-Americano de Alergia resolveram fundar uma Sociedade Latino-Americana de Alergia e Imunologia. Entre os brasileiros presentes estavam os Profs. Julio Croce e João Ferreira de Mello. Inicialmente, as atividades da nova sociedade se resumiam quase exclusivamente a seus congressos celebrados na cidade do México no ano de 1962, no Peru em 1965 e, depois, sucessivamente, no Equador, Chile, Argentina, México e Brasil, que sediou o Congresso Latino-Americano junto com o Congresso da SBAI em 1977, na cidade de Guarujá, São Paulo.

Ao longo do tempo, a sociedade foi se organizando, criando seus estatutos, modificando seu nome e ampliando sua participação no meio científico global. Atualmente, a SLaai é uma sociedade científico-médica que reúne diversas sociedades nacionais, de diferentes países latino-americanos, dedicadas ao campo da Alergia, Asma e Imunologia. Portanto, a SLaai é uma sociedade de sociedades da especialidade em seus países membros. Por ter essa característica de membresia de sociedades, todos indivíduos pertencentes a uma sociedade membro da SLaai são também sócios da SLaai. Assim, por exemplo, todo membro da ASBAI é automaticamente membro da SLaai.

De acordo com seu estatuto, as principais finalidades da SLaai são a promoção e divulgação do estudo de doenças alérgicas e imunológicas na América Latina, facilitando o contato entre seus membros e parceiros, gerando uma produção científica latino-americana. A SLaai também está comprometida em atividades de educação médica continuada e na promoção de relações científicas relacionadas às políticas de saúde, representando a região junto a organizações globais e autoridades nacionais e internacionais. Essas finalidades são alcançadas através de seus congressos e da formação de comitês científicos responsáveis pela organização de projetos e produção de artigos coordenados pelo diretor científico da SLaai, cargo que atualmente é ocupado pelo Prof. Luis Felipe Ensina, do Brasil.

Devido à diversidade de seus países membros e sua dimensão continental, a SLaai é constituída de quatro capítulos, a saber: Capítulo Meso-Americano e Caribe constituído por: Costa Rica, Cuba, El Salvador, Estados Unidos da América, Honduras, Guatemala, México, Nicarágua, Panamá, República Dominicana e futuros países da América Central e do Caribe, que se juntem ao SLaai; Capítulo Bolivariano: Bolívia, Colômbia, Equador, Peru e Venezuela; Cone Sul: Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai; e União Europeia: Espanha, Itália e Portugal.

Os fundos para as atividades da SLaai provêm da contribuição anual de cada sociedade membro, e eventuais lucros obtidos em congressos. Há cerca

1. Presidente da Sociedade Latino-Americana de Alergia, Asma e Imunologia - SLaai.

de cinco anos atrás conseguimos nos organizar juridicamente, e atualmente nossa sede é em Assunção, Paraguai, o que nos possibilita ter uma conta bancária, um secretariado e um orçamento programado.

Nesse ano de 2020 estavam programados os Congressos dos Capítulos Meso-Americano em Punta Cana junto com a Sociedade Dominicana; o Congresso Bolivariano em Cuenca, Equador, junto com a Sociedade Equatoriana; e o Congresso do Cone Sul em Buenos Aires, junto com a Associação Argentina. Infelizmente, devido à pandemia do COVID-19, os dois primeiros foram cancelados e o Congresso do Cone Sul a ser realizado em novembro possivelmente ocorrerá de forma virtual. O XX Congresso da Sociedade Latino-Americana de Alergia Asma e Imunologia está programado para Lima, Peru, em abril de 2021, e temos esperança de realizá-lo em um formato mais enxuto, com uma pequena partici-

pação local, mas propiciando oportunidade de forte presença virtual.

Então, o que significa SLaaI?

Participar da Sociedade Latino-Americana de Alergia, Asma e Imunologia significa uma oportunidade de enriquecimento pessoal e científico através do relacionamento e troca de informações com nossos pares da América Latina. Essa troca propicia a produção de trabalhos científicos conjuntos em vários centros acadêmicos da América Latina, e propicia oportunidades de estágios de aprimoramento científico para os mais jovens. As experiências acadêmicas compartilhadas resultam na elaboração de orientações diagnósticas e terapêuticas específicas para nossa região, bem como na adoção de políticas de saúde na área de Alergia e Imunologia que sejam desenhadas e adequadas para o povo latino-americano. Enfim, somos todos SLaaI.



O consultório de Alergologia em tempos de pandemia

The allergology practice in times of pandemic

Miguel Croce¹, Eliúde Costa-Manso¹

RESUMO

A humanidade está experimentando a pandemia global da COVID-19 causada por um vírus altamente infeccioso, o SARS-CoV-2. Medidas para frear a sua propagação mudaram repentinamente a vida de milhões de pessoas no mundo e nós, médicos alergologistas, tivemos que nos adaptar a este novo cenário. Manter-se atualizado, continuar atendendo os pacientes, orientar os mesmos e seus familiares e, ao mesmo tempo, adotar medidas para prevenir um eventual contágio durante o atendimento, são grandes desafios. Graças aos meios de informação confiáveis, às organizações de saúde e às sociedades médicas especializadas, como a ASBAI, estamos enfrentando esta crise de saúde pública com bom senso, criatividade e conhecimento.

Descritores: Alergia e imunologia, coronavírus, vírus da SARS, telemedicina, Internet.

A nossa geração tem convivido com vários vírus que causam gripe, mas é a primeira vez que experimentamos uma pandemia. A última epidemia global, a famosa “gripe espanhola”, foi provocada pelo vírus Influenza há mais de 100 anos. Desta vez é outro o agente etiológico, um coronavírus, o SARS-CoV-2, tão ou mais agressivo que o anterior.

A pandemia da COVID-19 (*Corona Virus Disease - 2019*) mudou subitamente a forma de vida de milhões de pessoas no mundo, e nós, médicos alergologistas, tivemos que nos adaptar a este novo cenário para manter o consultório aberto (que é essencialmente clínico), ao mesmo tempo tendo que adotar medidas para prevenir eventual contágio entre os pacientes, pessoal de apoio, e nós mesmos.

ABSTRACT

Humanity is experiencing a global pandemic of COVID-19 caused by a highly infectious virus, SARS-CoV-2. Measures to stop it from spreading have suddenly changed the lives of millions of people around the world, and we, allergists, have had to adapt to this new setting. Keeping up to date, continuing to assist patients, guiding them and their families, and, at the same time, taking measures to prevent possible contagion during care are major challenges. Thanks to reliable means of information, health organizations, and specialized medical societies, such as ASBAI, we are facing this public health crisis with judgment, creativity, and knowledge.

Keywords: Allergy and immunology, coronavirus, SARS virus, telemedicine, Internet.

A propagação do vírus foi muito rápida. No dia 30 de dezembro, a China declara um surto de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, localizada a 1.100 quilômetros ao sul de Pequim¹. No dia 7 de fevereiro foi identificado um novo coronavírus, o SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), como sendo o agente etiológico do novo surto de gripe que causava as pneumonias². Nos primeiros meses deste ano, a pandemia se alastrou desde a China, no sudeste asiático e seguiu rapidamente para a Ásia Meridional, Oriente Médio, Eurásia e Europa. Em poucas semanas, os primeiros casos aparecem na América do Norte, e nos seguintes dias aumentam de maneira exponencial. O mundo assistiu à propagação de uma nova epidemia nas regiões do

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Serviço de Alergologia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas Samuel Libânio - Pouso Alegre, MG, Brasil.

Hemisfério Norte, acima da latitude 30° N, em pleno inverno.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo SARS-Cov-2 é uma “emergência de saúde pública de importância internacional”, o mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional³.

No dia 26 de fevereiro o Ministério da Saúde confirmou o primeiro caso de COVID-19 no Brasil⁴. Desde então, pessoas contagiadas e enfermas pelo vírus vêm aumentando gradualmente no país, e em todos os países do continente sul-americano.

Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia⁵. Até os dias atuais, a pandemia por COVID-19 afetou mais de 188 países, existindo quase 9 milhões de casos confirmados, e mais de meio milhão de mortes.

Os coronavírus são uma grande família de vírus, alguns circulam entre os animais, incluindo camelos, gatos e morcegos. Embora seja um fato raro, os coronavírus podem se modificar e adquirir a capacidade de infectar humanos. Esse foi o caso dos vírus da SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) em 2002⁶, e da MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), em 2012⁷. No caso do novo coronavírus SARS-CoV-2, a maioria dos infectados no início da epidemia teve alguma ligação com um grande mercado de frutos do mar e animais vivos em Wuhan, o que sugere a disseminação do vírus de animais para os seres humanos².

Como médicos, estávamos atentos ao avanço da pandemia, e ao mesmo tempo preocupados com nossos atendimentos, tanto no consultório, como no hospital. O momento foi bastante confuso e incerto. As medidas adotadas pela classe médica na Europa eram drásticas e, na maioria dos casos, as consultas ambulatoriais foram suspensas.

Coincidentemente, no dia 21 de fevereiro de 2020 é publicado o Boletim ASBAI edição nº 38⁸, que contém, na seção de “Artigos comentados”, o comentário da Profa. Dra. Marilyn Urrutia-Pereira sobre o artigo *Telemedicine and emerging technologies for health care in allergy/immunology* (Portnoy JM, et al.)⁹. No seu comentário, a Dra. Marilyn destaca premonitoriamente que “as tecnologias emergentes, como a telemedicina, diários digitais, monitoramento remoto, registros eletrônicos de saúde como suporte à decisão médica estão começando a demonstrar seu valor. À medida que as tecnologias e estratégias se

aprimorem e sejam mais bem conhecidas, sua aplicação será amplamente divulgada”.

No início de março, as notícias de um aumento no número de contagiados e mortos pelo novo coronavírus eram (e continuam sendo) diárias. Desde então, os associados da ASBAI têm recebido com frequência muitas comunicações na forma de orientações, posições, atualizações, boletins, *webinars*, *links* e resumos sobre o vírus SARS-CoV-2 e a doença COVID-19, sua fisiopatologia e recomendações de tratamento.

Assim, recebemos os materiais resumidamente relacionados a seguir.

Comunicados

- No dia 4 de março, *Comunicado contra a compra da imunoglobulina sem registro*¹⁰. No dia anterior havia sido publicada notícia no jornal “O Estado de São Paulo” informando que a ANVISA havia comprado 45 mil frascos (de 5 g cada) de imunoglobulina humana de um laboratório chinês. A justificativa para esta compra foi que, diante da epidemia mundial do coronavírus, este hemoderivado corria o risco de desabastecimento. A ANVISA optou por liberar a importação do medicamento com ressalvas.
- No dia 16 de março, *Orientações da ASBAI frente ao novo coronavírus*¹¹ bastante específico e descritivo das características do novo vírus. Ressalta que “Pessoas que apresentam alergia respiratória, asma ou rinite, e que estejam com seus sintomas controlados, têm o mesmo risco de se infectar que as outras pessoas. Aparentemente, não apresentam maior risco de ter a doença mais grave pelo coronavírus, mas podem ter seus sintomas de alergia piorados pela infecção, como pode ocorrer com qualquer outra infecção respiratória viral”. Esta elucidação foi muito importante porque nos forneceu uma referência oficial a ser transmitida aos nossos pacientes, muitos deles preocupados com a possibilidade de estarem no grupo de risco. Esta mesma orientação foi dada aos pacientes com imunodeficiências primárias, especialmente àqueles com defeitos na produção de anticorpos. Outra observação importante foi a de que “pacientes que recebem imunoglobulina mensalmente não estão mais protegidos da COVID-19, pois os anticorpos que recebem foram coletados do plasma dos doadores muito antes do início da pandemia. Por isso, nos produtos em uso, ainda não há anticorpos para esse vírus”.

- No dia 23 de março, *Comunicado sobre o uso de omalizumabe em pacientes com Urticaria Crônica Espontânea (UCE) e a COVID-19*¹² ressalta a fisiopatologia deste vírus em relação à UCE e ao uso do imunobiológico.
- No dia 6 de abril, *Pandemia COVID-19 – Atendimento em Clínicas e Consultórios*¹³, informando que a ASBAI encaminhara ao Ministro da Saúde um ofício (nº 1756/2020) sobre o caráter de excepcionalidade da epidemia de COVID-19, e pedindo que fosse liberada a utilização da telemedicina (teleorientação, telemonitoramento e teleinterconsulta).
- No dia 6 de abril, a ASBAI divulga que o Ministério da Saúde pública locais para o Cadastro de Profissionais da Saúde - COVID-19¹⁴.

Posicionamentos

- No dia 16 de março, *Posicionamento da Sociedade Latina Americana (SLaai) sobre a relação entre COVID-19 e asma*¹⁵. Este comunicado é muito importante porque sendo a asma uma doença inflamatória das vias aéreas, a interpretação pública geral era de que os asmáticos eram um grupo de risco. A SLaai ressalta que “até o momento, pouco se sabe como o coronavírus afeta as pessoas portadoras de asma, mas parecem estar pouco relacionadas”. No mesmo comunicado são dadas várias recomendações e medidas preventivas a serem transmitidas aos pacientes asmáticos.
- No dia 23 de março, *Imunoterapia Específica em Época de Pandemia de COVID-19*¹⁶. Orientações práticas a serem consideradas nos Serviços de Alergia e especificamente nos pacientes em imunoterapia.
- No dia 24 de março, *Vacinação contra Influenza (gripe) em pacientes alérgicos ao ovo: orientações e recomendações em época de coronavírus*¹⁷. As evidências são claras e “robustas” em relação à segurança desta vacina em pacientes alérgicos ao ovo a partir do 6º mês de vida.
- No dia 03 de abril a ASBAI, juntamente com o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências e a Jeffrey Modell Foundation Brasil – Centro São Paulo emitem um posicionamento conjunto: *Pacientes adultos com Erros Inatos da Imunidade em época de COVID-19*¹⁸ acautelando sobre os riscos (ou não) dos diferentes grupos de pacientes com Erros Inatos da Imunidade (EII ou Imunodeficiências

Primárias), no caso de que venham a contrair o SARS-CoV-2. Ressalta também a importância de utilizar imunoglobulinas a partir do plasma de indivíduos que foram infectados pelo SARS-CoV-2, e que contenham anticorpos para este agente. Sobre medicamentos testados: cloroquina / hidroxicloroquina, interferon α 2B, antivirais para AIDS, oseltamivir e favipiravir (indicados para Influenza) e anti-IL6, ressaltam que os resultados obtidos, até o momento, são incertos. Outros medicamentos como vitamina C, vitamina D, medicamentos fitoterápicos ou homeopáticos não apresentam qualquer evidência de efetividade no tratamento do coronavírus. Também noticiam estudos animadores com o uso de imunoglobulina hiperimune para o SARS-CoV-2. Finalmente são dados conselhos gerais para pacientes com EII.

- No dia 6 de abril a ASBAI publica posicionamento sobre *A pandemia COVID-19 e os pacientes com Rinite Alérgica*¹⁹, afirmando que “não há dados científicos até o momento que demonstrem um aumento de risco de infecção pelo SARS-CoV-2 ou maior gravidade dos casos infectados entre os pacientes com rinite alérgica. O mesmo se observa com asma”. Também recomenda a manutenção do uso de corticosteroide tópico nasal em pacientes com rinite alérgica durante a pandemia.
- No dia 08 de abril, *Posicionamento da ASBAI, BRAGID e JMF sobre o estudo: Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study*²⁰, manifestando que NÃO é possível recomendar a vacinação com o BCG fora da rotina do programa nacional de imunizações. “Ressaltamos que há contra-indicação da BCG em muitas formas de imunodeficiência primária e secundária, com risco de graves efeitos adversos”.
- No dia 08 de abril, *Posicionamento da ASBAI: Uso de Hidroxicloroquina na COVID-19*²¹: “a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta, e seu uso de rotina para esta situação não deveria ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos (benefícios e riscos) de modo apropriado”.
- No dia 09 de abril, *Nota de apoio para a aliança global para o desenvolvimento da imunoglobulina anti-SARS-CoV-2 policlonal hiperimune*²². Um posicionamento conjunto com outras sociedades (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia,

Sociedade Brasileira de Pediatria, Grupo Brasileiro de Imunodeficiências e Centro Jeffrey Modell São Paulo) de uma iniciativa mundial das empresas Biotest, BPL, CSL Behring, LFB, Octapharma, Takeda e Kedrion.

Recomendações

- No dia 18 de março, *Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para pacientes com asma*²³. Esta comunicação foi muito pontual para a nossa especialidade. A quantidade de informações falsas era (e ainda é) imensa na Internet, e redes sociais, rádio e televisão. Uma posição da nossa sociedade sempre será bem recebida. O uso de corticosteroides inalados claramente deveria se manter e ser controlado pelo médico. A realização da espirometria apenas limitado aos pacientes com asma em que esta seja essencial. O uso de dispositivos inalatórios, em aerossol dosimetrado ou inalador de pó, de forma individual, sem compartilhamento. Os imunobiológicos devem ser mantidos.
- No dia 31 de março, *Medicações de uso contínuo na Pandemia COVID-19*²⁴, aconselhando manter os tratamentos estabelecidos para com pacientes asmáticos e alérgicos.
- No dia 17 de abril, *O papel do Alergista/Imunologista Clínico na Pandemia COVID-19*²⁵, no qual ressalta as capacidades e treinamento dos alergologistas frente à pandemia e faz um alerta ao público sobre pessoas que propõem tratamentos milagrosos, orientando fazer uma consulta à ASBAI para identificar os profissionais certificados.

Boletins

- No dia 24 de março, *Boletim ASBAI edição n° 39*²⁶, no qual entre outras matérias traz:

Recomendações para pacientes com Angioedema Hereditário durante a epidemia de COVID-19, salientando que não há nenhuma evidência de que eles são mais propensos à infecção COVID-19 ou de ter pior evolução da doença.

Alerta aos pacientes com Imunodeficiência e seus cuidadores. Alerta sobre o novo Coronavírus, salientando que o risco de ter uma infecção grave pelo Coronavírus vai depender do tipo de defeito no sistema imune.

- No dia 28 de abril, *Boletim ASBAI edição n° 40*²⁷, abordando:

Posicionamento da ASBAI sobre a Telemedicina, ressaltando os temas relacionados abaixo.

- A teleorientação, o telemonitoramento e a teleinterconsulta;
- a associação de outros dispositivos para o monitoramento dos pacientes que otimizam a avaliação das crises e da adesão ao tratamento: diário eletrônico (de sintomas e de uso de medicamentos), monitores de sinais vitais, atividade física e exposição ambiental, inaladores digitais;
- uso de *podcasts* ou *webinars*;
- necessidade de proteção e armazenamento de dados pessoais, garantia de segurança jurídica ao médico;
- determinação de responsabilidades;
- remuneração dos honorários médicos;
- capacitação de profissionais para o uso da telemedicina;
- segurança virtual: sigilo, banalização de dados, vazamento de informações e imagens na Internet e redes sociais.

PAMD@: novo Consenso da WAO sobre o Diagnóstico Molecular em Alergia.

- PAMD@, do inglês, *Precision Allergy Molecular Diagnostic Applications*.

COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence, artigo comentado por Marilyn Urrutia.

Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan, comentado por Herberto Jose Chong Neto. Cabe destacar que neste artigo o comentarista destaca a evidência de que “a prevalência de asma nos pacientes com COVID-19 foi de 0,9%, marcadamente menor do que na população adulta de Wuhan.” e que “a asma não esteve associada com a gravidade da COVID-19”.

- No dia 15 de maio, *Boletim ASBAI edição n° 41*²⁸. Entre os artigos revisados, em relação à pandemia, destaca-se: *Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2*, comentado por Gustavo F. Wandalsen. Conclui que “evidências de redução da expressão do receptor da angiotensina 2 (ACE2) em crianças e adultos com asma e/ou

alergia respiratória” e “considerando que o ACE2 é o receptor celular utilizado pelo SARS-CoV-2, o mecanismo proposto nesse artigo pode explicar a menor incidência de formas graves de COVID-19 em asmáticos e alérgicos”.

- No dia 12 de junho, *Boletim ASBAI edição nº 42*²⁹. No editorial, Nelson Rosário faz um resumo das ações da ASBAI tomadas frente à pandemia e anuncia a Semana Mundial da Alergia (28 de junho a 4 de julho), com o tema “COVID-19 e Alergia”.

Webinars

- No dia 16 de abril, *Mesa redonda virtual COVID-19 conectando especialistas*, com participação de Pedro Bianchi, Mauro Gomes, Rafael Stelmach e Silvia Vidal Campos.
- No dia 23 de abril, *Mesa Redonda Virtual - COVID-19 Conectando Especialistas: O paciente no centro da discussão*, com participação de Mauro Gomes, Felipe Gallego e Pedro Bianchi.
- No dia 27 de abril, via o canal da ASBAI no YouTube ao vivo, *ASBAI Responde - Doenças Alérgicas e Covid-19*³⁰, com José Chong Neto, Aldemir de Souza Machado e Janaina Michelle Lima Melo.
- No dia 27 de abril, *Telemedicina: O uso pelo Alergista e Imunologista - Transmissão ao vivo*³¹ com Fátima Rodrigues Fernandes, Chao Lung Wen e Clóvis Constantino.
- No dia 29 de abril, *E se não for COVID-19? – Primeiro módulo: Doenças Respiratórias Sazonais, Vias Aéreas Superiores*³², com Edson Ibrahim Mitre, Shirley Pignatari, Nelson Rosário e Rosana Ritchmann.
- No dia 29 de abril, *Doenças Alérgicas e COVID-19. Recomendações e tira-dúvidas sobre a COVID-19*³³, com Luís Felipe Ensina, Ângelo Rizzo e Solange Valle.
- No dia 06 de maio, apresentação ao vivo: *E se não for COVID-19? – Segundo módulo: Doenças Respiratórias Sazonais, Vias Aéreas Inferiores*³⁴, com Irma de Godoy, Ana Paula Castro, Marco Aurélio Sáfy e Leonardo Ruffing.
- No dia 13 de maio, apresentação ao vivo: *E se não for COVID-19? – Terceiro módulo: Doenças Respiratórias Sazonais, Quadros Alérgicos*³⁵, com Nelson Rosário, Edson Ibrahim Mitre, Ronaldo Macedo e Rosana Ritchmann.
- No dia 18 de maio, *webinar Final Round Doctalks 2020 – Efeitos colaterais da Pandemia*³⁶, com Ivan Cecconello, Pedro Hallal, Jorge Elias Kalil Filho, Clarissa Mathias, Mário Reis Álvares da Silva, Paulo Hoff e Florentino Cardoso.
- No dia 22 de maio, vários vídeos sobre asma e coronavírus com o Flávio Sano³⁷:
 - *Asma em tempos de COVID-19*;
 - *COVID-19 e asma: tratamento da asma e coronavírus no ambiente hospitalar*;
 - *COVID-19 e asma: Exacerbação da asma e coronavírus*.
- No dia 27 de maio, *webinar A COVID-19 e o Imunologista Clínico*³⁸, com Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Fernanda Pinto Mariz, Ekaterini Simões Goudouris, Antonio Condino Neto e Anete Sevciovic Grumach.
- No dia 11 de junho, *webinar Manejo Ambulatorial do Paciente Imuno-Alérgico na Pandemia COVID-19*³⁹, com Sílvia Vidal, Ekaterini Simões Goudouris e Pedro Giavina-Bianchi.
- No dia 30 de junho, *webinar* via o canal da ASBAI no YouTube na Semana Mundial da Alergia, *Os Cuidados com as Alergias não param com a COVID-19*⁴⁰, com Herberto Chong, Jane da Silva, Ekaterini Goudouris e Fátima Rodrigues.

Informação científica

- No dia 9 de abril, a ASBAI libera aos associados o conteúdo dos dois últimos congressos, disponíveis na Universidade ASBAI pelo prazo de 60 dias.
- No dia 28 de abril, orientação do Departamento Científico de Anafilaxia - *Cuidados na Anafilaxia no domicílio em época de pandemia de COVID-19*⁴¹.
- No dia 29 de abril, publicação *online* do primeiro número dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia de 2020, com diretrizes sobre a pandemia para associados.
- No dia 15 de maio, publicação *Telemedicina – Guia Prático ASBAI*⁴².

Os médicos, ao mesmo tempo que iam se informando e atualizando sobre a pandemia, tiveram de se adequar ao novo cenário, adaptando o consultório para o atendimento presencial, e outras vezes utilizando meios audiovisuais para atender os pacientes.

Certamente nós, alergologistas, tivemos o apoio da ASBAI como fonte primária e confiável para a informação e atualização. Outros órgãos e sociedades nacionais e estrangeiras (AAAAI, EAACI, ACAAI, WAO, *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC), SLaaI, *Food and Drug Administration* (FDA), *National Health Service* (NHS), etc.)⁴³⁻⁵⁰ também nos auxiliaram.

Mas, como adequar o consultório para o atendimento durante a pandemia?

No dia 20 de março, o Conselho Federal de Medicina (CFM)⁵¹ orientou que as consultas médicas eletivas deveriam, preferencialmente, ser suspensas. No entanto, “caso não seja possível, os médicos podem realizá-las, desde que em concordância com as determinações das autoridades locais e do diretor-técnico do serviço, respeitando-se as normas de higienização, proteção individual e de restrição de contato preconizadas”.

No dia 8 de maio, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que integra o Centro de Operações de Emergência (COE) – Coronavírus instituído pelo Ministério da Saúde, editou a Nota Técnica nº 4/2020 com medidas de prevenção e controle de infecção a serem implementadas pelos profissionais que atuam nos serviços de saúde a fim de evitar ou reduzir ao máximo a transmissão do SARS-CoV-2. São orientações de prevenção e controle a serem implementadas nos consultórios e clínicas: antes da chegada do paciente, na chegada, triagem, espera, atendimento e durante toda permanência do paciente no ambiente⁵².

Ficou evidente para toda a comunidade médica a necessidade de obedecer às normas municipais locais viabilizadas pelas secretarias municipais de Saúde, serviços de Vigilância Sanitária locais e Câmaras Municipais.

Ao decidir manter o consultório aberto, tivemos que adotar o uso de equipamentos de proteção individual, bem como nossos funcionários, tais como máscaras de cirurgia padrão (N95 ou PFF2), óculos de proteção, luvas descartáveis e, às vezes, avental de proteção. Entre cada consulta e/ou procedimento, independente do uso de luvas, preferencialmente à vista do paciente, lavar as mãos com água e sabão e/ou álcool 70°. Os pacientes foram orientados a vir para a consulta com máscaras de proteção. Caso o paciente não tivesse máscara, orientamos nossas secretárias para fornecer uma máscara de proteção cirúrgica. Na recepção foi disponibilizada solução de

álcool 70° para uso nas mãos dos pacientes e acompanhantes, logo na sua entrada.

A maioria dos colegas decidiu, num primeiro momento, suspender temporariamente o atendimento presencial. O seguinte passo foi o uso do telefone fixo ou celular e neste (ou no computador) os aplicativos WhatsApp, Messenger, Skype, Telegram e outros.

Inicialmente foi uma solução rápida e prática, mas aos poucos ficou evidente que precisávamos registrar e armazenar dados (anamneses, evolução, anotações, resultados de exames, fotos, etc.). Também não se aplicava aos pacientes que consultavam pela primeira vez ou em situação de reações agudas ou mais graves.

Aqueles que já tinham informatizado seus consultórios com arquivos digitais ou *software* médicos (exemplos: HiDoctor, Softclyn, Dr View, Feegow, Shosp, ControleMÉDICO, 4Medic, Doutor Max, Amplimed, Medsystem web, iMedicina, dr.mob, iClinic, CMtecnologia, Clínica nas nuvens, meuconsultorio, MDMED, ProDoctor, MeuDoctor's, Versatilis, My Smart Clinic, OnMed, TOTVS, feegow, ClinicaTotal, onlinedoctor, Doctor Max, etc.) de certa forma conseguiram se adequar melhor ao momento, utilizando módulos de prontuário eletrônico, telemedicina, agenda, aplicativo financeiro, receita digital e prescrição eletrônica.

Nos Estados Unidos, nas primeiras semanas da pandemia, houve um declínio de 60% das consultas ambulatoriais, de acordo com dados publicados pela Commonwealth Fund, a Universidade de Harvard e Phreesia (companhia de *software* médico de grande abrangência nos EUA e Canadá)⁵³. Aos poucos, as consultas presenciais têm retornado, e atualmente estão em dois terços do que era anteriormente. O número de teleconsultas aumentou rapidamente (em torno de 14%), para logo diminuir ligeiramente (12%) entre os meses de março e junho de 2020⁵⁴.

A queda do número de consultas médicas ocorreu em todas as especialidades, principalmente nas cirúrgicas, procedimentos e pediatria. No caso da Alergologia, a queda inicial foi em torno de 55% no mês de abril, e de 28% no mês de maio⁵⁴. Em relação à idade dos pacientes, o número de consultas de pacientes em idade escolar diminuiu, e aumentou em adultos acima de 64 anos⁵⁴.

A necessidade de adaptações de espaços físicos, novos padrões de consulta e alternativas de comunicação entre médico e paciente mudaram nossa forma de trabalhar. Nossos consultórios estão com maior

foco na higiene e em meios digitais de comunicação. O seguinte passo será adequar as novas formas de atendimento aos honorários cobrados.

O mundo inteiro foi tomado por uma doença infecciosa que se alastrou rapidamente. Mesmo com toda tecnologia disponível, a pandemia se alastrou e, em curto prazo, não há uma previsão de que possa ser eficazmente contida. Alto grau de suspeição clínica, melhora dos meios de diagnóstico laboratorial, reforço nas medidas de higiene e uso da comunicação digital continuarão sendo os principais enfoques dos atendimentos médicos nos próximos meses.

Graças a meios de informação sérios e atualizados, os médicos e, no nosso caso, os alergologistas através da ASBAI, tivemos o apoio necessário para afrontar esta crise de saúde pública. Todo empenho em manter a nossa organização atualizada, dinâmica e participativa trará benefícios para todos os especialistas em Alergologia e Imunologia Clínica.

Referências

- World Health Organization (WHO). Pneumonia of unknown cause – China on Emergencies preparedness, response [site na Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV) [site na Internet]. Disponível em: [www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- Ministério da Saúde. Brasil confirma primeiro caso da doença [site na Internet]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46435-brasil-confirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus>.
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:2431-2441. doi: 10.1056/NEJMra032498.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814-1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
- Boletim ASBAI edição nº 38. Disponível em: <http://asbai.org.br/boletim-asbai-edicao-no-38/>
- Portnoy JM, Pandya A, Waller M, Elliott T. Telemedicine and emerging technologies for health care in allergy/immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:445-54. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.903.
- ASBAI. Comunicado contra a compra da imunoglobulina sem registro [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/comunicado-contra-a-compra-da-imunoglobulina-sem-registro/#>
- ASBAI. Orientações da ASBAI frente ao novo coronavírus [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/orientacoes-da-asbai-frente-ao-novo-coronavirus/>
- ASBAI. Comunicado sobre o uso de omalizumabe em pacientes com Urticaria Crônica Espontânea (UCE) e a COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/comunicado-sobre-o-uso-de-omalizumabe-em-pacientes-com-uce-e-a-covid-19/>
- ASBAI. Pandemia COVID-19 – Atendimento em Clínicas e Consultórios [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/pandemia-covid-19-atendimento-em-clinicas-e-consultorios/>
- ASBAI. Ministério da Saúde esclarece pontos do cadastro de Profissionais da Saúde - COVID-19. Disponível em: <http://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/04/CFM-Ministerio-da-Saude-COVID-19.pdf>
- ASBAI. A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) apoia e divulga o posicionamento da Sociedade Latina Americana (SLAai) sobre a relação entre COVID-19 e asma [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/a-associacao-brasileira-de-alergia-e-imunologia-asbai-apoia-e-divulga-o-posicionamento-da-sociedade-latina-americana-slaai-sobre-a-relacao-entre-covid-19-e-asma/>
- ASBAI. Imunoterapia Específica em Época de Pandemia de COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/imunoterapia-especifica-em-epoca-de-pandemia-de-covid-19/>
- ASBAI. Vacinação contra Influenza (gripe) em pacientes alérgicos ao ovo: orientações e recomendações em época de coronavírus [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/vacinacao-contra-influenza-gripe-em-pacientes-alergicos-ao-ovo-orientacoes-e-recomendacoes-em-epoca-de-coronavirus/>
- ASBAI. Pacientes adultos com Erros Inatos da Imunidade em época de COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/pacientes-adultos-com-erros-inatos-da-imunidade-em-epoca-de-covid-19/>
- ASBAI. A pandemia COVID-19 e os pacientes com Rinite Alérgica [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/a-pandemia-covid-19-e-os-pacientes-com-rinite-alergica-posicionamento-do-departamento-cientifico-de-rinite-da-associacao-brasileira-de-alergia-e-imunologia/>
- ASBAI. Posicionamento da ASBAI, BRAGID e JMF sobre o estudo: Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/posicionamento-da-asbai-bragid-e-jmf-sobre-o-estudo-correlation-between-universal-bcg-vaccination-policy-and-reduced-morbidity-and-mortality-for-covid-19-an-epidemiological-study/>
- ASBAI. Posicionamento da ASBAI: Uso de Hidroxicloroquina na COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/posicionamento-da-asbai-uso-de-hidroxicloroquina-na-covid-19/>
- ASBAI. Nota de apoio para aliança global para o desenvolvimento da imunoglobulina antiSARS-CoV-2 policlonal hiperimune [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/nota-de-apoio-para-alianca-global-para-o-desenvolvimento-da-imunoglobulina-antisars-cov-2-policlonal-hiperimune/>
- ASBAI. Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para pacientes com asma [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/nota-de-apoio-para-alianca-global-para-o-desenvolvimento-da-imunoglobulina-antisars-cov-2-policlonal-hiperimune/>
- ASBAI. Medicações de uso contínuo na Pandemia COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/medicacoes-de-uso-contínuo-na-pandemia-covid-19/>
- ASBAI. O papel do Alergista / Imunologista Clínico na Pandemia COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/o-papel-do-alergista-imunologista-clinico-na-pandemia-covid-19/>
- Boletim ASBAI edição nº 39. Disponível em: <http://asbai.org.br/boletim-asbai-edicao-no-39/>

27. Boletim ASBAI edição nº 40. Disponível em: <http://asbai.org.br/boletim-asbai-edicao-no-40/>
28. Boletim ASBAI edição nº 41. Disponível em: <http://asbai.org.br/boletim-asbai-edicao-no-41/>
29. Boletim ASBAI edição nº 42. Disponível em: <http://asbai.org.br/boletim-asbai-edicao-no-42/>
30. ASBAI. ASBAI Responde - Doenças Alérgicas e Covid-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=7GeCcAh6Z40&t=61s>
31. ASBAI. Telemedicina: O uso pelo Alergista e Imunologista - Transmissão ao vivo [site na Internet]. Disponível em: <http://universidade.asbai.org.br/courses/telemedicina-uso-pelo-alergista-e-imunologista>
32. ASBAI. E se não for COVID-19? – Primeiro módulo: Doenças Respiratórias Sazonais – Vias Aéreas Superiores [site na Internet]. Disponível em: <https://medicoexponencialems.com.br/e-se-nao-for-covid-19/>
33. ASBAI. Doenças Alérgicas e COVID-19. Recomendações e tiradúvidas sobre o COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <http://universidade.asbai.org.br/courses/asbai-talks-doencas-alergicas-e-covid-19>
34. ASBAI. E se não for COVID-19? – Segundo módulo: Doenças Respiratórias Sazonais – Vias Aéreas Inferiores [site na Internet]. Disponível em: <https://medicoexponencialems.com.br/e-se-nao-for-covid-19/>
35. ASBAI. E se não for COVID-19? – Terceiro módulo: Doenças Respiratórias Sazonais – Quadros Alérgicos. [site na Internet]. Disponível em: <https://medicoexponencialems.com.br/e-se-nao-for-covid-19/>
36. ASBAI. FINAL ROUND DOCTALKS 2020 – Efeitos colaterais da Pandemia [site na Internet]. Disponível em: <https://doctalks.com.br/lives/index.php#lives>
37. ASBAI. Asma e COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.azmed.com.br/home/covid.html>
38. ASBAI. A COVID-19 e o Imunologista Clínico [site na Internet]. Disponível em: <http://covid19imunologiaclinica.com.br/Principal/Aovivo>
39. ASBAI. Manejo Ambulatorial do Paciente Imuno-Alérgico na Pandemia COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://us02web.zoom.us/j/82612962036>
40. ASBAI. Os Cuidados com as Alergias não param com a COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.youtube.com/channel/UC2hWbQiFqqyl4bzM7bPhVDw>
41. ASBAI. Cuidados na Anafilaxia no domicílio em época de pandemia de COVID-19. Disponível em: http://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Doc_Anafilaxia_COVID.pdf
42. ASBAI. Telemedicina – Guia Prático ASBAI [site na Internet]. Disponível em: <http://asbai.org.br/telemedicina-guia-pratico-asbai/>
43. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1477-88.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
44. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Breiteneder H, et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic – an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy* 2020; In Press. doi.org/10.1111/all.14453. [site na Internet]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14453>
45. ACAAI. COVID-19 Important Resources [site na Internet]. Disponível em: <https://education.acaoi.org/coronavirus>
46. WAO. Preparing your office for the COVID-19 Pandemic. Disponível em: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/Preparing_your_office_COVID-19.pdf
47. CDC. Information for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19) [site na Internet]. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhealthcare-facilities%2Findex.html
48. SLAAI. Pandemia COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.slaai.org/pandemia-covid-19>
49. FDA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Personal Protective Equipment [site na Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19#ppe>
50. NSH. Coronavirus guidance for clinicians and NHS managers [site na Internet]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>
51. CFM. COMBATE À COVID-19: CFM divulga orientações para o trabalho dos médicos durante o período de enfrentamento do coronavírus [site na Internet]. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=28641:2020-03-20-22-16-32&catid=3
52. ANVISA. Orientações para Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção e Controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (sars-cov-2) [site na Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>
53. Commonwealth Fund. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Outpatient Visits: A Rebound Emerges [site na Internet]. Disponível em: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/impact-covid-19-outpatient-visits>
54. Commonwealth Fund. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Outpatient Visits: Practices Are Adapting to the New Normal [site na Internet]. Disponível em: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/jun/impact-covid-19-pandemic-outpatient-visits-practices-adapting-new-normal>

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

Correspondência:
Miguel Croce
E-mail: miguelcroce@gmail.com



Uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea: o que fazer após 6 meses?

Use of omalizumab in chronic spontaneous urticaria: what to do after 6 months?

Paula Natassya Argolo¹, Bruna Gehlen¹, Mariana Mousinho-Fernandes¹,
Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma condição rara, benigna e com sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida, tanto dos pacientes quanto de seus familiares, visto que ainda não existe tratamento resolutivo. O manejo farmacológico de primeira linha consiste no uso de anti-histamínicos em doses licenciadas ou até quadruplicadas, e na ausência de resposta ao anti-histamínico, os consensos mundiais recomendam, na sequência, a adição de omalizumabe. Ambos são amplamente utilizados e considerados seguros e eficazes. No entanto, ainda há alguns questionamentos acerca da anti-IgE: quando e como suspender a medicação, por quanto tempo usar ou quando retornar o uso da mesma, caso haja recidiva. Logo, alguns artigos foram revisados visando melhor elucidação dessas dúvidas.

Descritores: Urticária crônica, omalizumabe, ciclosporina.

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a rare, benign condition with symptoms that adversely affect the patients' and their families' quality of life, as there is still no curative treatment. First-line pharmacological management consists of the use of antihistamines in licensed or even quadruplicate doses and, if there is no response to the antihistamine, worldwide consensus recommends subsequent addition of omalizumab. Both are widely used and considered safe and effective. However, there are still some questions about anti-IgE, including when and how to stop the medication, how long it should be used, and when to resume using it in the case of a relapse. Therefore, some articles were reviewed to facilitate the elucidation of these questions.

Keywords: Chronic urticaria, omalizumab, cyclosporine.

Introdução

Urticária crônica espontânea (UCE), é caracterizada pelo desenvolvimento de urticária, angioedema ou ambos, com duração de pelo menos seis semanas. A urticária é definida por três características principais: (a) edema central de tamanho variável, quase sempre rodeado por eritema reflexo; (b) presença de prurido ou, às vezes, sensação de queimação; (c) caráter fugaz, com retorno à normalidade da pele comumente dentro do período de 1 a 24 horas após o seu aparecimento. Já o angioedema é representado pelo edema súbito e acentuado da derme inferior e subcutâneo ou membranas mucosas, pode cursar com dor mais

frequente que o prurido e evolui de forma lenta e gradual, com desaparecimento em até 72 horas¹.

A UCE não tem fatores causais específicos, sendo necessário excluir outras causas. Os pacientes podem apresentar sintomas contínuos ou intermitentes, embora a causa da remissão entre os surtos da doença também seja desconhecida. Pode haver, ainda, uma combinação de urticária crônica induzida (UCInd) e UCE¹⁻³.

Em um estudo de Maurer e cols.⁴ foi demonstrado o impacto significativo da UCE na qualidade de vida dos pacientes, sendo que o impacto nas mulheres

1. Faculdade de Medicina da USP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 15/05/2020, aceito em: 23/06/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):157-62.

foi maior do que nos homens. Muitos pacientes têm comorbidades psiquiátricas associadas, como ansiedade e depressão, e além disso, apenas dois terços dos pacientes utilizava alguma medicação prescrita para o tratamento da sua doença.

Existem questionários para a avaliação inicial da doença e também para fins de acompanhamento após o início do tratamento. São eles: escore de atividade da urticária (UAS), o escore de atividade do angioedema (AAS), o questionário de qualidade de vida da urticária crônica (CU-Q2oL), o questionário de qualidade de vida do angioedema (AE-QoL) e o teste de controle da urticária (UCT). Esses questionários são particularmente úteis em pacientes que apresentam pouco controle da doença, apesar da boa adesão ao tratamento. Logo, as pontuações nesses questionários podem ser usadas para orientar a seleção do tratamento de acordo com o *status* da doença do paciente^{1,5}. Kaplan e cols. definiram que a resposta ao tratamento seria dada com base no UAS7 (UAS usado pelo período de 7 dias, com escore variando de 0 a 42), sendo a resposta completa quando UAS7 = 0, e urticária bem controlada quando UAS7 ≤ 6⁶.

Pilares do tratamento da UCE e biomarcadores

De acordo com a diretriz mundial de urticária, o objetivo seria tratar a doença até que ela desapareça (*the goal of treatment is to treat the disease until it is gone*), tratando o quanto for necessário e o mínimo possível, devendo ser considerado a segurança e a qualidade de vida de cada paciente¹.

A desgranulação de mastócitos com a liberação de histamina e de outras moléculas/mediadores inflamatórios são considerados centrais aos sintomas da urticária. Logo, o tratamento inicial recomendado é o uso de anti-histamínicos de segunda geração. Caso não haja melhora após 2 a 4 semanas, estes podem ser aumentados até quatro vezes a dose licenciada. O tratamento de terceira linha consiste na adição do omalizumabe e, se não houver resposta após 6 meses, deve-se trocar o mesmo por ciclosporina, adicionado aos anti-histamínicos. O algoritmo de tratamento da UCE conforme consenso mundial está demonstrado na Figura 1. Vários estudos mostraram que 10-30% dos pacientes com UCE não atingiram o controle adequado da doença apesar do uso das medicações recomendadas pela diretriz mundial^{1,3,7}.

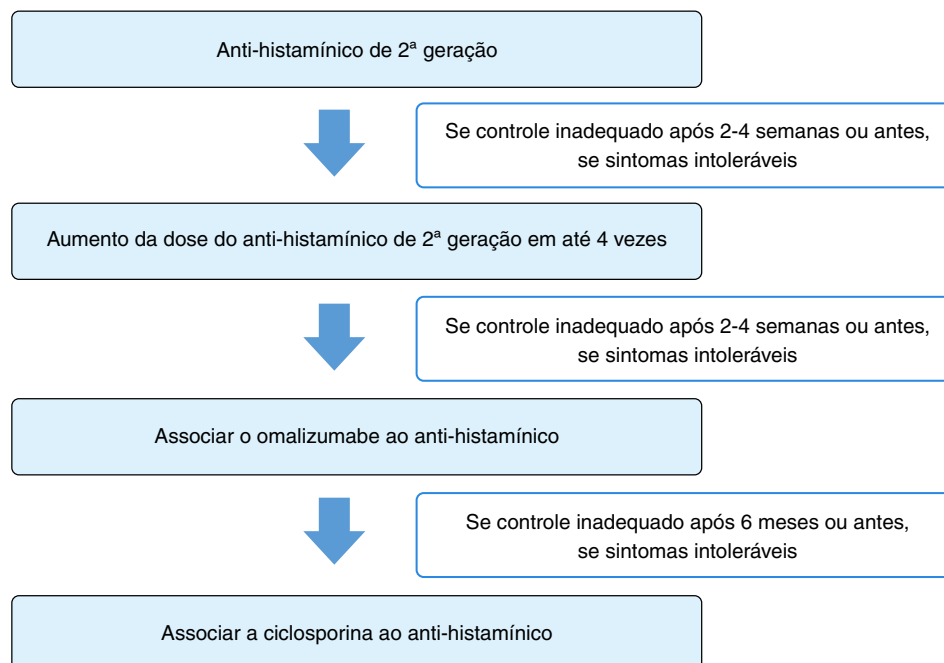


Figura 1

Algoritmo de tratamento da urticária crônica espontânea recomendado por consenso mundial. Modificado de Zuberbier et al.¹

O estabelecimento de planos de tratamento personalizados permanece um dos maiores desafios da UCE. Há um interesse crescente em procurar marcadores objetivos que prevejam com segurança o prognóstico da doença e eficácia do tratamento terapêutico específico. Alguns fatores estão associados à maior gravidade da UCE como, por exemplo, início tardio da UCE, presença de angioedema, associação com UCInd, teste do autossoro positivo, D-dímero elevado, proteína C-reativa elevada e autoimunidade^{2,8-11}. Além dos marcadores descritos acima, níveis de vitamina D e IgE total também têm sido associados à duração da doença⁸.

O teste de liberação de histamina de basófilos (BHRA) é utilizado para se detectar autoanticorpos no soro dos pacientes com UCE que são direcionados para FcεRI ou para IgE. Neste teste adiciona-se basófilos de indivíduos sem urticária ao soro do paciente com UCE e quantifica-se a histamina liberada pelos basófilos ativados¹². Outro teste, o teste de ativação de basófilos (BAT), é um ensaio funcional que mede a função de IgE, isto é, sua habilidade para induzir a ativação de basófilos na presença do alérgeno. O BAT utiliza a citometria de fluxo para medir a expressão de marcadores de ativação na superfície de basófilos que aparecem após o estímulo do alérgeno através de sua ligação com a IgE específica¹³. Quando positivo, é preditivo de uma resposta tardia ao tratamento com omalizumabe, o que indicaria que a medicação atua na diminuição da expressão de FcεRI¹⁴.

O nível total de IgE é outro parâmetro a ser considerado, pois foi preditivo de resposta ao tratamento com omalizumabe. Pacientes que não responderam apresentaram níveis de IgE mais baixos. O nível de IgE pré-tratamento menor do que 40 UI/mL ou uma razão menor do que 2 na quarta semana podem estar associados a maior risco de não haver resposta ao tratamento^{2,15}.

Observa-se também basopenia e elevação de D-dímero durante a UCE ativa, e há aumento dos basófilos e diminuição do D-dímero com a remissão da doença durante o tratamento anti-IgE. Todos esses biomarcadores necessitam de mais pesquisas para recomendações precisas, e no momento não se recomenda dosar o D-dímero ou realizar diagnóstico com base no número de basófilos¹.

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE recombinante que tem sua molécula

composta por 95% de um anticorpo IgG1 humano e < 5% corresponde ao sítio de ligação ao anticorpo de origem murina. Ele inibe a ligação da IgE ao seu receptor de alta afinidade (FcεRI) na superfície dos mastócitos e basófilos, dessa forma, reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios^{8,15-18}.

O anti-IgE também leva a um *down-regulation* dos receptores FcεRI nos basófilos e mastócitos que são internalizados quando eles não são estabilizados pela ligação com a IgE. Isto leva à redução da resposta alérgica dos mastócitos e basófilos, levando a um aumento do limiar para desgranulação dos mastócitos e diminuição da liberação de mediadores e citocinas por estas células¹⁹.

O omalizumabe está aprovado para o tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos H1 (AH1) não sedantes, e já foi demonstrado ser efetivo e seguro nas doses de 150 e 300 mg ao mês. O omalizumabe deve ser adicionado aos AH1, e a dose recomendada para tratamento da UCE é de 300 mg a cada 4 semanas^{1,2,8,15,20}.

Ainda existem muitos questionamentos sobre o uso desta medicação na UCE. Há dúvidas a respeito de quando suspendê-la em pacientes que respondem completamente, não há consenso sobre a definição do não respondedor e quando suspender a medicação para considerar outros tratamentos, ou ainda como manejar pacientes com retorno dos sintomas após descontinuação da medicação^{2,16,21}.

A resposta ao omalizumabe ocorre a partir da primeira semana da sua aplicação para a maioria dos pacientes, porém, alguns pacientes podem apresentar uma resposta mais tardia, podendo ocorrer após a 5ª aplicação do omalizumabe. A constatação de que alguns pacientes com UCE têm resposta rápida ao tratamento, enquanto outros demoram mais tempo para obter uma resposta completa ao omalizumabe, sugere que interromper o tratamento antes de três meses pode ser muito cedo, e potencialmente perde-se uma oportunidade de controlar os sintomas da UCE nos pacientes que apresentem uma resposta mais tardia ao medicamento^{6,21,22}.

O consenso mundial, portanto, recomenda que se mantenha o omalizumabe por pelo menos 6 meses antes de se considerar outros tratamentos. Se não houver resposta após seis meses do início do tratamento, o consenso mundial aconselha considerar o paciente como um não respondedor, descontinuar o omalizumabe e ponderar uma opção de tratamento alternativa^{1,21}.

Türk e cols. revisaram recentemente as principais questões mais frequentes e importantes sobre o uso do omalizumabe. Os autores proporcionaram respostas baseadas na experiência e abordagem prática do grupo².

Para os pacientes que não respondam totalmente, pode-se aumentar a dose da medicação, podendo-se chegar a 450 ou 600 mg a cada 4 semanas, ou diminuir o intervalo de tempo da aplicação para a cada 3 ou 2 semanas. A escolha em aumentar a dose do omalizumabe nos pacientes com UCE com resposta parcial pode ser avaliada após a aplicação da terceira dose, levando-se em conta o controle adequado nos respondedores lentos^{1,2,8,14,21,23}.

Conforme os autores, se ocorrer remissão completa da doença, a medicação deveria ser utilizada por um ano após a remissão dos sintomas, antes de se considerar a suspensão. Entretanto, nos relatos da literatura observa-se duas abordagens para a descontinuação da medicação. Na primeira, pode-se suspender assim que houver controle completo dos sintomas e manter o paciente sob vigilância. Na segunda, pode-se aumentar o tempo de administração em uma semana e, se não houver reaparecimento dos sintomas, ao alcançar oito semanas de intervalo entre cada aplicação, pode-se tentar a suspensão do omalizumabe. A descontinuação da medicação, aumentando-se o intervalo de tempo, pode diminuir uma eventual recaída e limitar a duração desta antes de um reinício de tratamento^{2,24}.

Se houver recaída, o paciente deve ser retratado com omalizumabe, pois provavelmente não responderá aos anti-histamínicos². Metz e cols. demonstraram que pacientes com UCE com resposta completa ao tratamento podem sofrer uma recorrência dos sintomas dentro de 2-8 semanas após a última aplicação (recaída precoce) ou ainda em 4 a 7 meses (recaída tardia)²⁵. Em um estudo de Marcelino e cols. todos os pacientes que tiveram que reiniciar omalizumabe após sua suspensão, ou voltar a encurtar o intervalo entre as administrações, não tiveram nenhuma diminuição da resposta ao mesmo, o que mostra que o retratamento é efetivo e seguro nos pacientes que responderam anteriormente ao omalizumabe e pode-se retornar à mesma dose utilizada antes da suspensão²⁶.

Em um estudo retrospectivo multicêntrico, os fatores idade (> 57 anos), obesidade (IMC \geq 30 Kg/m²) e tratamento prévio com ciclosporina foram preditores de resposta incompleta à dose de 300 mg a cada 4 semanas. O uso anterior de ciclosporina

na terapêutica da UCE pode dificultar a resposta por alterar o *status* imunológico do paciente ou por representar a gravidade da UCE²³ (Tabela 1).

Tabela 1

Resumo dos principais fatores associados a um pior prognóstico para os pacientes com UCE

Fatores associados a pior prognóstico

UCE de início tardio
 IgE < 40 UI/mL
 Presença de angioedema
 D-dímero elevado
 BAT positivo
 PCR elevada
 Teste do autossoro positivo
 Idade > 57 anos
 UCInd associada
 IMC \geq 30 Kg/m²
 Autoimunidade
 Tratamento prévio com ciclosporina

UCE = urticária crônica espontânea, BAT = teste de ativação de basófilo, UCInd = urticária crônica induzida, IgE = imunoglobulina E, PCR = proteína C-reativa, IMC = índice de massa corpórea.

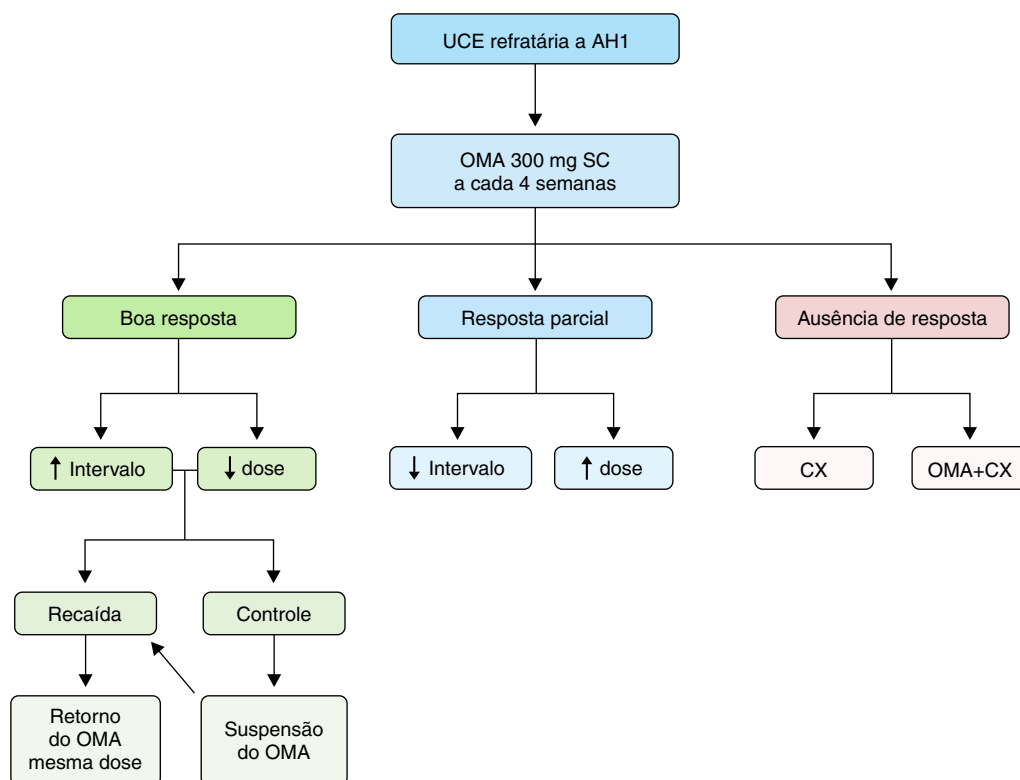
A ciclosporina é o medicamento de quarta linha para tratamento da UCE, porém, a associação de dose baixa de ciclosporina para os pacientes que respondem parcialmente ao omalizumabe pode ser uma alternativa terapêutica para a remissão dos sintomas. No entanto, vale ressaltar que o uso de altas doses de ciclosporina está associado a nefrotoxicidade e a hipertensão^{2,7}.

A presença concomitante de UCInd confere à UCE maior gravidade e curso mais prolongado da doença. Vários estudos, ensaios clínicos e série de casos, mostraram que o omalizumabe era eficaz na UCE associada à UCInd, porém, seu uso na UCInd isolada ainda não está licenciado^{2,8,15}.

A Figura 2 resume as principais sugestões quanto ao seguimento do paciente com UCE após 6 meses de tratamento com omalizumabe.

Efeitos colaterais/segurança

O omalizumabe parece seguro e bem tolerado, tem poucos efeitos colaterais e, geralmente, estes



UCE = urticária crônica espontânea, AH1 = anti-histamínico H1, OMA = omalizumabe, SC = subcutâneo, CX = ciclosporina.

Figura 2

Resumo das principais sugestões quanto ao seguimento do paciente com urticária crônica espontânea após 6 meses de tratamento com omalizumabe

são leves e autolimitados, como reação no sítio de aplicação do omalizumabe, dor, astenia, prurido, urticária, angioedema, cefaleia, febre e faringite. A incidência de anafilaxia descrita para pacientes com asma em uso de omalizumabe foi de 0,2%, entretanto, para pacientes com urticária crônica ainda há poucos relatos. Recomenda-se que durante as primeiras 3 administrações do medicamento, os pacientes fiquem em observação por um período de 2 horas, podendo-se reduzir esse intervalo para 30 minutos nas aplicações subsequentes. Por outro lado, é importante que os pacientes sejam capazes de reconhecer sinais e sintomas de anafilaxia e saibam utilizar a epinefrina autoinjetável em caso de necessidade. Recomenda-se parar a administração apenas se ocorrerem efeitos graves, como trombocitopenia, hipertensão, infecção retroperitoneal, abscesso pélvico e anafilaxia^{2,17,18,27,28}.

Considerações finais

Diante do exposto, uma alternativa seria manter os pacientes em tratamento com o omalizumabe por pelo menos 3 meses antes de aplicar alguma mudança no tratamento em relação ao AH1, e usar o mesmo por pelo menos 6 meses antes de considerar o paciente como não respondedor. Caso haja resposta após os 6 meses de uso, pode-se tentar a suspensão da medicação para avaliar se houve remissão espontânea, de 3 meses a um ano. A suspensão pode ser realizada com aumento do intervalo de tempo de administração até 8 semanas ou manter o intervalo de 4 semanas e reduzir a dose do omalizumabe. Caso haja recorrência, há evidência de que se pode retornar o anti-IgE com boa eficácia. Contudo, como visto anteriormente, é necessário que sejam realizados novos estudos

e que haja padronização no tratamento acerca do tempo de uso, de como utilizar a medicação após a introdução e como realizar a suspensão da mesma. Além disso, como é um tratamento dispendioso, é importante que haja biomarcadores que possam prever o prognóstico e resposta ao tratamento, evitando gastos desnecessários e buscando maior conforto e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
- Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:113-24.
- Maurer M, Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard FC, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(Suppl. 5):7-15.
- Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy*. 2009;64:581-8.
- Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador-Horrillo M, Miquel FJ, et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338-48.
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:474-81.
- Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: a new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; Epub ahead of print.
- Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1108-17.
- Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campo RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:197-204.
- Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gozález-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:964-71.
- Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73:940-8.
- Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy*. 2019;74:2427-36.
- Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:77.
- Gericke J, Metz M, Ohanian T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1059-61.
- Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics: Targets and Therapy*. 2018;12:135-42.
- Türk M, Yilmaz I, Bahçecioglu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergology International*. 2018;67:85-9.
- Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):168-73.
- Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:45-52.
- Kaplan AP. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72:519-33.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567-73.
- Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalves M, Ínalöz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2017;27:455-63.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57-62.
- Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Exposito-Serrano V, Guilbert A, Mele-Ninot G, et al. Omalizumab uposing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179:210-2.
- Türk M, Maurer M, Yilmaz I. How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria? *Allergy*. 2019;74:821-4.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150:288-90.
- Marcelino J, Costa C, Aguiar P, Pereira-Barbosa M. Identificação de diferentes padrões de resposta ao omalizumab em doentes com urticária crônica espontânea. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018;26:109-19.
- Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:175-85.
- Ertas R, Özyurt K, Yildiz S, Ulas Y, Turasan A, Avci A. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: flare up or ineffectiveness? *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15:82-6.

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

Correspondência:
Paula Natassya Argolo
E-mail: paula_argolo@yahoo.com.br

Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma

Sex-related factors for recurrent wheezing and asthma

Wellington Fernando da Silva Ferreira¹, Débora Carla Chong-Silva^{2,3},
Juliana Mayumi Kamimura Murata³, Cristine Secco Rosário^{2,3}, Giovanna Daneluz Brito⁴,
Joao Pedro Giacomet⁴, Nelson Augusto Rosario-Filho^{2,3}, Herberto Jose Chong-Neto^{1,2}

RESUMO

Nas últimas décadas, consolidou-se o conhecimento da heterogeneidade de fatores associados à asma. Sexo, condições ambientais, genética, raça, obesidade, questões hormonais e imunológicas influenciam sintomas e resposta ao tratamento da asma. Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças e parece ser muito mais consistente no sexo feminino. As mulheres adultas também apresentam maior prevalência de asma em comparação aos homens, e têm três vezes mais chances de hospitalização, o que é mantido até a menopausa. Mulheres são mais afetadas quando expostas ao tabagismo passivo e ativo, e, nos meninos, a exposição intrauterina ao tabaco tem maior influência negativa no crescimento de vias aéreas. Homens e mulheres apresentam diferenças em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado. Mulheres apresentam maior diversidade de polimorfismos genéticos associados à asma. Quanto à resposta ao tratamento, homens respondem melhor funcionalmente, com aumento do VEF₁, quando utilizam corticoides inalatórios. Meninos entre 2-9 anos respondem melhor aos antagonistas de leucotrienos, resposta que se inverte e passa a ser mais significativa em meninas entre 10-14 anos. O enfoque do manejo atual da sibilância recorrente e da asma deve levar em consideração aspectos individuais específicos, que variam entre homens e mulheres, e que impactam no tratamento e prognóstico da doença.

Descritores: Asma, sexo, sons respiratórios.

ABSTRACT

In recent decades, knowledge of the heterogeneity of asthma-related factors has been consolidated. Sex, environmental conditions, genetics, race, obesity, and hormonal and immunological factors influence symptoms and response to the treatment of asthma. The association between asthma and obesity is seen in adults and children and appears to be much more consistent in women. Adult women also have a higher prevalence of asthma compared to men and are three times more likely to be hospitalized, which persists until menopause. Women are more affected when exposed to passive and active smoking and, in boys, intrauterine tobacco exposure has a greater negative influence on airway growth. Men and women differ in terms of involvement of small airways. Men present with greater methacholine-induced air trapping, while women have higher fractions of exhaled nitric oxide. Women show a greater diversity of genetic polymorphisms associated with asthma. As for treatment response, men respond better functionally, with increased forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) when using inhaled corticosteroids. Boys aged 2-9 years respond better to leukotriene antagonists, a response that is then reversed and becomes more significant in girls aged 10-14 years. The current approach to recurrent wheezing and asthma must take specific aspects into account, which vary between men and women and impact the treatment and prognosis of the disease.

Keywords: Asthma, sex, respiratory sounds.

1. Universidade Federal do Paraná, Pós-graduação em Saúde Coletiva (Mestrado) - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Paraná, Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (Mestrado/Doutorado) - Curitiba, PR, Brasil.

4. Universidade Federal do Paraná, Acadêmico de Medicina - Curitiba, PR, Brasil.

Introdução

A asma é uma doença crônica caracterizada por inflamação das vias aéreas, que afeta adultos e crianças, com crescente prevalência em todo o mundo, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas¹. Existem muitos fenótipos de asma, variando entre asma leve com início na infância até asma grave com início tardio. Tem etiologia complexa e multifatorial, decorrente da interação de fatores genéticos e ambientais, e por isso é importante a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos.

A disparidade entre os sexos está bem estabelecida na asma, e muda ao longo da vida. Na infância, a prevalência é maior nos meninos quando comparada às meninas, e eles apresentam risco quase duas vezes maior de desenvolver a doença. Já na vida adulta, a prevalência é maior nas mulheres, principalmente asma não atópica, e nos idosos, a diferença entre os sexos reduz².

Diversos fatores de risco para asma relacionados aos sexos já foram descritos. Entretanto, até o momento, poucos estudos apresentaram relações de causalidade bem estabelecidas. Neste artigo de revisão, revisaremos o papel do gênero na patogênese da asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos.

Fatores relacionados à obesidade

Observamos um aumento da prevalência de asma e obesidade nas últimas décadas. Ambas são condições que resultam de interações entre características genéticas e ambientais. Esses aumentos da prevalência parecem ter ocorrido concomitantemente, o que sugere a possibilidade de ter alguma relação causal. Resultados de diversos estudos indicam relação entre o excesso de peso e a probabilidade de ter asma. Essa associação parece ser muito mais forte nas mulheres que nos homens³. Acredita-se que a rinite alérgica em adolescentes obesas possa ser um fator de risco para sibilância⁴.

Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças. Na maioria dos estudos houve associação apenas no sexo feminino. Castro-Rodrigues e cols. encontraram que meninas de 6-11 anos acima do peso tinham maior probabilidade de desenvolver asma entre 11-13 anos³. Da mesma forma, Gold e cols. relataram que IMC basal mais alto e aumento de IMC estavam associados ao desenvolvimento de asma em meninas de 6-15 anos⁵. Camargo e cols. mostraram que mulheres que ganharam peso

após 18 anos apresentavam risco significativamente maior de desenvolver asma durante um período de 4 anos⁶.

A alta prevalência no sexo feminino sugeriu a possibilidade de que os hormônios femininos possam, de alguma forma, estar envolvidos na via causal da relação entre asma e obesidade³.

Pesquisa realizada com dados objetivos pela *European Community Respiratory Health Survey* encontrou associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação nas mulheres⁷. Schachter e cols., apesar de encontrar mais sibilância e dispneia entre obesos, não encontraram associação com atopia, hiper-responsividade brônquica e obstrução de vias aéreas⁸. Esses dados sugerem que o diagnóstico de asma em obesos não se deve à asma típica, que está associada a hiper-responsividade à metacolina.

As evidências sugerem que a obesidade e a asma estão fisiologicamente ligadas por uma resposta inflamatória crônica. O aumento do custo por hospitalizações mais frequentes e a redução da qualidade de vida levam à necessidade de lidar com a obesidade durante o manejo da asma, por isso estratégias de perda de peso na atenção primária é um componente importante no gerenciamento da asma.

Fatores ambientais

A maior ocorrência de asma nas últimas décadas acompanhou as intensificações dos processos de industrialização e de urbanização em todo o mundo. Exposições ambientais influenciam a incidência de asma, e a associação mais consistente é a exposição ao tabaco. Poluentes do ar, como o ozônio e materiais particulados diminuem a função pulmonar, desencadeiam exacerbações e aumentam taxas de hospitalização por asma⁹.

Um estudo transversal de 5.000 crianças norte-americanas em idade escolar não mostrou diferença entre os sexos com relação ao efeito da exposição ao tabaco, no desenvolvimento da asma e piora da função pulmonar¹⁰.

Por outro lado, a exposição intrauterina ao tabaco resulta em maiores déficits no sexo masculino de 7 a 19 anos na capacidade vital forçada (CVF), fluxo expiratório máximo e relação VEF₁/CVF. Outro estudo longitudinal com 9.000 crianças de 7 a 14 anos, encontrou que o tabagismo materno estava associado a taxas mais altas de asma em meninos. Isso sugere que o impacto do tabagismo intrauterino pode ser

maior entre os meninos em termos de crescimento de vias aéreas. Estudo italiano com 172 crianças, mostrou que meninos com pais tabagistas apresentaram maior hiper-responsividade brônquica¹⁰⁻¹².

Em relação ao tabagismo passivo, autores sugerem que meninas têm maior responsividade à fumaça do cigarro e são mais suscetíveis aos efeitos da exposição ao tabaco do que os meninos. O tabagismo passivo aumentou em 3 vezes o risco de crises de asma entre as meninas, bem como o risco de perda de função pulmonar futura. Essas descobertas sugeriram que as meninas, antes de entrar na puberdade, parecem ser mais suscetíveis ao fumo passivo do que os meninos^{13,14}.

Já em relação ao hábito de fumar, dados mostram que está associado a maior prevalência de asma e perda de função pulmonar em mulheres, e parece ter relação mais forte entre mulheres mais jovens^{15,16}.

O efeito da poluição do ar na asma, entretanto, não encontrou diferença significativa no desenvolvimento de asma entre os gêneros¹⁷.

Do ponto de vista da saúde pública, são vitais estratégias de prevenção e cessação do tabagismo destinadas a pais, mulheres em idade fértil e crianças. Os esforços de controle do tabaco que promovem a manutenção de um estilo de vida livre de fumo entre crianças de todas as idades devem continuar a ser implementados e melhorados.

Fatores hormonais

Na vida adulta, a prevalência de asma aumenta em mulheres em comparação aos homens (9,6 vs. 6,3%, respectivamente), e tem três vezes mais chances de hospitalização pela asma. Esse aumento da prevalência em comparação aos homens é mantido até a menopausa, que coincide com alterações nos hormônios sexuais, o que sugere que os hormônios modulam as vias associadas à patogênese da asma².

Os receptores de estrogênio são encontrados em diversas células imunológicas, e o estrogênio influencia respostas imunológicas direcionadas ao desenvolvimento de alergia. A sensibilização alérgica é favorecida pelo estrogênio endógeno e exógeno. Já a testosterona tem efeito imunossupressor, e parece proteger contra a asma¹⁸.

Estudos mostram que 30-40% das mulheres relatam piora dos sintomas de asma no período perimenstrual, principalmente no período pré-ovulatório. Exatamente como o ciclo menstrual interage na fisiologia da asma é desconhecido, porém parecem

claros os benefícios do estrogênio. Alguns estudos com mulheres na pré-menopausa, a administração do estradiol reduziu os sintomas e hiper-reatividade da asma¹⁸. E o uso de contraceptivos hormonais orais foi associado a menor risco de asma atual e tem efeito benéfico na asma pré-menstrual²⁰.

Em relação ao período gestacional, a asma é a doença pulmonar mais comum encontrada durante a gravidez, afetando aproximadamente 4-8% de todas as gestações. Já foi dito que um terço das mulheres experimentará declínio do controle da asma durante a gravidez, um terço não apresentará alteração, e um terço melhora dos sintomas. A gravidade da asma parece ser a característica mais importante para avaliar qual será essa evolução, mulheres com fenótipo mais graves têm maior probabilidade de piorar durante a gestação².

O estudo CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) acompanhou longitudinalmente escore de sintomas de asma e progressão da puberdade (utilizando estágios de Tanner) em meninos e meninas de 4 a 17 anos. Aproximadamente aos 10 anos, quando a pontuação de Tanner começa a aumentar nas meninas, a média de sintomas de asma também aumenta (e diminui nos meninos). Os sintomas de asma continuaram a aumentar nas meninas à medida que os estágios de Tanner aumentaram²¹.

As diferenças entre os sexos e o envelhecimento têm um impacto significativo na prevalência e gravidade da asma. O conhecimento dessas disparidades deve melhorar a capacidade dos profissionais de saúde de oferecer atendimento e educação de qualidade para pacientes com asma. Evidências sugerem que os hormônios sexuais e de gênero e sua genética subjacente têm um impacto na incidência e gravidade da asma ao longo da vida. É necessário estabelecer os mecanismos biológicos através dos quais o gênero e os hormônios influenciam a asma ao longo da vida^{20,21}.

Fatores relacionados à resposta ao tratamento

A asma é frequentemente subdiagnosticada nas mulheres, ao invés de receber corticoide inalatório, recebem psicofármacos mais frequentemente que homens, e desta forma, procuram mais os serviços de emergência, e são mais hospitalizadas por asma, e com tempo de internamento mais longo comparado aos homens. Apesar disso, homens aderem menos ao tratamento que as mulheres¹⁸.

Em relação aos corticoides inalatórios, há indicação de que o aumento de VEF_1 é significativamente maior nos homens em relação às mulheres. Já em relação aos antagonistas de leucotrienos, foi demonstrado que os sintomas de asma melhoram significativamente em meninos de 2-9 anos, mas não em meninas da mesma faixa etária. Na idade de 10-14 anos, as meninas apresentam uma melhor resposta comparado aos meninos^{18,22}.

A asma específica nas mulheres, incluindo a asma perimenstrual, pode exigir terapia apropriada, como contraceptivos. Considerando que a asma e outras doenças alérgicas, bem como reações adversas a medicamentos são mais comuns em mulheres, é possível que dihidroepiandrosterona (DHEA), um andrógeno com menos efeitos colaterais e virilizante, pode ser usado como uma opção terapêutica^{23,24}.

Outro fator que influencia no tratamento, é a percepção da obstrução do fluxo aéreo. Mulheres reclamam menos de por mais sintomas e mais limitações de atividade e pior qualidade de vida relacionadas a saúde²⁵.

Atualmente, muitos medicamentos estão disponíveis na terapia da asma, mas não as doses não diferem entre homens e mulheres, de acordo com as diretrizes atuais.

Fatores relacionados à atopia

A atopia pode ser detectada por IgE sérica específica ou por reatividade em testes cutâneos a alérgenos ambientais, e é frequentemente associada à asma. Nos últimos 20 anos houve um aumento na prevalência de atopia em vários países⁹.

O sexo masculino está associado a concentrações mais elevadas de IgE aos 6 meses que persistem até 2-4 anos. Os meninos têm maior chance de asma e atopia, com relação masculino/feminino de 1,5:1^{26,27}. Sears e cols. demonstraram que a prevalência de 4 ou mais resultados positivos nos testes cutâneos (de um painel de 11 alérgenos) foi duas vezes maior em meninos do que em meninas²⁸. Em adolescentes, observou-se que meninos têm maior positividade aos testes cutâneos para aeroalérgenos do que as meninas, sendo a polissensibilização mais frequente no sexo masculino, e a monossensibilização no feminino²⁹.

Em adultos, houve predomínio masculino na sensibilização a ácaros, mais pronunciado para *D. farinae* do que para *D. pteronyssinus*. Em crianças, há predominância masculina apenas para *D. pteronyssinus*³⁰.

A asma não alérgica parece ser mais prevalente em mulheres em todos os anos reprodutivos, enquanto nenhuma diferença de gênero foi observada para a asma alérgica³¹.

A exposição a alérgenos ambientais foi avaliada em diversos estudos nas últimas décadas, e parece provável que o nível de exposição afeta no risco de desenvolver anticorpos IgE contra esses alérgenos. Entretanto, há evidências que a exposição a ácaros da poeira doméstica no início da vida provavelmente não é um fator de risco importante para o aparecimento de asma. A exposição a alérgenos pode, no entanto, contribuir para a persistência de sintomas em crianças com asma alérgica²⁸.

Fatores anatômicos

A estrutura dos pulmões é um determinante de sua função ventilatória, e dados de estudos *post-mortem* relatam que os pulmões femininos são menores e mais leves que os pulmões masculinos. Particularmente, os volumes pulmonares femininos parecem estar relacionados a um número total menor de alvéolos. Embora os pulmões de mulheres e meninas sejam menores que os de homens e meninos da mesma altura, eles exibem taxas de fluxo expiratório forçado mais altas e VEF_1/CVF maior em meninas e mulheres³².

Ao nascimento, os pulmões das meninas são, em média, menores que os dos meninos e podem ter menos bronquíolos respiratórios, no entanto a maturação parece ser mais avançada no sexo feminino do que no feto masculino desde 16 a 26 semanas, e com cerca de 26 a 36 semanas em termos de perfis fosfolipídicos refletindo sua produção de surfactante. Apesar de menor tamanho, os pulmões de neonatos femininos correm menos risco de desenvolver taquipneia transitória do recém-nascido e síndrome do desconforto respiratório; e são mais responsivos aos aceleradores hormonais da produção de surfactante³³.

Em estudo realizado por Cohen e cols. com objetivo de avaliar diferenças das pequenas vias aéreas em asmáticos, demonstrou-se diferenças entre homens e mulheres em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado (FeNO). E assim como Hashimoto M. e cols., encontraram maior aprisionamento aéreo pulmonar em homens^{34,35}.

Fatores genéticos

A asma é uma doença heterogênea complexa, poligênica, e os genes interagem com fatores ambientais para induzir a asma em um indivíduo.

Vários marcadores no cromossomo 17q21 foram associados a asma de início na infância. Moffatt e cols. conduziram uma análise do início tardio e da asma ocupacional e relataram associação entre asma e polimorfismos de nucleotídeo único nos cromossomos 2, 6, 9, 15 e 22, sugerindo um papel comunicativo de estímulo originado do epitélio ao sistema imunológico adaptativo e ativação da inflamação das vias aéreas³⁶.

Alguns estudos demonstraram vários polimorfismos genéticos associados a mulheres e não a homens. Foi relatada uma associação entre o genótipo do receptor citotóxico T4 (CTLA-4) e a concentração de IgE no sangue do cordão umbilical em meninas de uma população de 644 recém-nascidos chineses. Em estudo com população adulta, Yang e cols. também encontraram uma associação entre o genótipo CTLA-4 (+49 A/G) e a concentração sérica de IgE, novamente apenas em mulheres. O CTLA-4 está envolvido no desenvolvimento de atopia e asma por uma via coestimulatória que regula a ativação das células T e a subsequente produção de IgE. O polimorfismo CTLA-4 (+49 A/G) altera a ativação de células T humanas^{37,38}.

Outro exemplo de diferença de sexo em associações genéticas é a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no endoperóxido prostaglandina H sintase da ciclooxigenase-2 (COX-2) (-165 G / C), um mediador da inflamação brônquica, principalmente no sexo feminino. Os COX-2-165 homocigotos CC foram super-representados em pacientes do sexo feminino, mas não no masculino, com asma (*odds ratio* = 3,08 [IC 95%, 1,35-6,63]; *p* = 0,01). Um efeito funcional desse polimorfismo foi confirmado pela produção de prostaglandina por monócitos do sangue periférico *in vitro*, relacionada ao genótipo do paciente³⁹.

Outro estudo envolvendo os genes de *toll-like receptors* 4 (TLR4) e IL-4, mostrou predisposição em mulheres de baixa substância responsiva à endotoxina do TLR4 e o alelo de alta produção de IgE da IL-4. O TLR4 desempenha um papel na resposta imunológica inata a bactérias gram-negativas, de acordo com a hipótese da higiene, a exposição precoce a altos níveis de endotoxina protege contra o desenvolvimento de asma. IL-4 é uma citocina Th2

envolvida na indução da hiper-responsividade das vias aéreas e na síntese de IgE²⁴.

Os estudos genéticos são essenciais para descobrir as causas da doença e permitir a aplicação de terapias específicas. Com o desenvolvimento da genética molecular, os estudos de genes candidatos oferecem uma visão dos diferentes tipos de estudos do ponto de vista genômico.

Fatores imunológicos

Os linfócitos CD4+, as células T reguladoras e os linfócitos B desempenham papéis importantes na inflamação alérgica da asma. Suas interações resultam em concentrações aumentadas de citocinas Th2 IL-4, IL-5 e IL-13, subsequentemente aumentam a concentração de IgE, influxo de eosinófilos no tecido pulmonar e desenvolvimento de hiper-responsividade brônquica^{40,41}.

Foi demonstrado que o estrogênio promove a produção de IFN- γ por células T *natural killer*, que se mostraram necessárias para o desenvolvimento de asma alérgica. Altos números de células NKT são mais comuns em mulheres do que em homens, e juntamente com a maior produção de IFN- γ induzida por estrogênio observada em mulheres, isso pode contribuir para diferenças de gênero na asma^{40,42}.

Em modelo murino, IL-13, IL-10, TGF- β e PDGF em lavado broncoalveolar aumentaram significativamente em fêmeas em comparação a camundongos machos, após sensibilização com ovoalbumina, além disso, as fêmeas foram mais suscetíveis ao remodelamento das vias aéreas. Em outro estudo em camundongos, verificou-se que a administração *in vivo* de estrogênio em concentrações semelhantes à gravidez ampliava o *pool* de Tregs e aumentava sua função supressora, provavelmente desenvolvendo a tolerância fetal⁴¹. Entretanto, outro estudo não detectou nenhuma alteração nas funções supressoras de Tregs com tratamento com estrogênio, embora também observou-se proliferação aumentada de Tregs⁴². Esses estudos sugerem que as concentrações de estrogênio na gravidez podem ser capazes de reduzir a inflamação das vias aéreas alérgicas, aumentando o número de Tregs.

Conclusão

Fatores como ambiente, genética, raça, obesidade, sexo e fenótipos específicos podem ter implicações importantes nos sintomas e tratamento da asma.

As diferenças relacionadas ao sexo na prevalência, fisiopatologia e morbidade da asma devem ser consideradas na avaliação e escolha do tratamento dos pacientes com asma. Mais estudos são necessários a fim de esclarecer as associações, que podem ser

úteis para predição de riscos, diagnóstico, tratamento farmacológico e medidas ambientais específicas para cada sexo, pois nenhuma abordagem específica foi proposta para o manejo da sibilância recorrente e/ou asma entre homens e mulheres.

Tabela 1

Evidências dos fatores associados ao sexo em sibilância recorrente e/ou asma

Autores	Ano	Tipo de estudo	País	Resultados
Castro-Rodríguez JA e cols.	2001	Coorte	EUA	Meninas que se tornaram obesas entre 6-11 anos tinham 7 vezes mais chance de asma com 11 e 13 anos
Gold DR e cols.	2003	Coorte	EUA	Risco de 1,5 vezes mais chance de asma e 2,2 vezes mais chance de asma persistente em meninas com maior taxa anual de aumento de IMC
Camargo CA e cols.	1999	Coorte	EUA	Mulheres que ganharam peso após os 18 anos apresentaram risco aumentado de desenvolver asma durante os quatro anos seguintes
Chinn S e cols.	2002	Coorte	Europa	Associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação com mulheres
Schachter LM	2001	Metanálise	Austrália	Mais sibilância e dispneia entre obesos
Gold DR e cols.	1993	Coorte	EUA	OR de sibilância persistente de 1,34 (1,07-1,69) para crianças fumantes. OR de 1,35 (1,13-1,60) para crianças com mães tabagistas.
Almqvist C e cols.	2007	Metanálise	Diversos	Meninos com pais que fumaram apresentaram maior reatividade brônquica (OR = 4,3, p = 0,009) que crianças cujos pais não fumaram
Strong C e cols.	2014	Coorte	China	Tabagismo doméstico previa ataques de asma para meninas (OR 3,11, IC 95%), mas não para meninos
Brunst KJ e cols.	2012	Coorte	EUA	Associação entre cotinina e FEF25-75% entre as meninas, com dois ou mais SPTs positivos aos 2 anos, mostrou os maiores déficits em FEF25-75% para meninas
Chen Y e cols.	1999	Coorte	Canadá	Mulheres fumantes com aumento de 1,7 vezes na prevalência de asma que nas mulheres não fumantes, com maior efeito em crianças do sexo feminino e adultos jovens
Glad JA e cols.	2012	Coorte	EUA	Nenhum aumento significativo no risco de visitas ao pronto-socorro para ozônio e PM2,5 em homens ou mulheres analisados separadamente
Brenner BE e cols.	2005	Coorte	EUA	Data de início dos sintomas, 28% eram pré-ovulatórios, 25% eram periovulatórios, 21% eram pós-ovulatórios e 27% eram perimenstruais
Fu L e cols.	2014	Coorte	EUA	Fase 1 (5 e 6 anos) - maior gravidade nos meninos; Fase 2 (idades de 7 a 9 anos) - nenhuma diferença de sexo na gravidade; e Fase 3 (10 a 17 anos) - maior gravidade nas meninas

Tabela 1 (continuação)

Evidências dos fatores associados ao sexo em sibilância recorrente e/ou asma

Autores	Ano	Tipo de estudo	País	Resultados
Johnston NW e cols.	2007	Caso-controle	Canadá	Meninos de 2 a 5 anos mostraram maior benefício com montelucaste, enquanto entre meninas o efeito do tratamento foi mais evidente em crianças de 10 a 14 anos
Paus-Jenssen ES e Cockcroft DW	2003	Coorte	Canadá	A atopía foi observada razão homem/mulher de 1,5: 1 (p = 0,001)
Sears MR e cols.	1993	Coorte	Nova Zelândia	A proporção de meninos de 13 anos com asma foi 1-6 vezes maior, e de asma já diagnosticada 1-4 vezes maior do que em meninas
Goldhahn K e cols.	2009	Revisão literatura	Europa	A prevalência de sensibilização ao <i>D. pteronyssinus</i> foi significativamente maior em meninos vs. meninas (razão homem/mulher: 1,39) e em homens vs. mulheres (razão homem/mulher, 1,40)
Leynaert B e cols.	2012	Coorte	Europa	Maior incidência de asma em mulheres do que em homens (HR 1,94; IC 95% 1,40 a 2,68). Mais de 60% das mulheres e 30% dos homens com asma de início recente não eram atópicos. Incidência de asma não alérgica foi maior em mulheres do que em homens ao longo de todos os anos reprodutivos (HR 3,51; IC 95% 2,21 a 5,58), nenhuma diferença de gênero foi observada na incidência de asma alérgica
Cohen J e cols.	2007	Ensaio clínico randomizado	Holanda	Aumento de atenuação induzidas pela metacolina na TC em homens e mais sinais de aprisionamento aéreo
Hashimoto M.	2006	Coorte	Japão	A porcentagem média de área de retenção de ar foi estatisticamente maior nos homens (9,8 ± 9,2%) do que nas mulheres (4,9 ± 5,2%)
Chang JC e cols.	2004	Coorte	Taiwan	A associação do alelo CTLA-4 (+49) A com níveis elevados de IgE foi encontrada apenas em mulheres
Yang KD e cols.	2004	Coorte	Taiwan	Mulheres com o genótipo A/A na posição CTLA-4 (+49) apresentaram níveis totais de IgE mais altos. Homens com diferentes genótipos na posição CTLA-4 (+49) não apresentaram diferença nos níveis totais de IgE
Szczeklik W e cols.	2004	Coorte	Polônia	Em mulheres asmáticas, mas não em homens, os homocigotos G-765C foram super-representados em comparação com os controles
Ådjers K e cols.	2005	Caso-controle	Finlândia	Mulheres com genótipo AG ou GG do TLR4 e do alelo T (genótipo CT ou TT) de IL4 tiveram um risco maior de asma
Takeda M e cols.	2012	Ensaio clínico	Japão	Em camundongos fêmeas, eosinófilos, linfócitos, citocinas Th2 e fatores de crescimento no líquido de lavagem broncoalveolar foram aumentados em comparação com camundongos machos
Prieto GA, Rosenstein Y	2006	Ensaio clínico	México	Doses fisiológicas de estradiol encontradas durante a gravidez, combinadas com a de CD3 / CD28, promoveram a proliferação de células Treg sem alterar seu fenótipo supressor

Referências

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548-54.
2. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19.
3. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1344-9.
4. Kalm-Stephens P, Nordvall L, Janson C, Neuman A, Malinowski A, Alving K. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. *Acta Paediatr.* 2020 Mar 18. doi: 10.1111/apa.15263 [pub ahead of print].
5. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(6):514-21.
6. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582-8.
7. Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey.* *Thorax.* 2002;57(12):1028-33.
8. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.* 2001;56(1):4-8.
9. Kuschner WG. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1073.
10. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):457-63.
11. Gold DR, Rotnitzky A, Damokosh AI, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG, et al. Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(1):10-8.
12. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA 2 LEN review. *Allergy.* 2008;63(1):47-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x
13. Strong C, Chang LY. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: Gender differences. *J Child Heal Care.* 2014;18(4):388-98.
14. Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, Bernstein DI, McKay RT, Khurana Hershey GK, et al. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(5):479-87.
15. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):255-62.
16. McCallister JW, Mastrorade JG. Sex differences in asthma. *J Asthma.* 2008;45(10):853-61.
17. Glad JA, Brink LL, Talbott EO, Lee PC, Xu X, Saul M, et al. The relationship of ambient ozone and PM2.5 levels and asthma emergency department visits: Possible influence of gender and ethnicity. *Arch Environ Occup Heal.* 2012;67(2):103-8.
18. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma - Secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):46.
19. Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, Camargo CA. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax.* 2005;60(10):806-9.
20. Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences. *Clin Chest Med.* 2019;40(1):149-61.
21. Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, Teach SJ, Resca L, Hoffman EP, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):898-907.
22. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e702-12.
23. Choi IS. Gender-specific asthma treatment. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):74-80.
24. Ädjers K, Karjalainen J, Pessi T, Eklund C, Hurme M. Epistatic Effect of TLR4 and IL4 Genes on the Risk of Asthma in Females. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2005;138(3):251-6. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/88726>
25. Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW, Astarita C, Balbo P, et al. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: A post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® in the Management of Asthma) study. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):1-10.
26. Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gend Med.* 2007;4(SUPPL. 2):133-46.
27. Paus-Jenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2003;91(1):34-7. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62055-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62055-8).
28. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(11):941-8.
29. Rosario CS. Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba, Paraná [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2018. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/65989>.
30. Goldhahn K, Bockelbrink A, Nocon M, Almqvist C, DunnGalvin A, Willich SN, et al. Sex-specific differences in allergic sensitization to house dust mites: a meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2009;102(6):487-94. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60122-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60122-6).
31. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax.* 2012;67(7):625-31.
32. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax* [Internet]. 1982 Aug 1;37(8):564-71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916312179>.
33. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax.* 1999;54(12):1119-38.
34. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, Oudkerk M, Postma DS. Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med.* 2008;102(9):1264-71.
35. Hashimoto M, Tate E, Watarai J, Sasaki M. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol.* 2006;61(10):883-7.
36. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;119:384-90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.017>.
37. Chang JC, Liu CA, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Huang EY, et al. Gender-limited association of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polymorphism with cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):506-12.
38. Yang KD, Liu CA, Chang JC, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(1):32-7.
39. Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G -765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):248-53.

40. Sandberg JK, Ljunggren HG. Development and function of CD1d-restricted NKT cells: Influence of sphingolipids, SAP and sex. *Trends Immunol.* 2005;26(7):347-9.
41. Takeda M, Tanabe M, Ito W, Ueki S, Konno Y, Chihara M, et al. Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. *Respirology.* 2013;18(5):797-806.
42. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology.* 2006;118(1):58-65.

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

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



Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas

COVID-19 immunopathology and its clinical implications

Fernando M. Aarestrup¹

RESUMO

Compreender os mecanismos imunopatológicos envolvidos na evolução da COVID-19 é um desafio para a ciência mundial. A observação da existência de formas clínicas diferentes da doença, podendo ocorrer desde manifestações leves até formas graves, demonstra a complexidade da resposta imune desenvolvida frente à infecção pelo SARS-CoV-2. Nesta revisão da literatura, utilizamos as bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO a partir de dezembro de 2019, quando surgiram os primeiros casos da doença. A relação entre as diferentes formas clínicas da COVID-19 com o desenvolvimento da resposta imune foi amplamente discutida. As diferenças da evolução da COVID-19 em crianças e idosos foram avaliadas focalizando aspectos da resposta imune que podem conferir prognóstico favorável ou risco de desenvolvimento de formas clínicas graves. Particularidades da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com imunossupressão e em portadores de asma foram analisadas. Os mecanismos imunopatológicos envolvidos no desenvolvimento das formas graves da COVID-19 foram abordados com ênfase no fenômeno “tempestade de citocinas”.

Descritores: COVID-19, imunologia, SARS-CoV-2, coronavírus.

ABSTRACT

Understanding the immunopathological mechanisms involved in the evolution of COVID-19 is a challenge for science worldwide. The observed existence of several clinical forms of the disease with mild to severe manifestations demonstrates the complexity of the immune response to SARS-CoV-2 infection. In this literature review, we searched the PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO databases for studies published after December 2019, when the first cases of the disease were described. The relationship between the different clinical forms of COVID-19 and the development of immune response was widely discussed. The differences in the evolution of COVID-19 in children and elderly were evaluated focusing aspects of the immune response that may confer favorable prognosis or risk of developing severe clinical forms. Particularities of SARS-CoV-2 infection in patients with immunosuppression and in asthma patients were analyzed. The immunopathological mechanisms involved in the development of severe forms of COVID-19 were addressed, with emphasis on the cytokine storm phenomenon.

Keywords: COVID-19, immunology, SARS-CoV-2, coronavirus.

Introdução

Em dezembro de 2019, autoridades de saúde chinesas descreveram casos de pneumonia grave causada por um novo tipo de coronavírus. A fonte de contaminação, inicialmente, foi considerada um mercado de animais na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Classicamente, morcegos, aves e outros animais, principalmente aqueles de vida selvagem, podem ser hospedeiros destes vírus RNA. Surtos

anteriores de coronavírus que causam as doenças respiratórias SARS (síndrome respiratória aguda grave) e MERS (síndrome respiratória do oriente médio), tiveram o contágio entre animais e humanos e entre humanos, comprovado. Em 12 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) denominou o vírus em questão, temporariamente, como “novo coronavírus de 2019” (2019-nCoV). Posteriormente,

1. Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital Maternidade Therezinha de Jesus - Hospital de Ensino - HMTJ, Juiz de Fora, MG, Brasil. Professor Titular, Universidade Federal de Juiz de Fora - Laboratório de Imunopatologia e Imunologia Clínica CBR - UFJF, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Submetido em: 25/05/2020, aceito em: 29/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):172-80.

a análise de seu genoma revelou homologia de 80 a 90% com o SARS-CoV, agente etiológico da SARS, ficando estabelecido o termo SARS-CoV-2 como sua denominação definitiva¹⁻³.

O SARS-CoV-2 é o sétimo vírus da família de coronavírus a infectar seres humanos. Os coronavírus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 causam sintomas comuns de resfriado em indivíduos imunocompetentes. O SARS-CoV, por sua vez, foi o agente causal dos surtos de SARS em 2002 e 2003, na província de Guangdong, China. Em 2012, o MERS-CoV foi reconhecido como agente etiológico da MERS, no Oriente Médio²⁻⁴. Em 11 de março de 2020, a doença causada pelo SARS-CoV-2 foi denominada COVID-19 pela OMS, que reconheceu sua disseminação em todos os continentes. Ao contrário da SARS e da MERS que tiveram seus surtos controlados, a COVID-19, infelizmente, adquiriu *status* de pandemia³⁻⁵. Estratégias de isolamento e distanciamento social têm sido adotadas em todo o mundo com intuito de controlar a disseminação da infecção por este novo coronavírus.

Clinicamente, a infecção por SARS-CoV-2 provoca desde o resfriado comum até quadros sistêmicos caracterizados por síndrome respiratória aguda grave, podendo ocorrer, concomitantemente, coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de estado sistêmico inflamatório grave caracterizado, imunopatologicamente, por ocorrer uma “tempestade de citocinas”. A gravidade das manifestações clínicas está relacionada às condições sistêmicas dos indivíduos infectados. Portadores de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, insuficiência renal e hipertensão arterial sistêmica (HAS) possuem alto risco de desenvolvimento de doença grave e, conseqüentemente, maior possibilidade de óbito. Idosos, caracteristicamente, também apresentam maiores incidências de síndrome respiratória aguda grave e de mortalidade. De modo interessante, ao contrário de outras viroses respiratórias como a infecção pelos vírus influenza H1N1, crianças possuem menor risco de infecção e, quando esta ocorre, tendem ao desenvolvimento de quadros clínicos leves⁴⁻⁶.

O acometimento pela COVID-19 de pacientes imunossuprimidos, seja por tratamento de neoplasias malignas ou por controle da rejeição de transplantes de órgãos, parece ser proporcionalmente pequeno diante do número total de casos e, peculiarmente, estes pacientes apresentam evolução clínica favorável em comparação a outras comorbidades. Até o momento, embora existam poucos relatos publicados,

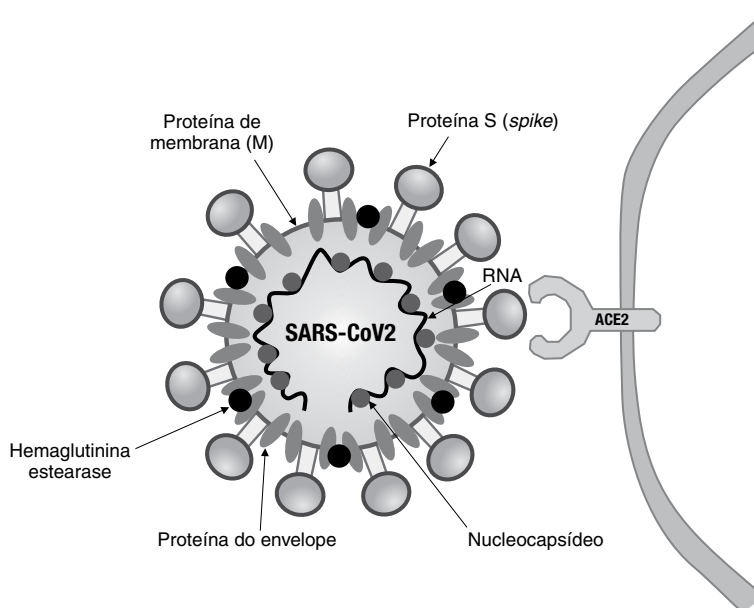
portadores de imunodeficiências primárias não apresentaram pior evolução clínica com desenvolvimento de doença grave. Outra constatação interessante é a de que pacientes com alergias respiratórias, como asma, provavelmente não apresentam maior susceptibilidade a infecção pelo SARS-CoV-2 e não pertencem ao grupo de risco para o desenvolvimento de formas clínicas graves da COVID-19⁷⁻⁹.

Uma corrida global pela busca de conhecimento sobre a COVID-19 está em curso. Cientistas de laboratórios de pesquisa em todo o mundo trabalham incansavelmente para obtenção, o quanto antes, de estratégias de imunoprofilaxia e de terapêutica para a infecção pelo SARS-CoV-2. Nesta revisão da literatura focalizamos os estudos que abordaram os mecanismos imunológicos associados ao desenvolvimento da infecção pelo SARS-CoV-2. As prováveis implicações clínicas provenientes do conhecimento da imunopatologia da COVID-19 foram discutidas.

Como o SARS-CoV-2 infecta as células humanas?

Os HCoVs são vírus RNA que possuem como característica morfológica marcante a presença, em sua superfície, da proteína S formando projeções chamadas *spike*. São reconhecidas quatro moléculas estruturais no vírus: proteína S, proteínas de membrana, proteína do nucleocapsídeo e proteína do envelope viral. A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura molecular do SARS-CoV2. A patogenicidade do SARS-CoV-2 correlaciona-se com a alta afinidade da proteína S por receptores das células alvo. O SARS-CoV e o SARS-CoV2 utilizam a enzima conversora da angiotensina-2 (ACE2), como receptor, para estabelecer a infecção nas células hospedeiras. A proteína S do SARS-CoV 2 possui tropismo pela molécula ACE2. Adicionalmente, a enzima hemaglutinina esterase, presente na superfície viral, interage com resíduos de ácido siálico que fazem parte da membrana celular humana, promovendo outro tipo de mecanismo de penetração e de inserção do SARS-CoV 2 nas células⁹⁻¹².

Inicialmente, quadros de infecção respiratória aguda com pneumonia grave foram reconhecidos como a mais importante causa de óbito em pacientes com COVID-19. Com a evolução da pandemia e realização de estudos em todo o mundo, as complicações cardiovasculares e distúrbios de coagulação associados a um estado inflamatório sistêmico grave passaram a chamar atenção como fatores agravantes do quadro

**Figura 1**

Estrutura molecular do SARS-CoV2 e interação com o receptor celular ACE2

clínico de pessoas infectadas com SARS-CoV2. A molécula ACE2 é expressa em várias células, tais como células epiteliais dos alvéolos pulmonares (pneumócito II), células endoteliais, enterócitos do intestino delgado, células musculares lisas, células miocárdicas e células epiteliais dos túbulos renais proximais. Portanto, o receptor para o SARS-CoV2 está presente em vários sistemas, como respiratório, gastrointestinal, renal e cardiovascular. Provavelmente, tal fato está associado com o comprometimento sistêmico observado em casos graves da COVID-19^{9,10,12}. Por fim, uma importante constatação é a de que tabagismo, diabetes e hipertensão arterial sistêmica promovem um aumento da expressão de ACE2^{9,10}. Tal fato explica, em parte, a associação destas comorbidades com o aumento do risco de desenvolvimento de formas clínicas graves de COVID-19.

Por que crianças, geralmente, desenvolvem COVID-19 leve à moderada?

A COVID-19 tem sido documentada em bebês prematuros, lactentes, crianças e adolescentes. Estudos epidemiológicos revelam que a incidência de quadros graves de infecção pelo SARS-CoV2 em crianças e

adolescentes é inferior à observada em adultos e idosos. Casos fatais em crianças são relativamente raros. A maioria das crianças tem um curso clínico mais leve caracterizado por febre, tosse, fadiga, mialgia, vômitos e diarreia. Estes sintomas geralmente apresentam resolução entre 7 a 10 dias¹³⁻¹⁵. Uma hipótese para este curso clínico é a de que crianças e adolescentes apresentam menor expressão celular da molécula ACE2. Adicionalmente, estudos demonstraram que a resposta intracelular induzida pela ACE2 em células epiteliais alveolares de crianças é menor do que a observada em adultos. O fato de comorbidades, como diabetes e doenças cardiovasculares, serem menos comuns em crianças também contribui para que ocorra uma melhor evolução clínica¹⁴⁻¹⁶.

Outra possibilidade que pode explicar a menor susceptibilidade da infecção pelo SARS-CoV2 e o desenvolvimento de formas clínicas de COVID-19 leve à moderada nas crianças em idade escolar são as características peculiares da resposta imune nas diferentes faixas etárias. A resposta imune inata efetiva em crianças provavelmente é um fator que diminui a susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV2 e o risco de evolução para formas graves da COVID-19. Nos idosos, a imunossenescência é uma

característica peculiar que modifica o desenvolvimento da resposta imune, particularmente a resposta inata, predispondo ao desenvolvimento de doenças infecciosas e neoplasias malignas¹⁷⁻²⁰.

As infecções por HCoVs são largamente distribuídas em todo mundo, geralmente causando doença leve, do tipo resfriado comum. Os coronavírus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, e HCoV-HKU causam sintomas de resfriado com manifestações clínicas de excelente prognóstico, sendo autolimitadas e envolvendo em 7 a 10 dias. Tanto a imunidade inata quanto a adquirida possuem papel importante no controle da infecção por hCoVs. Devido à eficácia da resposta inata em crianças, muitas apresentam quadro de doença subclínica. A exposição frequente de crianças a estes HCoVs pouco patogênicos pode induzir o desenvolvimento de resposta imune adquirida mediada por linfócitos T e linfócitos B, permitindo o controle das manifestações clínicas sem necessidade de terapêutica específica. Entretanto, ainda não foi totalmente esclarecido se esta imunidade desenvolvida contra estes tipos de coronavírus pouco patogênicos pode influenciar a eficácia da resposta imune em crianças expostas ao SARS-CoV2^{14,15,21}. Dados de estudos preliminares sugerem que existe pouca ou nenhuma proteção cruzada mediada por anticorpos específicos para HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, e HCoV-HKU1 contra o SARS-CoV-2^{15,21,22}.

A imunossenescência contribui para diminuição da capacidade do sistema imunológico em responder eficazmente às infecções em idosos. As alterações biológicas que levam à imunossenescência são pouco conhecidas. Atualmente, inúmeros tipos de células envolvidas nas imunidades inata e adquirida exibem alterações funcionais como resultado do envelhecimento. Estas manifestações em nível celular são provocadas por desregulação do sistema imunológico promovendo, com o envelhecimento, um novo estado de interações celulares mediadas por citocinas. Tal desregulação do sistema imune, provavelmente devido ao menor número e menor atividade de linfócitos Treg, leva à diminuição da capacidade quimiotática de neutrófilos e à diminuição da quantidade de células *natural killers* (NK), além da deficiência no controle da produção de citocinas imunomoduladoras. O chamado “fenótipo secretor associado à senescência” (SASP - *Senescence-associated secretory phenotype*) é responsável pelo aumento da produção de citocinas específicas, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios¹⁸⁻²⁰. O SASP promove estado inflamatório crônico de baixo grau, o que contribui ainda mais

para alterar a regulação da resposta imunológica, dificultando a resposta a vacinas e, provavelmente, a novos patógenos como o SARS-CoV-2.

Aprendendo com as pandemias de Influenza desde 1918 e com os surtos de SARS e MERS

A pandemia de gripe de 1918 levou a óbito aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Atualmente, sabemos que o patógeno responsável por esta tragédia na história mundial foi o vírus H1N1, que infectou na época cerca de 500 milhões de pessoas. Desde 1918, o mundo já experimentou quatro pandemias de vírus Influenza: a pandemia asiática de Influenza em 1957, a pandemia de Influenza de Hong Kong em 1968, e a pandemia de “gripe suína” em 2009. Durante esta pandemia de 1918, várias formas clínicas com espectro de doença de leve à grave foram observadas, similarmente ao que ocorre na COVID-19²³⁻²⁶.

Na pandemia de H1N1 de 1918, em contraste ao observado na pandemia de SARS-CoV2, a menor taxa de mortalidade na população acima de 30 anos sugere provável imunidade reativa cruzada pré-existente com outros vírus que infectaram a população na época. A ausência de anticorpos específicos pré-existentes e/ou de reatividade cruzada, assim como imunidade celular capaz de impedir a multiplicação viral, são fatores que provavelmente contribuem para a elevada taxa de morbidade e mortalidade em adultos jovens^{25,26}.

A associação do perfil etário epidemiológico com as formas graves da COVID-19 e da gripe Influenza de 1918 sugerem algumas hipóteses que, se confirmadas, podem ajudar no entendimento da imunopatologia da infecção pelo SARS-CoV2. Casos graves de COVID-19 são significativamente mais observados em idosos, sugerido que até o momento não existe memória imunológica nem resposta imune cruzada efetiva entre o SARS-CoV2 e outros coronavírus. Semelhante ao que ocorre na patogênese da SARS e da MERS, pacientes graves com COVID-19 apresentam estado hiperinflamatório generalizado, caracterizado pela chamada “tempestade de citocinas”³⁰⁻³⁵. Estudos recentes sugerem que os pacientes com formas graves de COVID-19 têm níveis séricos elevados de IL-6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) associados ao aumento da proteína C-reativa, caracterizando, assim, um clássico estado hiperinflamatório^{6,36}. O quadro inflamatório crônico basal em idosos associado à imunossenescência pode

contribuir para a gravidade da COVID-19 neste grupo populacional. Idosos parecem ser mais propensos a desenvolver inflamação sistêmica generalizada devido à desregulação da resposta imune, facilitando assim o surgimento da tempestade de citocinas. De modo interessante, crianças e adolescentes geralmente não apresentam a produção desregulada e exacerbada de mediadores inflamatórios que leva à tempestade de citocinas, como consequência da infecção pelo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV2^{13,21}.

Estudos experimentais realizados para tentar reproduzir e estudar os mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção pelo H1N1 também destacam a importância da tempestade de citocinas na imunopatologia destas viroses com capacidade de provocarem síndrome respiratória aguda grave²⁷⁻²⁹. Os resultados destes estudos revelaram que, de modo semelhante ao observado nos pacientes com COVID-19 em suas formas graves, a desregulação da resposta imune, acarretando uma “tempestade de citocinas”, foi o principal evento responsável pelo desenvolvimento do estado hiperinflamatório sistêmico, levando a lesões em vários órgãos.

Crianças em idade escolar estão em um “período de lua-de-mel” com o sistema imune. Estímulos antigênicos frequentes associados à regulação das respostas celular e humoral fazem parte do desenvolvimento e do amadurecimento imunológico, proporcionando maior resistência a uma variedade de bactérias e vírus. Esta plasticidade do sistema imune em crianças permite o desenvolvimento rápido de mecanismos capazes de responder a novos patógenos. Este fenômeno corresponde a uma das hipóteses para explicar o fato histórico da recuperação da maior parte das crianças infectadas nas pandemias de gripe Influenza de 1918 e de 2009^{21,25,26}. Extrapolando os conhecimentos sobre a plasticidade e a rapidez da resposta imune, várias hipóteses sobre a imunopatologia da COVID-19 em crianças podem ser elaboradas. Durante a infância, mecanismos de regulação efetivos estimulados pela constante apresentação de novos antígenos e consequente diferenciação de linfócitos Treg específicos capazes de regular a atividade de vários tipos celulares como linfócitos Th1, Th2 e Th17 podem permitir o desenvolvimento de resposta imune contra o SARS-CoV2, sem provocar a tempestade de citocinas que caracteriza as formas clínicas graves. Portanto, as crianças são infectadas, mas devido a mecanismos de controle da resposta, apresentam quadros clínicos leves à moderados, além de conseguirem conter a

proliferação viral por meio de reação inflamatória coordenada e autolimitada, sem danos teciduais ou alterações sistêmicas importantes.

Características da resposta imune nos pacientes com formas graves de COVID-19

Lin Ling e cols. hipotetizaram que a história natural da COVID-19 possui três fases descritas a seguir: a fase de viremia que ocorre até o 7° dia, a fase aguda entre 7° e 10° dia caracterizada pela presença de pneumonia, e uma terceira fase que pode variar dependendo da capacidade do sistema imune de controlar a infecção viral adequadamente³⁵. A maioria dos pacientes, principalmente crianças e adultos saudáveis, evoluem satisfatoriamente, e entre 14 a 21 dias apresentam uma fase de recuperação. Entretanto, portadores de comorbidades e idosos podem nesta terceira fase apresentar formas graves evoluindo para o óbito. Os autores ressaltam dados da literatura que demonstraram que os pacientes que evoluem para formas clínicas graves apresentam vários achados laboratoriais, tais como: linfopenia, aumento de expressão D-dímero, aumento da carga viral e o aumento dos níveis séricos de citocinas inflamatórias. Neste mesmo artigo eles discutiram a indicação de utilizar terapêutica anticoagulante, tendo como parâmetro para sua utilização o aumento dos níveis séricos de D-dímero.

Giamarellos-Bourboulis e cols., avaliando o perfil de produção de mediadores inflamatórios de 54 pacientes com COVID-19, postularam que existem dois mecanismos imunológicos que causam lesões teciduais em pacientes que desenvolvem lesão respiratória grave⁶. O primeiro mecanismo corresponde à síndrome de ativação de macrófagos (MAS - *macrophage activation syndrome*), e o segundo é representado por uma alteração da apresentação antigênica direcionando a uma produção elevada de IL-6 com desregulação da resposta imune. Adicionalmente, níveis séricos elevados de TNF- α também foram detectados amplificando o estado de desregulação da resposta imune que, além de não ser capaz de conter o processo infeccioso, acaba por promover o desenvolvimento de uma resposta hiperinflamatória sistêmica e lesões teciduais. Este estudo também constatou uma linfopenia com redução de linfócitos T CD4+ e células NK, portanto pacientes que apresentam evolução clínica não satisfatória possuem alterações tanto na resposta imune inata, quanto na resposta imune adquirida.

A presença de linfopenia e a tempestade de citocinas como expressão máxima da desregulação da resposta imune foi observada em vários outros estudos realizados em pacientes com forma clínica grave de COVID-19. Em estudo com 1.099 pacientes, a linfopenia foi presente em 914 (83,2%) dos pacientes na admissão hospitalar. Níveis séricos elevados de vários mediadores pró-inflamatórios, tais como interleucina-1beta (IL-1 β), IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos-(GM-CSF), IFN- γ , IP10 (*interferon γ -inducible protein*), TNF- α , e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram encontrados em pacientes com COVID-19^{5,6,36,37}.

Como descrito anteriormente na SARS, MERS e COVID-19, a MAS corresponde a um importante mecanismo imunopatológico que leva ao desenvolvimento da angústia respiratória grave, linfopenia, coagulopatia, elevação de transaminases, hiperferritinemia e disfunção de múltiplos órgãos. A síndrome MAS é um fenômeno também observado em doenças autoimunes, como por exemplo, artrite idiopática juvenil. O emprego de corticoides por via sistêmica, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa são tratamentos preconizados nestas situações. Em virtude da elevada produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, os corticosteroides sistêmicos chegaram a ser inicialmente utilizados no tratamento de pacientes com doença grave, com o intuito de reduzir o processo inflamatório nos pulmões. Entretanto, existem evidências em pacientes com SARS e MERS que demonstraram que o uso de corticoides pode diminuir o *clearance* viral. Tal fato levou a OMS a não recomendar o emprego rotineiro de corticoides sistêmicos^{38,39}.

Controlar a replicação viral concomitantemente com a modulação da resposta inflamatória é o principal desafio no tratamento da COVID-19. O emprego de corticoides por via sistêmica e/ou fármacos imunossuppressores em doenças autoimunes apresentam bons resultados, mas no caso uma doença viral caracterizada por elevada velocidade de replicação do agente etiológico, a inibição da resposta imune pode favorecer a evolução do processo infeccioso. Por outro lado, estratégias de Medicina de Precisão que inibem de modo seletivo citocinas chaves neste fenômeno de tempestade de citocinas parecem ser promissoras no tratamento de pacientes com COVID-19. O emprego do biológico Tocilizumab, que inibe seletivamente a IL-6, resgatou parcialmente a des-

regulação da resposta imune causada pela infecção pelo SARS-CoV²⁶. Outra possibilidade terapêutica promissora é a combinação de fármacos antivirais com anti-inflamatórios. Ensaios clínicos de qualidade poderão elucidar futuramente a eficácia destas modalidades de tratamento que, embora promissoras, ainda não possuem evidências científicas robustas para serem utilizadas como rotina terapêutica.

A busca por biomarcadores capazes de orientar o prognóstico também vem sendo pesquisada. Estudos realizados em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva (UTI) que evoluíram para desfechos fatais sugerem que níveis séricos elevados de duas quimiocinas, MCP-3 (*monocyte chemotactic protein-3*) e a IP-10 (*interferon gamma induced protein 10*), podem ser marcadores que indicam gravidade e consequente maior probabilidade de óbito^{40,41}. A avaliação do perfil de células envolvidas na resposta imune na infecção pelo SARS-CoV-2 pode nos ajudar a compreender a imunopatologia e inferirmos achados clínicos e laboratoriais, auxiliando na avaliação dos pacientes.

Um interessante estudo laboratorial realizado com pacientes com COVID-19 revelou dados importantes sobre a regulação da resposta imune³⁶. Foram avaliados 65 pacientes com COVID-19, classificados como formas leves (n = 30), graves (n = 20) e extremamente graves (n = 15) da doença. Níveis séricos elevados de ferritina, desidrogenase láctica e D-dímero, foram detectados em pacientes graves e extremamente graves. O número absoluto de linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e linfócitos B foram todos gradualmente diminuindo com o aumento da gravidade da doença. Uma redução da porcentagem de células T reguladoras naturais (nTreg) foi constatada em pacientes extremamente graves. Estes achados fortalecem a hipótese de que a desregulação da resposta imune é um fenômeno crucial na determinação de evolução clínica desfavorável.

Os dados em conjunto dos diversos estudos clínicos e laboratoriais realizados nos pacientes infectados com SARS-CoV-2 e que evoluíram para síndrome respiratória aguda grave fortalecem a teoria de que existem dois mecanismos imunopatológicos que explicam os casos que não evoluíram satisfatoriamente^{5,6,36,37}. A MAS, caracterizada pela intensa ativação de macrófagos e produção elevada de IL-1 nas fases iniciais da doença, apresenta uma série de eventos que são constatados laboratorialmente nas análises do soro dos pacientes graves. Pacientes que apresentam uma moderada

apresentação de antígenos evoluem com linfopenia associada a diminuição de linfócitos B e linfócitos T CD4+, redução dos níveis séricos de IgA e IgM, aumento da produção das citocinas IL-1, IL-6, TNF- α , aumento das enzimas hepáticas ALT/AST, níveis séricos de D-dímero, proteína C-reativa e ferritina elevados. Pessoas que na fase inicial da doença apresentam uma fraca apresentação do antígeno com linfopenia (diminuição no sangue periférico de células NK, linfócitos B e linfócitos T CD4+, e linfócitos T CD8+) caminham para a desregulação da resposta imune, com aumento acentuado da produção de IL-6, elevando a taxa de vários outros parâmetros laboratoriais, tais como PCR, D-dímero e ALT/AST.

A Figura 2 representa esquematicamente a interação entre células e citocinas que participam do processo imunopatológico da COVID-19.

Doenças alérgicas podem modificar a patogênese da COVID-19?

A relação entre infecções virais respiratórias e exacerbação de asma é bem descrita na literatura. Pacientes com asma podem apresentar uma alteração na resposta imune inata, diminuindo a produção de IFN- γ e IFN- β e levando a uma maior suscep-

tibilidade ao desenvolvimento de infecções virais respiratórias⁴³. Além disso, as viroses respiratórias induzem o descontrole da asma. Portanto, estamos diante de uma relação bidirecional onde viroses e asma são fatores agravantes na evolução clínica, seja da infecção, ou do processo alérgico.

Doenças cardiovasculares, diabetes e doenças pulmonares crônicas foram reconhecidas como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves de COVID-19. Entretanto, Zhang e cols. publicaram um estudo sobre as características clínicas de 140 casos (58 graves e 82 leves) de COVID-19, e nenhuma doença alérgica, incluindo asma e rinite alérgica, foi relatada pelos pacientes⁴⁴. Estudos epidemiológicos também não identificaram a asma como um fator de risco para COVID-19 grave⁴⁵.

Recentemente, foi demonstrada uma diminuição da expressão da molécula ACE2 no epitélio da mucosa nasal de crianças com sensibilização alérgica comprovada e asma alérgica⁹. Resultado semelhante também foi observado em adultos portadores de asma. A expressão da ACE2 no epitélio da mucosa nasal e brônquico em adultos com rinite e/ou asma diminuiu significativamente após a realização de teste de provocação nasal com alérgeno. Neste mesmo estudo, os autores sugerem que pode existir uma

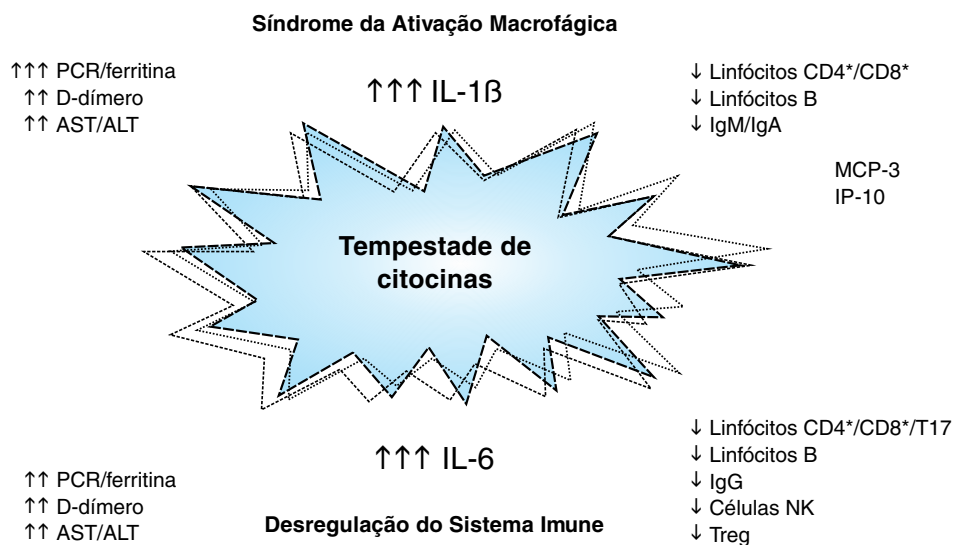


Figura 2

Mecanismos imunológicos que levam à tempestade de citocinas associada às formas graves da COVID-19

relação inversamente proporcional entre a expressão de ACE2 no epitélio respiratório de vias aéreas superiores e inferiores com o desenvolvimento de inflamação Tipo 2 em indivíduos atópicos. Esta hipótese elegantemente levantada possui fundamentos sólidos do ponto de vista imunopatológico e de observação clínica quanto à gravidade da COVID-19 em atópicos, entretanto, precisa ser melhor investigada.

Os dados em conjunto dos estudos realizados até o momento, demonstram que as formas graves de COVID-19 possuem um perfil de citocinas característico com aumento dos níveis séricos de IL-6, TNF e IL-1, configurando um padrão de resposta não tipo 2^{5,6,9,31,35}. A denominada “tempestade de citocinas” provavelmente é o evento principal com relação ao desenvolvimento das formas graves da COVID-19, e o aumento de possibilidade de desfechos fatais. Portanto, pessoas que geneticamente apresentam uma predisposição para desenvolverem uma inflamação do tipo 2 como ocorre em atópicos, teoricamente podem apresentar peculiaridades na resposta imune frente à infecção pelo SARS-CoV-2.

O que sabemos sobre imunossupressão e infecção pelo SARS-CoV-2?

Recente revisão sistemática da literatura identificou artigos relevantes sobre a relação entre COVID-19 e imunodeficiências⁸. Foram incluídos estudos que relataram dados sobre pacientes imunossuprimidos adultos e crianças infectados com SARS-CoV-2. Foram incluídos no estudo, informações sobre a evolução clínica de 110 pacientes submetidos à imunossupressão devido a tratamento oncológico ou por receberem transplante de órgãos. Pacientes com câncer que apresentavam uma condição clínica geral mais comprometida, geralmente apresentaram evolução mais grave da COVID-19, mas, não necessariamente, foi constatado um mau prognóstico. Os autores concluíram que pacientes imunossuprimidos com COVID-19 parecem ser poucos em relação aos números gerais, e apresentam um resultado favorável em comparação com outras comorbidades. Tal fato pode ser explicado por um hipotético papel protetor de uma resposta imunológica celular menos desenvolvida, determinando uma apresentação menos agressiva da doença.

O relato recente de dois casos clínicos de pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) que foram infectados com o SARS-CoV-2 e se recuperaram demonstra a complexidade da resposta

imune na COVID-19⁴⁶. Ambos os pacientes desenvolveram pneumonia intersticial caracterizada por febre, tosse e anorexia e associada à elevação da PCR e da ferritina, mas não necessitaram de ventilação mecânica e cuidados intensivos. A descrição destes dois casos permite concluir que a resposta imune mediada pelos linfócitos T pode ser suficiente para combater este vírus em indivíduos que não conseguem sintetizar imunoglobulinas. Esta intrigante e inesperada evolução destes pacientes sugere que o sistema imune pode utilizar múltiplas vias para controlar a infecção pelo SARS-CoV-2.

Considerações finais

Estamos diante de um momento histórico. Os médicos Alergistas e Imunologistas necessitam de conhecimento profundo sobre a imunopatologia da COVID-19 para atuarem nas seguintes situações específicas:

- orientação e educação de pacientes sobre cuidados individuais durante a pandemia;
- indicação de imunoprofilaxia vacinal para doenças que podem contribuir para o agravamento da COVID-19;
- manejo do tratamento das doenças alérgicas em tempos de COVID-19;
- assumir o papel de multiplicadores do conhecimento sobre a resposta imune na infecção pelo SARS-CoV-2.

Referências

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
5. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med*. 2020;21:1-9.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe*. 2020;27:1-9.
7. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. doi: 10.1111/pai.13263.

8. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect.* 2020;81(1):e61-e66. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.026
9. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [letter to the editor]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;20:30551-0. doi:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009
10. Li G, Hea X, Zhanga L, Rana Q, Wanga J, Xionga A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;13:102463.
11. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, del Rio PR, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - the 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2020. doi:10.1111/pai.13262.
12. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara S, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology.* 2020;215:108448.
13. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-C, Hsueh P-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
14. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
15. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMc2005073.
16. Long X, Zhu J, Zhao R. Epidemiology and clinical features of highly pathogenic human coronavirus infection in children. *Chin J Pediatr.* 2020;58:E01.
17. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. *Experimental Gerontology.* 2019;124:110632.
18. Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, Riley RL, Frasca D, Dunn-Walters DK, et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. *Trends Immunol.* 2009;30:313-8.
19. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De LM, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci.* 2000;908:244-54.
20. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:183-90.
21. X Lu, Xiang Y, Du H, Wong GW. SARS-CoV-2 infection in children - Understanding the immune responses and controlling the pandemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;00:1-5.
22. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310.
23. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:303-12.
24. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1193-9.
25. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 Influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:343.
26. Ahmed R, Oldstone MB, Palese P. Protective immunity and susceptibility to infectious diseases: lessons from the 1918 influenza pandemic. *Nat Immunol.* 2007;8:1188-93.
27. de Wit E, Siegers JY, Cronin JM, Weatherman S, van den Brand JM, Leijten LM et al. 1918 H1N1 influenza virus replicates and induces pro-inflammatory cytokine responses in extrarrespiratory tissues of ferrets. *J Infect Dis.* 2018;217:1237-46.
28. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007;445:319-23.
29. Memoli MJ, Tumpey TM, Jagger BW, Dugan VG, Sheng ZM, Qi L, et al. An early 'classical' swine H1N1 influenza virus shows similar pathogenicity to the 1918 pandemic virus in ferrets and mice. *Virology.* 2009;393:338-45.
30. Taisheng L, Zhifeng Q, Linqi Z, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189:648-51.
31. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology.* 2020. doi 10.1002/art.41285.
32. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: cause and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529-39.
33. Ng PC, Lam CWK, Li AM, Wong CK. Inflammatory Cytokine Profile in Children With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatrics.* 2004;13:e7-e14.
34. Cao Z, Liu L, Du L, Zhang C, Jiang S, Li T, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virol J.* 2010;7:299.
35. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections.* 2020;9:728-32.
36. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
37. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
38. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:757-67.
39. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [Internet]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>. Acessado em: 19/01/2020.
40. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Allergy Clin Immunol.* 2020;20:30576-5.
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
42. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020. doi: 10.1111/all.14348.
43. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhosoliani E, Trujillo-Torralbo MB, et al. Rhinovirus 16-induced IFN-alpha and IFN-beta are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1506-14.
44. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, Wang BC, Liao MY, Lin J, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR positive and negative results for SARS-CoV-2. *Allergy.* 2020. doi: 10.1111/all.14316.
45. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;13:1239-42.
46. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. doi: 10.1111/pai.13263.

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

Correspondência:
Fernando M. Aarestrup
E-mail: fmaarestrup@hotmail.com

Uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopia: uma revisão sistemática

Probiotics and/or prebiotics use on the prevention of eczema in children with high risk of atopy: a systematic review

Giovanna Delcole¹, Leonardo Lerro¹, Matheus Alves Alvares¹, Natália de Santana Pinto¹, Rodrigo Ferreira Rodrigues¹, Vera Esteves Vagnozzi Rullo¹

RESUMO

O objetivo deste estudo foi encontrar a relação do uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção do desenvolvimento de eczema atópico em crianças com alto risco. Foram utilizadas para esta revisão as bases de dados MEDLINE, via PubMed, SciELO e LILACS, com os seguintes descritores “(probiotics OR prebiotics) AND (allergy) AND (eczema)”. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados publicados até janeiro de 2020, sem restrição de idioma, em humanos, desde o nascimento até os 18 anos de idade. Foram recuperados 247 artigos, sendo cinco utilizados para análise. Quatro estudos não demonstraram relação entre o uso de probióticos e/ou prebióticos e a prevenção de eczema atópico em crianças de alto risco. Em contrapartida, um dos trabalhos obteve associação positiva, porém restrito a crianças com alergia à proteína do leite de vaca. Foi concluído nesta revisão que não existe relação entre o uso de probiótico e/ou prebióticos em crianças de alto risco de atopia na prevenção de eczema, com possível exceção em crianças com alergia ao leite da vaca, com o desenvolvimento de eczema. É necessário a realização de mais estudos em longo prazo para a confirmação de real associação.

Descritores: Dermatite atópica, eczema, probióticos, prebióticos.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the relationship between the use of probiotics and/or prebiotics and the onset of eczema in children with high risk of atopy. PubMed, SciELO, and LILACS databases were used with the following descriptors: “(probiotics OR prebiotics) AND (allergy) AND (eczema).” Randomized clinical trials published up to January 2020, with no language restriction, involving humans from birth to 18 years of age were included. In total, 247 articles were found, and five were included in the analysis. Four trials did not show a relationship between the use of probiotics and/or prebiotics and the prevention of atopic eczema in high-risk children. In contrast, one clinical trial reported a positive association, but restricted to children with cow’s milk allergy. In conclusion, there is no relationship between the use of probiotics and/or prebiotics and the onset of eczema in children with high risk of atopy, with a possible exception for children with cow’s milk allergy. Additional long-term studies are necessary to confirm whether this association is true.

Keywords: Atopic dermatitis, eczema, probiotics, prebiotics.

Introdução

O eczema atópico, também denominado como dermatite atópica, é caracterizado, na fase aguda, por uma lesão eczematosa mal definida, associada a edema e vesículas e, na fase crônica, por placa

eczematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação. A fisiopatologia é multifatorial, incluindo fatores genéticos, alterações na barreira cutânea e imunológicas. Sabe-se que pacientes atópi-

1. Centro Universitário Lusíada, Curso de Medicina - Santos, SP, Brasil.

Submetido em: 02/04/2020, aceito em: 22/06/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):181-9.

cos apresentam predisposição hereditária a desenvolver hipersensibilidade mediada por IgE. Deste modo, história pessoal e/ou familiar de doenças atópicas conferem alto risco de desenvolver dermatite atópica ao indivíduo. Dentre as consequências do eczema, destaca-se o prurido, podendo variar desde leve até intenso, comprometendo a qualidade de vida do paciente e aumentando a suscetibilidade a infecções cutâneas, podendo ser potencialmente grave¹.

Cerca de 60% dos pacientes desenvolvem a dermatite atópica no primeiro ano de vida², predominantemente antes dos 2 anos³. O estudo *International Study of Wheezing in Infants* (EISL), que avaliou a prevalência de dermatite atópica no primeiro ano de vida em países da América Central e Europa, encontrou taxas de dermatite atópica de 10,6% (Valencia, Espanha) e 28,2% (San Pedro Sula, Honduras). Já no Brasil, o estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), observou a porcentagem nacional de 11,5% em escolares de 6 a 7 anos, e de 11,6% especificamente na Região Sudeste⁴.

Nos últimos anos, o uso de probióticos e prebióticos tem sido estudado na prevenção e terapêutica das doenças alérgicas¹. Sendo assim, a sua suplementação nos primeiros anos de vida é considerada uma estratégia atrativa de prevenção primária desse grupo de doenças, incluindo o eczema atópico. O seu uso é baseado na observação de que a microbiota intestinal, nos primeiros anos de vida, possui papel imunorregulatório importante, visto que a falta de equilíbrio em sua composição pode aumentar a suscetibilidade a alergias. Probióticos são microrganismos vivos que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal por promoverem funções imunorregulatórias por meio da indução celular T via TGF- β , aumentando a produção de interleucinas regulatórias. Já os prebióticos são carboidratos não digeríveis que estimulam a proliferação e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon, sendo assim, regulando microbiota intestinal⁵.

A literatura atual ainda é controversa em relação ao tema. Portanto, foi realizada esta revisão sistemática sobre o uso de probióticos ou prebióticos na prevenção de doenças alérgicas, em especial o eczema atópico em crianças de alto risco.

Metodologia

Esta revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados, realizado até dia 5 de maio

de 2020, avaliou a relação entre o uso de probióticos e/ou prebióticos e a prevenção de eczema em crianças com alto risco para o mesmo. Os artigos foram selecionados através de uma estratégia de busca estruturada nos bancos de dados MEDLINE, via PubMed, SciELO e LILACS. Os seguintes descritores de busca foram utilizados: (*probiotics OR prebiotics*) AND (*allergy*) AND (*eczema*), assim como os seguintes termos do *Medical Subjects Heading* (Mesh): *probiotics, prebiotics, allergy, eczema*.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados em faixa etária pediátrica (do nascimento aos 18 anos), com indivíduos de ambos os sexos, que avaliaram a eficácia de probióticos e prebióticos no tratamento do eczema atópico, sem restrições de idioma para a análise.

Foram excluídos 59 artigos pelos seguintes motivos: (1) inclusão de gestantes ou lactantes tratadas com probióticos e/ou prebióticos; (2) não avaliaram a relação direta entre o uso de probióticos e/ou prebióticos no desenvolvimento de eczema; (3) trabalhos que focaram no tratamento de uma população diagnosticada com dermatite atópica; (4) outros desenhos de estudo que não foram excluídos com a aplicação do filtro “ensaios clínicos randomizados”; (5) população estudada de faixa etária não pediátrica; (6) crianças sem risco de atopia. Os estudos considerados adequados foram submetidos à Escala de Jaddad⁶, obtiveram pontuação maior ou igual a três, o que pode ser observado na Tabela 1. Desta forma, cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos para análise. O processo de seleção dos artigos pode ser observado na Figura 1.

Resultados

Os cinco trabalhos selecionados são ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo três deles ECRs que avaliaram apenas probióticos, e dois que avaliaram prebióticos. Totalizaram-se 649 pacientes avaliados com probióticos e 966 com prebióticos. As características de cada estudo estão detalhadas na Tabela 2.

O estudo de Boyle e cols.⁷ avaliou 863 crianças de 0 a 18 meses. Alto risco para doença atópica foi determinado quando pelo menos um dos pais tivesse história de doença alérgica documentada, confirmada com *prick test* ou história de anafilaxia. Foram excluídos pacientes com história de: gemelaridade, anormalidades congênitas graves ou doença neonatal grave, prematuridade ou baixo peso ao nascer e consumo de fórmula com leite de vaca antes da randomização. As

Tabela 1

Escala de avaliação de qualidade (Escala Jadad)

Perguntas	Cabana e cols.	Canani e cols.	Soh e cols.	Boyle e cols.	Bozensky e cols.
1. Há descrição da randomização?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Há descrição dos vendamentos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3. Houve descrição de perdas de seguimento?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
4. A randomização foi adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação total	4	5	5	5	5

Tabela 2

Escala de avaliação de qualidade (Escala Jadad) - características dos estudos selecionados

Artigo	Cabana e cols.	Canani e cols.	Soh e cols.	Boyle e cols.	Bozensky e cols.
Ano de publicação	2017	2016	2009	2016	2015
Probiótico	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (LGG)	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (LGG)	<i>Bifidobacterium longum</i> (BL999) + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LPR)	–	–
Prebiótico	–	–	–	Oligossacarídeos	Galacto-oligossacarídeos
Grupo intervenção	92	131	127	432	60
Grupo controle	92	137	126	431	60
Amostra total	184	268	253	863	120
Tempo de seguimento	24 meses	36 meses	12 meses	6 meses	6 meses
Resultado - intervenção	28,7%	15,3%	22%	30,8%	–
Resultado - controle	30,9%	27,4%	25%	30,3%	–
Desfecho	Suplementação de LGG durante os primeiros 6 meses de vida não aparenta prevenir o desenvolvimento de eczema ou asma nos primeiros anos de vida	Fórmula hidrolisada de caseína com suplementação do LGG é superior à não suplementação do mesmo na prevenção de manifestações alérgicas no período de 36 meses	Administração de fórmula de leite de vaca suplementada com probiótico não demonstrou efeito na prevenção de eczema ou sensibilização alérgica no primeiro ano de vida	Inexistência de evidência na prevenção do eczema no 18º mês de vida com uso de fórmula parcialmente hidrolisada contendo mistura específica de polissacarídeos	Incapacidade de demonstrar qualquer benefício da suplementação com probiótico na fórmula hipoalérgica em relação à dermatite atópica

mães foram orientadas a interromper a amamentação no período de 4 a 6 meses de idade da criança, de acordo com protocolos internacionais. Sendo assim, famílias que decidiram pelo uso da fórmula antes da 18ª semana foram randomizadas para intervenção ou controle. Se a fórmula foi introduzida após a 18ª semana, os pacientes não foram randomizados e receberam fórmula comum de livre escolha, desta forma, foram considerados grupo amamentado de referência. Pacientes do grupo intervenção receberam fórmula não ultrafiltrada hidrolisada baseada em *whey*

com uma mistura específica de oligossacarídeos em concentração total de 0,8 g/100 mL. O tempo de seguimento foi de 18 meses. O desfecho primário avaliado foi a incidência cumulativa de eczema no 12º mês em crianças que iniciaram a fórmula antes de 4 semanas (subgrupo “introdução precoce”). O secundário, por sua vez, avaliou a incidência cumulativa de eczema no 12º mês em todas as crianças randomizadas (subgrupo “todos os randomizados”). Além disso, foi avaliado o tempo de início do eczema, severidade do eczema por SCORAD (*Scoring Atopic*

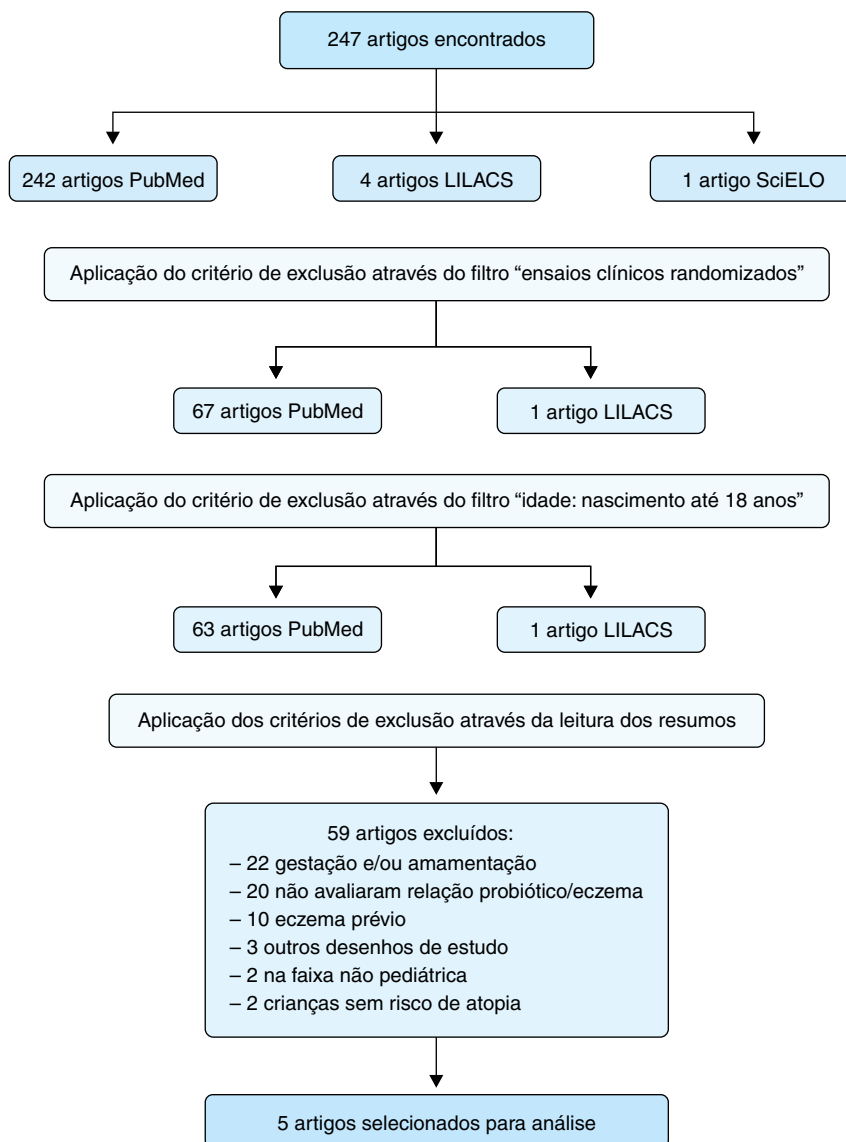


Figura 1
Fluxograma dos estudos incluídos na análise

Dermatitis) no início da sua apresentação, sintomas gastrointestinais e parâmetros imunológicos. Nesse artigo o eczema foi diagnosticado pelo critério modificado de Hanifin e Rajka (*rash* pruriginoso pela face e/ou extensores de curso crônico e recidivante). Sua severidade e curso foram avaliados usando SCORAD no momento do diagnóstico, 4 e 8 semanas depois. Por fim, a conclusão desse estudo foi a inexistência de evidência na prevenção do eczema no 18º mês de vida com uso de fórmula parcialmente hidrolisada contendo mistura específica de polissacarídeos.

Cabana e cols.⁸ conduziram estudo com 184 pacientes com predisposição à doença alérgica, sendo necessário pelo menos um pai ou mãe com histórico de asma. Foram considerados critérios de inclusão o alto risco de manifestação alérgica conforme o critério mencionado e pais fluentes em inglês ou espanhol. Excluíram-se indivíduos com deformidades congênitas, doença aguda durante recrutamento ou qualquer outra condição que afetasse a ingestão de alimento ou o metabolismo. Outros dados que foram levados em consideração na análise foram o tipo de parto (cesariana vs. vaginal) e a duração do período de amamentação. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 92 indivíduos cada. O grupo intervenção recebeu uma cápsula diária, durante os seis primeiros meses de vida, de 10 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC) do *Lactobacillus rhamnosus* gg (LGG) com 225 mg de inulina; enquanto o grupo controle recebeu, durante o mesmo período, somente 325 mg de inulina. O desfecho primário avaliado foi a incidência cumulativa de eczema no 12º mês, constatada no exame físico com base nos critérios de Hanifin e Rajka ou mediante relato de diagnóstico prévio por um clínico geral em duas ocasiões diferentes, segundo os pais. A conclusão foi que em crianças de alto risco a suplementação precoce de LGG durante os primeiros seis meses de vida não aparenta prevenir o desenvolvimento de eczema ou asma nos primeiros dois anos de vida.

Bozensky e cols.⁹ realizaram um estudo com 120 pacientes na faixa etária pediátrica, no qual foram incluídas crianças a termo, contendo pais ou irmãos com história positiva de alergias (como eczema atópico, rinite alérgica e/ou asma), término da amamentação antes das 6 semanas de vida (com termo de consentimento assinado por ambos os pais) e com média de 6 a 8 semanas de idade. Os critérios de exclusão foram crianças amamentadas, em uso de alguma fórmula que não fosse hipoalérgica e com distúrbios gastrointestinais. Vale ressaltar que

no momento da inclusão as crianças passaram a ser alimentadas com fórmula hipoalérgica. As crianças foram randomizadas em grupo intervenção e controle. No primeiro, receberam fórmula, com proteína hidrolisada e no segundo, receberam fórmula idêntica com suplementação de 0,5 g/100 mL do prebiótico Galacto-oligosacarídeos (GOS). O tempo de seguimento da pesquisa foi de 6 meses. O desfecho primário avaliado foi a diferença entre a média dos valores de SCORAD entre 3 e 6 meses de idade do grupo controle e intervenção. No desfecho secundário foram avaliados média de peso, altura, circunferência cefálica, frequência e consistência de evacuações, vômito, incidência de infecção e possíveis eventos adversos. O eczema foi mensurado pelo critério SCORAD. A conclusão do artigo foi a incapacidade de demonstrar qualquer benefício da suplementação com prebiótico na fórmula hipoalérgica em relação à dermatite atópica.

No estudo realizado por Soh e cols.⁵, foram selecionadas 245 crianças com alto risco para doença alérgica, sendo critério para tal, um parente de primeiro grau diagnosticado com asma por médico, rinite alérgica ou eczema e *prick test* de pele positivo para os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Blomia tropicalis*. Essa população foi randomizada para receber, se alocadas para o grupo de intervenção, fórmula com 60 mL de *Bifidobacterium longum* (BL999) 1×10^7 UFC/g e *Lactobacillus rhamnosus* (LPR) 2×10^7 UFC/g diariamente durante os seis primeiros meses de vida, e se alocadas para o grupo controle, apenas a fórmula durante o mesmo período. Para essa análise, foram incluídas crianças de alto risco para doença alérgica conforme critério já mencionado, idade gestacional de pelo menos 35 semanas, peso ao nascer maior que 2 Kg, ausência de malformações congênitas ou doenças importantes. Os critérios de exclusão se baseiam em pais incapazes mentalmente ou legalmente de seguir o consentimento informado e pais que escolheram amamentação materna exclusiva. O desfecho primário foi a incidência cumulativa de eczema, que foi definido de acordo com o critério modificado de Hanifin e Rajka, avaliado ao 12º mês de vida. Já a avaliação do desfecho secundário foi a sensibilização aos alérgenos via IgE sérico total e *prick test*. Foi concluído que a administração precoce de fórmula de leite de vaca suplementada com probiótico não demonstrou efeito na prevenção de eczema ou sensibilização alérgica no primeiro ano de vida em crianças com alto risco.

No estudo de Canani e cols.¹⁰, foram avaliadas, por três anos, 220 crianças de 1 a 12 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) mediada por IgE. Essas crianças foram acessadas através do relato de consecutivas idas ao pediatra da família devido à recente ocorrência de sinais e sintomas possivelmente relacionados a APLV mediada por IgE. Tais crianças foram encaminhadas a centros pediátricos de alergias terceirizados para possível inclusão no estudo. Foram excluídas crianças com história de anafilaxia induzida por APLV, síndrome enterocolítica induzida por proteínas alimentares, outras alergias alimentares, outras doenças alérgicas, eczema atópico não relacionado a APLV, desordem eosinofílica do trato gastrointestinal, doença sistêmica crônica, defeitos cardíacos congênitos, tuberculose ativa, doenças autoimunes, imunodeficiência, síndrome inflamatória intestinal, doença celíaca, fibrose cística, doenças metabólicas, malignidades, doença pulmonar crônica, má formação dos tratos respiratório e gastrointestinal, administração de prebióticos ou uso de prebióticos durante quatro semanas antes da avaliação. Inicialmente foi realizado *prick test* em todas as crianças do trabalho que foram randomicamente alocadas em dois grupos. O grupo 1 recebeu somente fórmula hidrolisada de caseína, e o grupo 2 a mesma fórmula com o probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) com dose variando entre $2,5 \times 10^7$ e 5×10^7 UFC/g. No artigo, o eczema atópico foi diagnosticado baseado em prurido, distribuição e morfologia típica, curso crônico ou recidivante e história pessoal ou familiar de atopia. Como desfecho primário, observou-se a ocorrência de qualquer manifestação alérgica (eczema, urticária, asma ou rinoconjuntivite) durante os 36 meses de estudo.

No secundário, foi a aquisição de tolerância ao leite de vaca no 12º, 24º e 36º mês. Concluiu-se que a fórmula hidrolisada de caseína com suplementação do LGG é superior à não suplementação do mesmo na prevenção de manifestações alérgicas no período de 36 meses.

Discussão

A incidência de eczema no trabalho de Cabana e cols. foi de 30,9% no grupo controle, e de 28,7% no grupo intervenção, com valor de $p = 0,83$, e intervalo de confiança (IC) = 0,59-1,53. Já Soh e cols. obtiveram incidência de eczema de 25% no grupo controle, e 22% no grupo de intervenção, com valor de $p = 0,53$ e IC = 0,44-1,52. Boyle e cols. obtiveram 30,3% de casos de eczema no grupo controle, e 30,8% no grupo intervenção, com valor de $p = 0,94$ e IC = 0,71-1,37. No estudo de Bozensky e cols., o método de avaliação foi baseado na comparação entre os resultados de ambos os grupos, segundo o critério SCORAD. Nenhum dos trabalhos acima citados demonstrou significância estatística, ou seja, não houve relação entre o uso do probiótico e/ou prebiótico e a prevenção do eczema. Já o trabalho de Canani e cols. foi o único que resultou em associação estatisticamente significativa, com incidência de eczema de 27,4% no grupo controle, e 15,3% no grupo intervenção, valor de $p < 0,001$ e intervalo de confiança de -0,36 a -0,1. Valores estatísticos dos artigos podem ser observados na Tabela 3.

Podemos observar que não houve homogeneidade quanto ao tipo de intervenção entre trabalhos. Cabana e cols. e Canani e cols. utilizaram o probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), sendo que

Tabela 3

Resultados estatísticos dos artigos selecionados

Autor	Cabana e cols.	Canani e cols.	Soh e cols.	Boyle e cols.	Bozensky e cols.
Incidência de eczema no grupo intervenção	28,7%	15,3%	22%	30,8%	–
Incidência de eczema do grupo controle	30,9%	27,4%	25%	30,3%	–
Valor p*	0,83	< 0,01	0,53	0,94	–
Intervalo de confiança	0,59 - 1,53	-0,36 - 0,1	0,44 - 1,52	0,71 - 1,37	–

o primeiro o utilizou na dose de 1×10^7 UFC diárias, enquanto o segundo utilizou entre $2,5 \times 10^7$ e 5×10^7 UFC/g, com nível garantido de pelo menos $1,46 \times 10^7$ UFC/g¹¹. Vale ressaltar que esse trabalho foi o único positivo e utilizou a maior dose de probiótico, podendo ter sido um fator que influenciou tal resultado. Soh e cols., por sua vez, foram os únicos que utilizaram dois tipos de probióticos: *Bifidobacterium longum* (BL999) + *Lactobacillus rhamnosus* (LPR). Essa associação pode ter interferido em resultados, potencialmente positivos, que os probióticos teriam individualmente. Boyle e cols. e Bozensky e cols., utilizaram prebióticos como intervenção, uma mistura de oligossacarídeos (scGOS, lcFOS e ácido pAOS) na concentração total de prebióticos de 0,8 g/100 mL; e galacto-oligosacarídeos (GOS) à 0,5 g/100 mL, respectivamente. Mesmo utilizando doses e associações de prebióticos diferentes, ambos os trabalhos obtiveram resultados negativos na prevenção do eczema.

Um fator importante que diverge entre os trabalhos e deve ser analisado é o tempo de amamentação que cada grupo recebeu, devido a efeitos como sua interferência com a microbiota intestinal da criança e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de eczema. No estudo de Cabana e cols., a amamentação materna teve mediana de duração de 10,5 meses, enquanto em estudos como o de Bozensky e cols. e Boyle e cols., durou, respectivamente, até 6 semanas e entre 4 a 6 meses. Portanto, mesmo com durações diferentes do tempo de amamentação, que seria fator protetor no desenvolvimento de eczema, não foi observado resultado estatisticamente significativo no estudo com maior duração do aleitamento.

Esta revisão da literatura avalia a população pediátrica com alto risco para desenvolver eczema, porém cada artigo considerou critérios diferentes para essa classificação. Canani e cols. realizaram o trabalho com crianças já diagnosticadas com APLV, diferentemente dos outros trabalhos que levaram em consideração apenas o histórico familiar de doença atópica, o que pode explicar a associação positiva encontrada. Portanto, é possível que o uso do probiótico LGG possa ser benéfico na prevenção de eczema, especificamente para crianças já diagnosticadas com alergia ao leite de vaca. Os trabalhos de Boyle e cols., Bozensky e cols., e Soh e cols., por sua vez, incluíram história de doenças alérgicas em familiares. Já o trabalho de Cabana e cols. incluiu apenas um tipo de doença, a asma, o que pode comprometer a avaliação de outras crianças possivelmente atópicas que se beneficiariam da intervenção com LGG.

Os trabalhos de Canani e cols., Soh e cols. e Boyle e cols. utilizaram o critério de Hanifin e Rajka para caracterizar o eczema, que consiste em *rash* pruriginoso pela face e/ou extensores de curso crônico e recidivante. Além desse critério, o trabalho de Boyle e cols. avaliou também a severidade e curso pelo SCORAD, ferramenta clínica amplamente utilizada na caracterização da extensão e gravidade do eczema, no momento da apresentação do eczema e após 4 a 6 semanas. O trabalho de Bozensky e cols. foi o único que não utilizou nenhum critério para diagnosticar de fato o eczema, foi utilizado o SCORAD como forma de comparação clínica de seu curso, sendo o objetivo do trabalho obter um SCORAD menor ao final da intervenção comparado com resultados iniciais. O trabalho de Cabana e cols., além de utilizar o critério de Hanifin e Rajka, também diagnosticou eczema a partir de relatos de diagnósticos prévios feitos por médicos em pelo menos duas ocasiões, o que potencialmente pode ter introduzido vieses, por não se saber ao certo o critério diagnóstico que foi utilizado.

Em relação à idade em que foi iniciada a intervenção, todos os trabalhos apresentaram semelhança, uma vez que a administração de probiótico e/ou prebiótico ocorreu durante os primeiros 6 meses de vida. No entanto, a idade de avaliação foi variada: Bozensky e cols. aos 6 meses, Soh e cols. e Boyle e cols. aos 12 meses, Cabana e cols. aos 2 anos, e Canani e cols. aos 41 meses (em média). Um maior tempo de seguimento possivelmente é um fator que possa interferir na positividade dos resultados, como ocorreu no estudo de Canani e cols., com a maior duração dentre os analisados. Estudos que acompanham o efeito do probiótico e/ou prebiótico a longo prazo podem indicar resultados mais promissores sobre possíveis relações entre seu uso na proteção do desenvolvimento de eczema.

Como já citado, o único trabalho com resultado positivo foi o de Canani e cols. Diversos fatores podem ter contribuído para esse resultado: seleção do critério de alto risco para o desenvolvimento de eczema em crianças diagnosticadas com APLV, maior tempo de seguimento, o que permite maior exposição a gatilhos ambientais e potenciais alérgenos, e portanto maior chance de aparecimento do eczema; e o fato do desenvolvimento de eczema não ter sido o objetivo principal analisado. O foco do estudo foi o aparecimento de manifestações alérgicas em geral (eczema, urticária, asma, rinoconjuntivite), portanto, o desenvolvimento de eczema, segundo os autores,

deve apenas ser utilizado com o propósito de gerar hipóteses.

A literatura atual é divergente em relação ao efeito benéfico, ou não, dos probióticos na prevenção do eczema. A *World Allergy Organization* (WAO)¹², de acordo com último *guideline* sobre o tema (2016), afirma que poderia haver benefício, porém, com evidência de baixa qualidade. Ressaltando que foram utilizados estudos de metodologia heterogênea, com intervenção tanto na mãe (durante a gestação e amamentação) quanto nas crianças, ao contrário dos trabalhos incluídos nessa revisão, que abrangem somente o uso em crianças. Além disso, o *guideline* não especifica o momento de introdução da intervenção, a duração e o tipo de lactobacilo para tal vantagem no uso dos probióticos.

Metanálises recentes também vão de acordo com o encontrado em nosso estudo. Panduru e cols.¹³ (2015) conduziram uma metanálise utilizando probióticos na prevenção do eczema e concluíram que pode haver um benefício caso fosse realizada a intervenção no período pré e pós-natal. Observaram, em contrapartida, que o uso somente na fase pós-natal não demonstrou benefício estatisticamente significativo. Zuccoti e cols.¹⁴ (2015) também concluíram que parece haver um benefício do uso de probióticos na redução do eczema, sobretudo, quando a administração é feita no momento pré-natal. Em oposição, no trabalho de Azad e cols.¹⁵ (2013) não houve benefício significativo na utilização neste mesmo momento.

Conclusão

Não foi demonstrado benefício no uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção do desenvolvimento de eczema quando administrados exclusivamente na população pediátrica de risco. Quando utilizado como critério de risco somente crianças diagnosticadas com APLV, observou-se associação positiva. Logo, o uso de probióticos na prevenção de eczema pode ter efeito positivo exclusivamente nessa população, não tendo benefício aparente em crianças com os demais critérios de risco.

Referências

1. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-56.
2. Simão HL e Departamento de Alergia e Imunologia da SBP. Atualização em Dermatite Atópica. 2017 [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/dermatite_atopica.pdf
3. Ministério da Saúde. Dermatologia na Atenção Básica de Saúde: Cadernos de Atenção Básica N° 9 - Eczema. Brasília;2002 [Internet]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafina9.pdf>. Acessado em: janeiro/2020.
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr* (Rio J). 2006;82(5):341-6.
5. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants – effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clinical & Experimental Allergy*. 39:571-8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.2008.03133.x>. Acessado em: janeiro/2020.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
7. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, et al.; PATCH study investigators. Probiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(5):701-10.
8. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20163000.
9. Boženský J, Hill M, Zelenka R, Skýba T. Prebiotics do not influence the severity of atopic dermatitis in infants: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142897.
10. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016 Mar;10(3):742-50.
11. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):580-2.
12. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 27;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2. eCollection 2015.
13. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Feb;29(2):232-42.
14. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, DiMauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1356-71. doi: 10.1111/all.12700. Epub 2015 Aug 13.
15. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Dec 4;347:f6471. doi: 10.1136/bmj.f6471.
16. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):75-93.
17. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):113-22.
18. Ehlhlayel MS, Bener A, Sabbah A. Montelukast treatment in children with moderately severe atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 20039(7):232-6.

19. Porto AC, Simão HM. Dermatite Atópica. In: Lopez FA, Campos Jr. D. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2ª ed. Barueri: Manole; 2010. p. 577-89.
20. Roxo Jr. P. Dermatite atópica. In: Roxo Jr. P (ed.). Alergia e Imunodeficiências em Pediatria – Abordagem Prática. 1ª ed. Ribeirão Preto: Tecmed; 2006. p. 23-41.
21. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10-6.
22. Fernández-Mayoralas DM, Caballero JM, Alvarez LG. Prevalencia de la dermatitis atópica en escolares de Cartagena y su relación con el sexo y la contaminación. *An Pediatr (Barc).* 2004;60(6):555-60.
23. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:116-21, e11.
24. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91(10):814-9.
25. Infant and young child feeding; 2019. Infant and young child feeding [site na Internet]. Disponível em: <http://www.data.unicef.org/nutrition/iycf>. Acessado em: janeiro/2020.
26. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818-23.
27. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* 2014;69:581-9.
28. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3 Suppl):49-59.
29. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14.
31. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Births in the United States, 2014. *NCHS Data Brief.* 2015 Sep;(216):1-8.
32. Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, Kuehr J, Forster J. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma.* 2015;52(7):647-52.
33. Engorn B, Flerlage J. *The Harriet Lane Handbook.* Table 23.4. 20ª ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015.
34. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):1019-21.
35. Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. Examining the hygiene hypothesis: the trial of infant probiotic supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(Suppl 3):23-8.
36. Arslanoglu S, Piemontese P, Eisses A, Macheiner M, et al. Prevention of early atopic dermatitis by an infant formula supplemented with immunoreactive prebiotics in low atopy risk infants. *Allergy.* 2008;63:615.

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

Correspondência:
Giovanna Delcole
E-mail: gicadelcole@gmail.com



Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância

Impact of passive smoking on childhood asthma symptoms

Emily Lindsey Pilato¹, Thais Fernanda da Luz Filla¹, Lucas de Castro Couto¹,
Cristine Secco Rosário¹, Herberto José Chong Neto¹, Carlos Antônio Riedi¹,
Débora Carla Chong-Silva¹, Nelson Augusto Rosário Filho¹

RESUMO

Objetivo: Caracterizar a população asmática pediátrica e avaliar as repercussões do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância. **Métodos:** A amostra é composta de 384 pacientes, entre 2 e 14 anos, com diagnóstico de asma, acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A avaliação ocorreu por meio de uma ficha de dados, aplicada em forma de entrevista aos responsáveis ou à criança participante. **Resultados:** A exposição ao tabagismo passivo esteve presente em 55% das crianças. Aglomeração domiciliar, menor renda familiar, menor nível de escolaridade materna e paterna foram vistos significativamente no grupo exposto. A população exposta mostrou maior frequência de asma classificada como moderada, maior uso de corticoide inalatório e maior frequência de sintomas diurnos (presentes pelo menos uma vez na semana em 60% dos pacientes). **Conclusão:** Foi alta a prevalência de crianças asmáticas expostas ao tabagismo passivo. Condição socioeconômica baixa foi confirmada no grupo exposto. Asma de gravidade moderada, maior uso de corticoides inalados e maior frequência de sintomas diurnos foram vistos no grupo de expostos. Este estudo confirma a necessidade imediata de adoção de medidas efetivas no combate ao tabagismo passivo como estratégia imprescindível para o controle da asma na infância.

Descritores: Asma, tabagismo passivo, doenças respiratórias, crianças.

ABSTRACT

Objective: To characterize the pediatric asthmatic population and to evaluate the repercussions of passive smoking on childhood asthma symptoms. **Methods:** The sample consisted of 384 patients, aged 2 to 14 years, diagnosed with asthma, who were followed up at the pediatric pulmonology outpatient clinic of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná. The evaluation was carried out by means of a data sheet, administered in the form of an interview to the legal guardians or to the participating child. **Results:** Exposure to passive smoking was present in 55% of the children. Household agglomeration, lower family income, and lower level of maternal and paternal schooling were seen in the exposed group. The exposed population showed a higher frequency of asthma classified as moderate, greater use of inhaled corticosteroids, and greater frequency of diurnal symptoms (present at least once a week in 60% of patients). **Conclusion:** The prevalence of asthmatic children exposed to passive smoking was high. Low socioeconomic condition was confirmed in the exposed group. Asthma of moderate severity, greater use of inhaled corticosteroids, and greater frequency of diurnal symptoms were seen in the exposed group. This study confirms the immediate need to adopt effective measures to combat passive smoking as an essential strategy for the control of childhood asthma.

Keywords: Asthma, passive smoke, respiratory disease, children.

1. Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 28/05/2020, aceito em: 30/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):190-7.

Introdução

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância, com crescente prevalência, elevado número de internações e alto custo social^{1,2}. É um problema mundial de saúde que acomete cerca de 300 milhões de indivíduos¹. Destes, 20 milhões pertencem ao Brasil, representando uma prevalência de 10% da população³. Esse índice aumenta quando se trata de crianças em idade escolar, alcançando até 20% de prevalência⁴.

A doença consiste na inflamação das vias aéreas, caracterizada por hiper-responsividade e limitação ao fluxo aéreo⁵. A hiper-responsividade é a resposta broncoconstritora acima do esperado a determinados estímulos, enquanto a redução do fluxo ventilatório decorre dos fenômenos de broncoconstricção, edema das vias respiratórias, congestão vascular e presença de muco^{1,5}.

Como parte importante do controle da asma está a identificação e redução da exposição a alérgenos e irritantes, dentre eles a fumaça do cigarro. Entretanto, o quadro atual é de uma taxa alarmante de crianças constantemente expostas ao tabagismo passivo⁶⁻⁸. Estima-se que existam 700 milhões de crianças fumantes passivas no mundo, sendo que, dessas, 15 milhões são brasileiras⁹. Os efeitos adversos associados a essa exposição estão se tornando cada vez mais evidentes. Em diversos estudos, foram relatados aumento da morbidade e gravidade, e maior dificuldade de controle da asma, incluindo maior necessidade de medicação, sintomas mais graves, insuficiência pulmonar e início precoce da doença¹⁰⁻¹⁴.

A alta prevalência de crianças com diagnóstico de asma, o importante número de internamentos por essa doença, combinados com a conhecida exposição de crianças ao tabagismo passivo e suas possíveis implicações no controle da asma, e ainda a falta de dados epidemiológicos correlacionando tabagismo passivo e asma infantil em nossa comunidade foram condições que motivaram a realização desta pesquisa.

O objetivo geral deste estudo foi caracterizar a população asmática pediátrica e avaliar as repercussões do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância. Os objetivos específicos foram: relacionar o tabagismo passivo com a classificação da gravidade da asma, com o uso de medicação de alívio, com o número de exacerbações da asma e com a ocorrência de internamentos decorrentes da asma no último ano.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo observacional, transversal, não intervencionista. A amostra é composta por 384 pacientes, de 2 a 14 anos, com diagnóstico clínico e/ou espirométrico de asma e que realizam acompanhamento no ambulatório especializado de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os pais e/ou responsáveis foram entrevistados e dados clínicos, familiares, socioeconômicos e de ambiente/moradia foram obtidos. Coletou-se informações sobre existência de fumantes ativos no ambiente doméstico, frequência de sintomas relacionados a asma, uso de medicamentos para o controle da doença, número de exacerbações e internamentos. A renda mensal familiar foi abordada, bem como a escolaridade dos pais, no entanto, essa pesquisa não realizou qualquer seleção socioeconômica ou cultural dos pacientes. Prontuários médicos também foram consultados para coleta de dados clínicos e laboratoriais.

Os pacientes e/ou responsáveis legais assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR.

Foram excluídos da amostra pacientes portadores de imunodeficiências primárias ou adquiridas, doenças congênitas, outras doenças crônicas pulmonares, fumantes e pacientes ou responsáveis que não assinaram o TCLE e/ou TALE.

As variáveis categóricas foram expressas em distribuição de frequência. Realizou-se a análise comparativa dos grupos por meio dos testes Qui-quadrado, Mann-Whitney e teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Resultados

Trezentos e oitenta e quatro participantes foram incluídos. Destes, 241 pacientes (62,8%) eram do gênero masculino, com média de idade de 7,1 anos ($\pm 3,49$). O percentual de crianças que frequentavam creche ou escola foi de 94,7%. O desmame precoce (antes de 6 meses de idade) foi relatado em 146 crianças (38%).

Quarenta e dois por cento das crianças realizaram teste cutâneo alérgico (TCA) para aeroalérgenos e este foi positivo em 85% das crianças testadas. História familiar de atopia em parentes de primeiro grau foi de 73,7%, com predominância de rinite (46,3%).

Quanto aos dados familiares, a mediana do número de irmãos foi de 1 (variando de 0 a 7), e, destes, 84% frequentavam creche ou escola.

A média do número de moradores por residência foi de 4,3 pessoas ($\pm 1,34$), e a média do número de cômodos foi de 5,8 ($\pm 1,78$). A maioria dos entrevistados mora na área urbana (91,4%), com saneamento básico (91,2%) e em casas de alvenaria (79,7%). Animais domésticos estiveram presentes em 68,7% das moradias. A renda familiar foi inferior a R\$ 3.000,00 mensais (84,1%). O nível de escolaridade predominante foi de ensino médio completo em 42,4% das mães, e em 39,8% dos pais. Ausência de escolaridade foi observada em 11 pais e em uma mãe, enquanto que ensino superior foi relatado por 30 mães e 8 pais (Tabela 1).

A prevalência de crianças expostas ao tabagismo passivo foi de 55,4%. Dentre os expostos, 75 (35,2%) tiveram exposição exclusivamente domiciliar, 87 (40,8%) exclusivamente extradomiciliar e 51 (23,9%) em ambos os locais. De 126 crianças com exposição domiciliar, 29 (23%) os responsáveis confirmavam a exposição na área interna da casa (Figura 1). A maioria dos entrevistados relatou 1 fumante (72,2%) e o consumo médio de cigarros foi de 18,8/dia. Dentre as 138 crianças com exposição extradomiciliar, 44,9% apresentou frequência de contato de sete dias na semana. O consumo médio de cigarros, neste caso, foi de 28/dia.

A mediana do tempo de acompanhamento no ambulatório foi de 24 meses (0-156). A gravidade inicial da asma (primeira consulta) foi moderada

Tabela 1

Perfil clínico, social e econômico da população estudada

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	244	62,8
Feminino	144	37,1
Idade anos (média)	7,1 anos ($\pm 3,49$)	
Gravidade da asma		
Persistente		
Leve	85	21,9
Moderada	154	39,6
Grave	74	19
Intermitente	39	10
Teste cutâneo alérgico positivo (realizado em 162 pacientes)	138	85%
História familiar de atopia positiva	286	73,3%
Presença em creche	368	94,8
Desmame precoce	146	36,7
Número de irmãos (mediana)	1 (0-7)	
Número de moradores (média)	43 ($\pm 1,34$)	
Presença de saneamento básico	354	91,2
Renda familiar total (< R\$ 3.000,00)	323	84,1
Nível de escolaridade (médio completo)		
Materno	163	42,2
Paterno	144	39,8

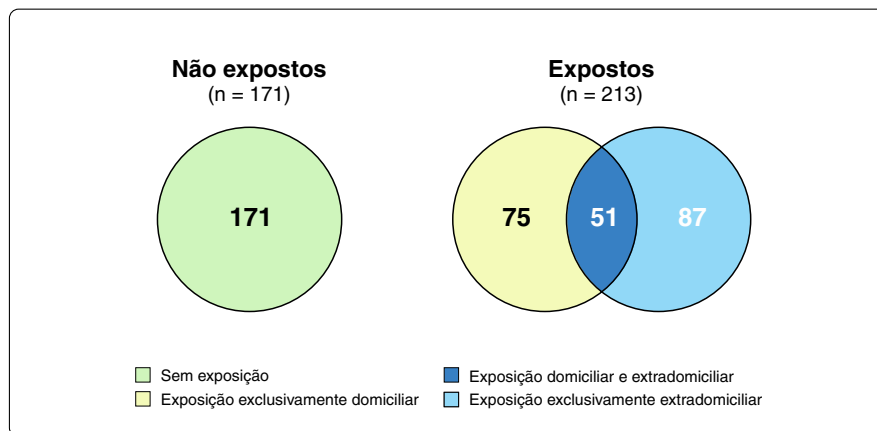


Figura 1
Exposição ao tabagismo passivo

persistente em 39,8%. A medicação em uso predominante foi corticoide inalatório (76,5%), sendo em 44,8% e 31,7% isoladamente e com associação de outras medicações, respectivamente. Cerca de 53% dos pacientes apresentou sintomas diurnos de asma pelo menos uma vez na semana. Sintoma noturno esteve presente em 58% das crianças, e limitação de atividade em 60,9%. Não houve necessidade de medicação de alívio semanal em 70%. A análise da função pulmonar pela espirometria não foi realizada por 73,4% das crianças. Daqueles que realizaram espirometria (26,6%), 7% tiveram função pulmonar alterada (valores de VEF₁ e CVF inferiores a 80% do previsto). O teste cutâneo foi realizado em 41,2% da amostra, e foi positivo para ao menos um dos alérgenos testados em 85%. O número de exacerbações do quadro asmático no último ano apresentou mediana de 4 (0-60), e 88% das crianças apresentaram pelo menos uma exacerbação no último ano. Setenta e sete por cento das crianças entrevistadas não apresentaram nenhum internamento no último ano.

Quando realizada a análise comparativa entre o grupo exposto (n = 213) e não exposto (n = 171), foi observada diferença entre os grupos quanto ao número médio de moradores por domicílio: 4,46 no grupo exposto, e 4,09 no não exposto (p = 0,003). Renda familiar inferior a R\$ 1.000,00 foi relatada 73 vezes (34,3%) no grupo exposto, e 39 (22,8%) no não exposto (p < 0,001). Quanto ao nível de escolaridade, o

grupo exposto teve 28,6% das mães e 29,1% dos pais com ensino fundamental incompleto, enquanto que o grupo não exposto teve 22,2% das mães e 18,7% dos pais (p = 0,0017 e p < 0,001, respectivamente). O tempo médio de acompanhamento ambulatorial foi de 32,9 meses no grupo exposto, e de 40 meses no grupo não exposto (p = 0,009). A gravidade inicial da asma foi moderada persistente em 41,3% do grupo exposto, e em 38% do grupo não exposto (p = 0,01) (Tabela 2).

Com relação às medicações em uso, 101 crianças (47,4%) do grupo exposto e 71 (41,5%) do grupo não exposto necessitam utilizar de corticosteroide inalatório regularmente para o tratamento da asma (p = 0,001) (Figura 2).

Sintomas diurnos estiveram presentes pelo menos uma vez na semana em 60% do grupo exposto, e em 44,4% do grupo não exposto (p = 0,008). Ausência de sintomas diurnos foi relatada em 39,9% do grupo exposto, e em 55,5% do grupo não exposto (p = 0,008) (Figura 3).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas seguintes variáveis: presença de sintomas noturnos, limitação de atividades, alteração da função pulmonar, necessidade de medicação de alívio, número de exacerbações da asma no último ano e número de internamentos decorrentes da asma no último ano.

Tabela 2

Gravidade inicial da asma

Exposição ao tabagismo	Gravidade			
	Leve	Moderada	Grave	Intermitente
Não expostos (n = 171)	40 (23,4%)	65 (38%)	36 (21%)	18 (10,5%)
Expostos (n = 213)	45 (21,1%)	88 (41,3%)	38 (17,8%)	19 (8,9%)
p*	0,53	0,01	0,86	1,00

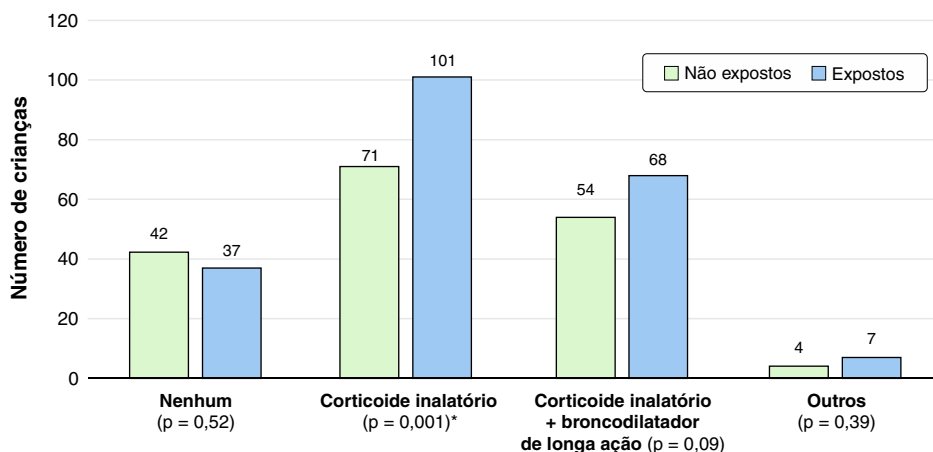
* Qui-quadrado.

Discussão

Os resultados mostram exposição ao tabagismo passivo em 55,4% das crianças. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2006), estima-se que 40% das crianças sejam fumantes passivas no mundo, o que equivale ao número absoluto aproximado de 700 milhões⁶. A prevalência de crianças asmáticas expostas ao tabagismo passivo no ambulatório estudado se mostra superior à prevalência mundial. Os efeitos adversos causados por essa exposição

foram evidentes em diversos estudos^{7,8}. De forma preocupante, isso demonstra a atual necessidade de medidas intervencionistas para redução do tabagismo passivo nessa população, bem como a importância de estudos populacionais periódicos para avaliação quantitativa e qualitativa do tabagismo, incluindo monitoramento do padrão de consumo.

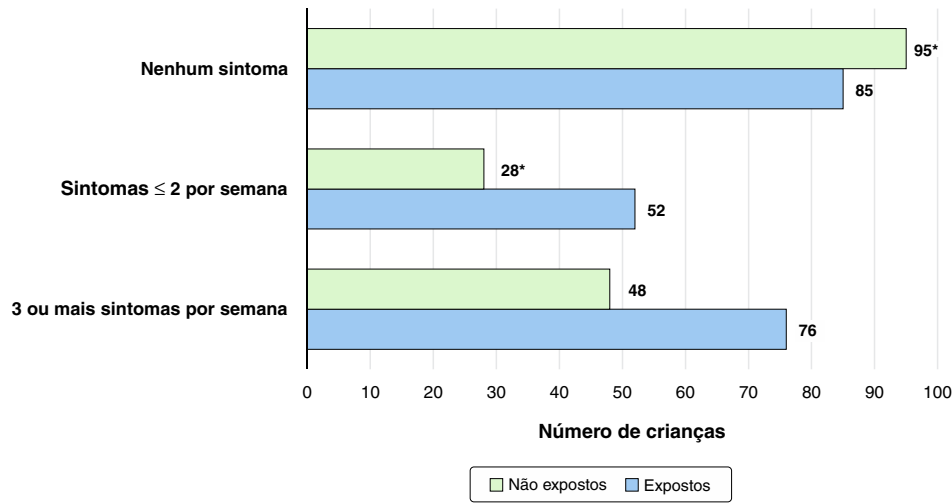
A análise da amostra geral mostrou prevalência de gênero masculino (62,8%) e história familiar de atopia (73,7%), dados confirmam o padrão epidemiológico da asma demonstrado na literatura existente^{13,17}.



* Teste exato de Fisher, p = 0,001.

Figura 2

Tratamento de manutenção



* Teste exato de Fisher, $p = 0,008$.

Figura 3
Presença de sintomas diurnos

Foi observada baixa renda na maioria entrevistada (85,4%), com renda familiar inferior a R\$ 1.000,00 mensais. O nível de escolaridade geral também foi baixo. Isso se justifica pelo perfil da população atendida no ambulatório em questão. O Hospital de Clínicas da UFPR é totalmente público, integralmente financiado pelo SUS, não realizando atendimento particular e sendo a opção para a população carente.

A escolaridade das mães mostrou-se superior a dos pais. Elas apresentaram maiores índices de ensino superior (30 mães vs. 8 pais) e menores taxas de analfabetismo (1 mãe vs. 11 pais). Isso pode ser explicado pelas mudanças no papel da mulher na sociedade do século XXI, que possuem maior autonomia e buscam assumir posições sociais com maiores responsabilidades^{15,16}.

O grupo exposto ao tabagismo passivo, comparado ao não exposto, apresentou o seguinte perfil socioeconômico: maior número médio de moradores por domicílio (4,46 no grupo exposto; 4,09 no grupo não exposto), menor renda familiar (34,3% com renda inferior a R\$ 1.000,00 no grupo exposto; 22,8% no grupo não exposto) e menor escolaridade (ensino fundamental incompleto em 28,6% das mães e 29,1% dos pais no grupo exposto; 22,2% das mães e 18,7% dos pais no grupo não exposto). A prevalência dessas

características no grupo exposto ao tabagismo era esperada. Diversos estudos relacionam o consumo de tabaco à baixa renda socioeconômica e à baixa escolaridade¹⁷⁻²⁰. O menor nível de escolaridade dos pais no grupo exposto levanta a questão de um possível efeito causal para a prática do tabagismo encontrada. Ainda, a baixa escolaridade também pode ser associada ao menor acompanhamento ambulatorial dos pacientes expostos (tempo médio de 32,9 meses no grupo exposto; 40 meses no grupo não exposto). Esses resultados, portanto, ressaltam a necessidade de investimentos na criação e incentivo de oportunidades de acesso e permanência na educação formal no Brasil¹⁸⁻²⁰, o que possui influência direta nas condições socioeconômicas e nas políticas de controle do tabagismo dessa população.

A associação entre exposição ao tabagismo passivo e maior frequência de asma moderada persistente (41,3% do grupo exposto; 38% do grupo não exposto), maior utilização de medicação inalatória corticoide (47,4% do grupo exposto; 41,5% do grupo não exposto) e maior presença de sintomas diurnos (pelo menos uma vez na semana em 60% do grupo exposto, 44,4% do grupo não exposto) foi confirmada neste estudo. A literatura existente mostra associação do tabagismo passivo com prevalência

de asma, gravidade da doença²² e sibilância²¹⁻²⁵. A frequência aumentada de sintomas, reatividade aumentada de vias aéreas e maior uso de medicações também são demonstrados em estudos²¹. Ainda, a exposição ao tabagismo passivo está relacionada à falha do tratamento medicamentoso com corticoides inalatórios no controle de sintomas e a exacerbações persistentes²⁶⁻²⁸. De acordo com GINA (2020), a presença frequente de sintomas diurnos semanais associada à exposição ao tabagismo classificam a maioria dos pacientes do grupo exposto, em relação ao controle da doença, em parcialmente controlados e com risco aumentado de exacerbações¹.

As altas taxas de exposição à fumaça do cigarro, sintomas diurnos e maior necessidade de uso de corticosteroides inalatórios pelo grupo exposto mostram claramente a necessidade de estratégias de combate ao tabagismo passivo. Segundo o GINA (2020), o encorajamento de familiares a cessarem o tabagismo, fornecendo aconselhamento e recursos de apoio (nível de evidência A), bem como a consideração de doses mais altas de corticosteroides inalatórios em casos de asma não controlada em pacientes expostos continuamente (nível de evidência B) constituem medidas para manejo do tabagismo passivo¹. A educação em saúde é parte importante da estratégia de combate ao tabagismo, tendo como agentes ativos nessa prevenção a legislação, o pediatra, a escola e, principalmente, pais e responsáveis²⁹⁻³².

Este estudo confirma a alta prevalência do tabagismo passivo infantil, especialmente entre a população mais carente e a necessidade, imediata, da adoção de medidas efetivas no combate desta prática como estratégia imprescindível para o controle da asma na infância.

Referências

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 – up date. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf. Acessado em: 30/05/2020.
- Schleuter DF, Rasberry CN, Buckley R, Mast DK, Cheung K, Luna PJ, et al. Secondhand tobacco smoke exposure among school-aged youth enrolled in school-based asthma management programs: a mixed methods analysis. *J Asthma Allergy*. 2011;2:173-80.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- Roncada C, De Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma Allergy*. 2016;5:498-504.
- Aguirre V, Mallol J. Fisiologia do sistema respiratório na infância. In: Solé D, Wandalsen GF, Lanza FC, eds. *Asma no lactente, na criança e no adolescente*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016. p. 13-16.
- Pirkle JL, Bernert JT, Caudill SP, Sosnoff CS, Pechacek TF. Trends in the exposure of nonsmokers in the U.S. population to secondhand smoke: 1988-2002. *Environ Health Perspect*. 2006;114:853-8.
- Crain EF, Walter M, O'Connor GT, Mitchel H, Gruchalla RS, Kattan M, et al. Home and allergic characteristics of children with asthma in seven U.S. urban communities and design of an environmental intervention: the Inner-City Asthma Study. *Environ Health Perspect*. 2002;110:939-45.
- Halterman JS, Fagnano M, Conn KM, Szilagyi PG. Do parents of urban children with persistent asthma ban smoking in their homes and cars? *Ambulatory Pediatrics*. 2006;6:115-9.
- Levêfre F, Levêfre AMC, Pereira IMT, Stewien GTM, Mirra AP, Oliveira NGS, et al. Smoking parents: what do their children think? *J Hum Growth Dev*. 2006;2:53-68.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53:204-12.
- Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med*. 1993;329:1665-9.
- Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*. 2002;122:409-15.
- Halterman JS, Szilagyi PG, Yoos HL, Conn KM, Kaczorowski JM, Holzhauser RJ, et al. Benefits of a school-based asthma treatment program in the absence of secondhand smoke exposure: results of a randomized clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:460-7.
- Silva RMVG, Valente J, Santos MGVL. Tabagismo no domicílio e baixa estatura em menores de cinco anos. *Cad Saúde Pública*. 2005;5:1540-9.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica número 38. Estatísticas de Gênero - Indicadores sociais das mulheres no Brasil. 2018. [Internet] Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=210155>. Acessado em: 30/05/2020.
- Borges MTT, Simões-Barbosa RH. Cigarro “companheiro”: o tabagismo feminino em uma abordagem crítica de gênero. *Cad Saúde Pública*. 2008;12:2834-42.
- Cabral ALB, Sousa AW, Mendes FAR, Carvalho CRF. Fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda: análise de agrupamentos. *J Bras Pneumol*. 2017;1:44-50.
- Santos SR, Gonçalves MS, Leitão Filho FSS, Jardim JR. Perfil dos fumantes que procuram um centro de cessação de tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2008;34(9):695-701.
- Passos VMA, Giatti L, Barreto SM. Tabagismo passivo no Brasil: Resultados da Pesquisa Especial do Tabagismo, 2008. *Ciênc Saúde Colet*. 2011;9:3671-8.
- Bazotti A, Finokiet M, Conti IL, França MTA, Waquil PD. Tabagismo e pobreza no Brasil: uma análise do perfil da população tabagista a partir da POF 2008-2009. *Ciênc Saúde Colet*. 2016;1:45-52.
- Irvine L, Crombie JK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feverabend C, et al. What determines levels of passive smoking in children with asthma? *Thorax*. 1997;52:766-9.
- Hollenbach JP, Shifano ED, Hammel C, Cloutier MM. Exposure to secondhand smoke and asthma severity among children in Connecticut. *PLoS ONE*. 2017;12: e0174541.

23. Samet JM, Sockrider M. Secondhand smoke exposure: Effects in children. *UpToDate*. 2017;1-20. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/secondhand-smoke-exposure-effects-in-children>. Acessado em: maio/2020.
24. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. National Institutes of Health and Human Services. US Atlanta, GA. 2014.
25. World Health Organization. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health: Consultation Report. 1999 [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/framework/consultation/ets2/en/>. Acessado em: maio/2020.
26. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014;134:428-34.
27. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest*. 2016;150:164-79.
28. Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015;5:57-63.
29. California Environmental Protection Agency and Air Resources Board. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. California Environmental Protection Agency. Sacramento, 2005.
30. Toebes B, Gispen ME, Been JV, Sheikh A. A missing voice: the human rights of children to a tobacco-free environment. *Tob Control*. 2018;27(1):3-5.
31. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Pneumologia. Tabagismo: o papel do pediatra. [Internet]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/Pneumo-DocCientifico-Tabagismo.pdf Acesso em: junho/2018.
32. Faber T, Been JV, Reiss IK, Mackenbach JP, Sheikh A. Smoke-free legislation and child health. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16067.

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

Correspondência:
Débora Carla Chong-Silva
E-mail: debchong@uol.com.br

Interferon-gamma signaling is downregulated in peripheral blood mononuclear cells from asthma patients

A sinalização de interferon-gama é diminuída em células mononucleares do sangue periférico de pacientes asmáticos

Carolina Valadares Nunes¹, Laila Rigolin Fortunato¹, Jhony Robison Oliveira¹,
Aline Beatriz Mahler Pereira¹, Gabriela Rister Figueiredo Irie¹, Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka¹,
Marcos Vinícius Silva¹, Wilson Carneiro Silva-Jr¹, Marly Aparecida Spadotto Balarin¹,
Paulo Roberto Silva¹, David Nascimento Silva Teixeira¹, Alexandre Paula Rogerio¹

ABSTRACT

Introduction: Interferon-gamma (IFN- γ) signaling is mediated by crosstalk of receptors, such as IFN- γ receptor 1 (IFN- γ R1), transcription factors, such as signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and suppressors of cytokine signaling 1 (SOCS1). Here, we evaluated the role of IFN- γ signaling in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from asthma patients and control individuals. **Methods:** PBMCs from adult healthy non-asthmatic controls (n = 12; male and female, 18-60 years old) and patients diagnosed with asthma (n = 18; male and female, 18-60 years old) were stimulated with IFN- γ (0.25, 0.5 and/or 1.0 ng/mL) and, after 24h, the production of CXC motif chemokine 10 (CXCL10) was evaluated (by enzyme linked immunosorbent assay) as well as the expression of IFN- γ R1, STAT1 (both by flow cytometry assay) and SOCS1 (by real-time qPCR assay). **Results:** CXCL10 production was reduced in a dose-dependent manner in PBMCs from asthma patients stimulated with IFN- γ when compared to control individuals. While IFN- γ induced an increase in IFN- γ R1 expression and phosphorylated STAT1 (pSTAT1) activation in PBMCs from the control group, a reduction in both IFN- γ R1 and pSTAT1 was observed in PBMCs from asthma patients. IFN- γ increased SOCS1 mRNA expression in PBMCs from asthma patients when compared to IFN- γ -stimulated cells from control individuals. **Conclusion:** Taken together, our results demonstrated that IFN- γ signaling is downregulated in asthma patients.

Keywords: Asthma, STAT1 transcription factor, interferon-gamma.

RESUMO

Introdução: A sinalização de interferon-gama (IFN- γ) é mediada por receptores, como o receptor 1 de IFN-gama (IFN- γ R1), fatores de transcrição, como o transdutor de sinal e o ativador de transcrição 1 (STAT1) e supressores de sinalização de citocina 1 (SOCS1). Neste trabalho, avaliamos o papel da sinalização de IFN- γ em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de indivíduos com asma e controle. **Métodos:** Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de adultos saudáveis e não asmáticos (n = 12, homens e mulheres, 18-60 anos) e pacientes diagnosticados com asma (n = 18, homens e mulheres, 18-60 anos) foram estimuladas com IFN- γ (0,25, 0,5 e/ou 1,0 ng/mL) e após 24 horas a produção de CXCL10 foi avaliada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), bem como o receptor 1 de IFN- γ (IFN- γ R1). Também foram avaliadas as expressões do transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT1) (por citometria de fluxo) e supressor de expressão de sinalização de citocinas 1 (SOCS1) (por ensaio qPCR em tempo real). **Resultados:** A produção de CXCL10, uma quimiocina induzida por IFN γ , foi reduzida de maneira dependente da dose em PBMCs de pacientes com asma estimulados com IFN- γ (0,25-1,0 ng/mL) quando comparado ao grupo controle. Enquanto IFN- γ induziu um aumento da expressão de IFN- γ R1 e ativação da fosforilação de STAT1 (pSTAT1) em PBMCs do grupo controle, uma redução de ambas (IFN- γ R1 e pSTAT1) foi observada em PBMCs de pacientes com asma. O IFN- γ aumentou as PBMCs de expressão do mRNA de SOCS1 de pacientes com asma quando comparado às células estimuladas por IFN- γ do controle. **Conclusão:** Em conjunto, nossos resultados demonstraram que a sinalização de IFN- γ é sub-regulada em pacientes com asma.

Descritores: Asma, fatores de transcrição STAT1, interferon-gama.

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Clínica Médica - Uberaba, MG, Brazil.

Funding source: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (no. 475349/2010-5), Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ 01631/11 e APQ-01873-14), Rede de Pesquisa em Doenças Infecciosas Humanas e Animais do Estado de Minas Gerais, and Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Brazil. This study was partly financed by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Submitted: 5/14/2020, accepted: 5/30/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):198-204.

Introduction

Asthma is an inflammatory disease of the airways characterized by migration and accumulation of leukocytes, mucus hypersecretion, and airway hyperresponsiveness.¹ Based on the presence or absence of eosinophilic inflammation, asthma can be mainly divided into T helper 2 (Th2) asthma, the most common phenotype, and non-Th2 asthma, associated with obesity and smoking and driven by neutrophils.² Most patients with asthma have persistent symptoms that are readily controllable by standard asthma therapies.^{1,2}

Interferon-gamma (IFN- γ) could counter-regulate Th2 immune responses.³ A shift in the Th1/Th2 cytokine balance toward a type 1 profile may contribute to protection against asthma and allergy.⁴ The concentration of IFN- γ was reduced in peripheral blood monocytes stimulated with *Dermatophagoides pteronyssinus* in children and adults with asthma when compared to controls.⁵ The reduced production of IFN-g is associated with increased risk of recurrent virus-induced wheezing.⁶ Conversely, IFN- γ plays a significant role in severe asthma pathology (non-Th2 asthma). Increased IFN- γ expression in bronchial biopsy specimens and higher IFN- γ protein levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were found in severe asthma patients when compared to controls and individuals with mild to moderate asthma.⁷ IFN- γ exerts its downstream effects by binding to IFN- γ receptors (IFN- γ R)1 and IFN- γ R2,⁸ leading to recruitment and activation of a transcription factor known as signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1),⁹ whose activation is modulated by suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1).¹⁰

In this study, we selected allergic asthma patients and evaluated IFN- γ signaling in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from these patients and from control individuals by assessing the production of CXC motif chemokine 10 (CXCL10), also known as interferon gamma-induced protein-10 (IP-10), and the expression of IFN- γ R1, STAT1 and SOCS1.

Materials and Methods

Patients

The present study was approved by the Universidade Federal do Triângulo Mineiro Human Research Ethics Committee (number 1377). All participants were informed about the survey and signed a consent form. Patients diagnosed with asthma (n=18; male

and female, 18-60 years old) were pre-selected from the university hospital according to specific inclusion criteria for enrolled patients that included either a physician's diagnosis of stable asthma or current clinically defined persistent asthma symptoms,¹¹ or both. Adult healthy non-asthmatic controls (n=12; male and female, 18-60 years old) were recruited based on the absence of asthma clinical criteria. Exclusion criteria were the presence of any inflammatory diseases, chronic diseases, history of recurrent infections, viral hepatitis, autoimmune diseases, chronic obstructive pulmonary diseases, recent use of systemic corticosteroids or immunotherapy, and incomplete follow-up, and negative skin prick test. Healthy individuals were selected based on the absence of a history of asthma or clinical symptoms. Exclusion criteria for the control group were the same as those for the asthma group, except for negative skin prick test.

Skin prick test

All individuals underwent skin prick tests with the following commercial allergen extracts: dust mite (*Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), extract of cockroach (*Blattella germanica* and *Periplaneta americana*), mold (*Alternaria alternata*), and pet dander (*Felis domesticus* and *Canis familiaris*) obtained from Anthygenus (Brazil). A mean wheal diameter of 3 mm or larger than that of negative healthy individuals was considered to be positive. Asthma patients with a positive skin prick test and controls with a negative skin prick test were selected for blood collection.

Sample collection

Peripheral blood was collected by venipuncture in a heparinized tube. From each patient, 20-25 mL of venous blood was collected. PBMCs were isolated by density-gradient centrifugation over Histopaque 1077 (Sigma Aldrich), and only those with results above 95% purity were used.

Stimulus

PBMCs (1×10^6 cell/mL) were cultivated in 96-well plates and were stimulated with IFN- γ (0.25, 0.5 and/or 1.0 ng/mL) in RPMI 1640 supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM glutamine, 100 U/mL penicillin, and 100 μ g/mL streptomycin.¹²

CXC motif chemokine 10 (CXCL10)

The supernatant was collected 24h after IFN- γ stimulation, and CXCL10 concentration was determined by ELISA according to the manufacturer's instructions (BD Biosciences Pharmingen).

Phosphorylated STAT1 (pSTAT1) and IFN- γ receptor expression on PBMCs

The pSTAT1 expression was assessed by cytometry according to de Oliveira et al.¹³ Briefly, 24h after IFN- γ stimulation, PBMCs were fixed with pre-warmed BD Cytotfix Buffer (4% paraformaldehyde) for 10 min at 37 °C. After centrifugation, the cells were permeabilized in ice-cold methanol for 30 min and then stained with mouse monoclonal antibodies against pSTAT1 (BD Biosciences Pharmingen) or their corresponding mouse IgG2a isotype (BD Biosciences Pharmingen) for 60 min followed by PE-conjugated goat anti-mouse IgG2a secondary antibody for another 45 min at 10 °C in the dark. Isotype control from nonstimulated and stimulated cells were used to establish gates. The cells were then washed, resuspended, and subjected to analysis.

The IFN- γ R1 (CD119) expression was assessed according to Lee et al.¹⁴ Briefly, 24h after IFN- γ stimulation, cells recovered from culture were washed twice in PBS and stained at 4°C for 40 minutes with mouse monoclonal antibodies against IFN- γ R1 (CD119) (BD Biosciences Pharmingen) or their corresponding mouse IgG2a isotype (BD Biosciences Pharmingen) for 60 min followed by PE-conjugated goat anti-mouse IgG2a secondary antibody for another 45 min at 10 °C in the dark. Isotype control from nonstimulated and stimulated cells were used to establish gates. The cells were then washed, resuspended, and subjected to analysis.

The expression of pSTAT1 and IFN- γ R1 in 50,000 viable cells was analyzed by flow cytometry (FACS Calibur; BD Biosciences).

SOCS1 expression

At 30 min after IFN- γ stimulation, total RNA was extracted from cells using Pure Linkr RNA Mini Kit (Life Technologies). cDNA was synthesized by reverse transcription (RT) from total RNA with SuperScript VILO MasterMix (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. Duplicate qPCR reactions were performed with primers for SOCS1 (forward: 5'-TTTT TCGCCCTTAGCGTGA-3', reverse: 5'-AGCAGCTCGAAGAGGCAGTC-3') and control

GAPDH (forward: 5'-CCACCCATGGCAAATTCC-3', reverse: 5'-TCGCTCCTGGAAGATGGTG-3') using cDNA-specific TaqMan Gene Expression Assays with a StepOnePlus™ Real-Time PCR System. In each 5 μ L TaqMan reaction, cDNA (corresponding to 100 ng reverse transcribed RNA) was mixed with 0.25 μ L TaqMan Gene Expression Assay, 2.5 μ L TaqMan Universal PCR Master Mix, and 1.25 μ L H₂O. The polymerase chain reaction (PCR) conditions were 95 °C for 20 s, followed by 50 cycles at 95 °C for 3 s, and 60 °C for 30 s.

The Ct (cycle threshold) values for SOCS1 mRNA were normalized to GAPDH to provide the delta Ct values. The relative mRNA expression was determined using the Livak method (the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for real-time PCR)¹³.

Statistical analysis

The results were expressed as mean \pm standard deviation (SD). An evaluation of the results was performed by an analysis of variance (ANOVA) followed by a Tukey post-test among the means using Graph Pad PRISM. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Participant characteristics

We enrolled 12 healthy non-asthmatic controls, of which (58.3% female, 42.7% male; mean age 30 [20-35] years old). Blood eosinophil counts were lower than 230/mm³ in the control group with negative skin prick tests. We also enrolled 18 patients with allergic asthma (44.4% female, 55.6% male; mean age 35 [27-42] years old). All asthmatic subjects were positive to skin prick test – *D. pteronyssinus* (94.5%), *D. farina* (84.3%), *B. tropicalis* (50.0%), *B. germanica* (11.1%), *P. americana* (11.1%), *A. alternata* (11.1%), *F. domesticus* (66.7%), and *C. familiaris* (38.9%) –, with percentage of predicted forced expiratory volume in first second (FEV₁) value > 71% and blood eosinophil counts greater than 300 cells/mm³. Asthma patients were classified as having moderate asthma and were treated with inhaled corticosteroids.

CXCL10 concentration is reduced in PBMCs from asthma patients after IFN- γ stimulation

In the first step, we evaluated the effect of IFN- γ (0.25-1 ng/mL) on CXCL10 production in PBMCs from the control group. As observed in Figure 1A, IFN- γ increased CXCL10 concentration in a dose-dependent manner when compared to nonstimulated cells.

Next, we evaluated the modulation of IFN- γ in CXCL10 production in the asthma group. No significant difference in CXCL10 concentration was observed in nonstimulated PBMCs from the control and asthma groups (basal profile) (Figure 1B). A similar result was also observed in cells stimulated

with a low concentration of IFN- γ (0.25 ng/mL) (Figure 1C). However, at higher concentrations of IFN- γ (0.5 and 1 ng/mL), CXCL10 production was lower in PBMCs from asthma patients when compared to control individuals (Figure 1D and 1E, respectively). CXCL10 production was reduced by ~40% from

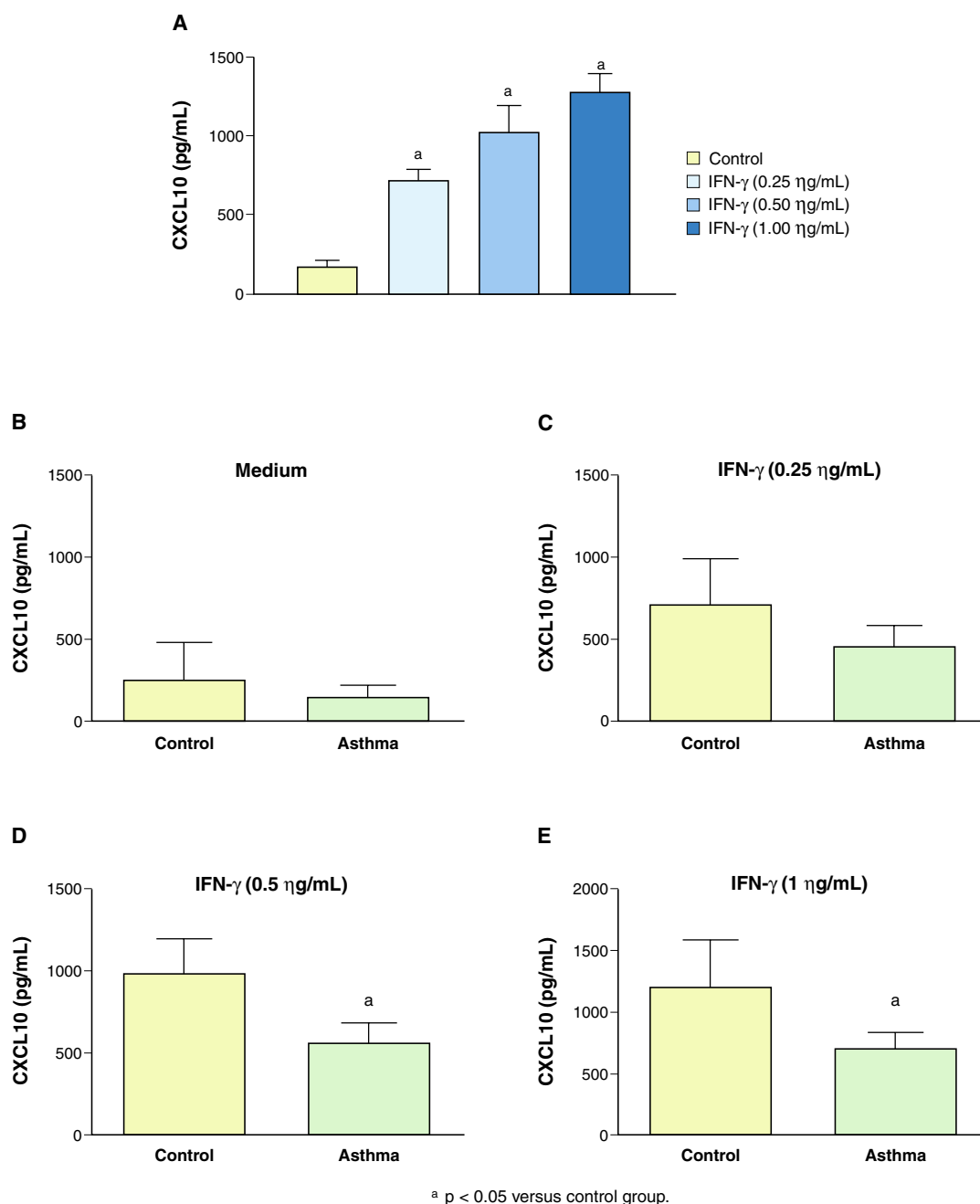


Figure 1

CXCL10 production is reduced in PBMCs from asthma patients after IFN- γ stimulation. Dose response effect of IFN- γ (0.25-1.0 ng/mL) in PBMCs from the control group (A). PBMCs from controls and asthma patients were not stimulated (B; basal) or stimulated with IFN- γ at a dose of 0.25 ng/mL (C), 0.5 ng/mL (D), and 1 ng/mL (E). After 24 h, the culture supernatants were collected and CXCL10 concentrations were measured by ELISA kit. The data are reported as mean \pm SD. All samples were tested in triplicate

975.23 ± 64.09 pg/mL (Control + IFN- γ at 0.5 ng/mL) to 594.36 ± 77.65 pg/mL (Asthma + IFN- γ at 0.5 ng/mL) and from 1,205.87 ± 105.90 pg/mL (Control + IFN- γ at 1 ng/mL) to 718.64 ± 77.50 pg/mL (Asthma + IFN- γ at 1 ng/mL) (mean ± SD; $p < 0.05$). The dose of 1 ng/mL of IFN- γ was chosen for the next set of experiments.

IFN- γ R1 expression is reduced in PBMCs from asthma patients

IFN- γ R1 expression was increased in IFN- γ -stimulated PBMCs from control individuals when compared to nonstimulated PBMCs from control individuals. No significant difference was observed in IFN- γ R1 expression between nonstimulated cells from control individuals and asthma patients. There was a reduction of expression of IFN- γ R1 in IFN- γ -stimulated PBMCs from asthma patients when compared to IFN- γ -stimulated PBMCs from control individuals (Figure 2). The IFN- γ R1 expression was reduced by ~47% from 13.76 ± 1.06 % (Control + IFN- γ) to 7.34 ± 1.12% (Asthma + IFN- γ) (mean ± SD; $p < 0.05$).

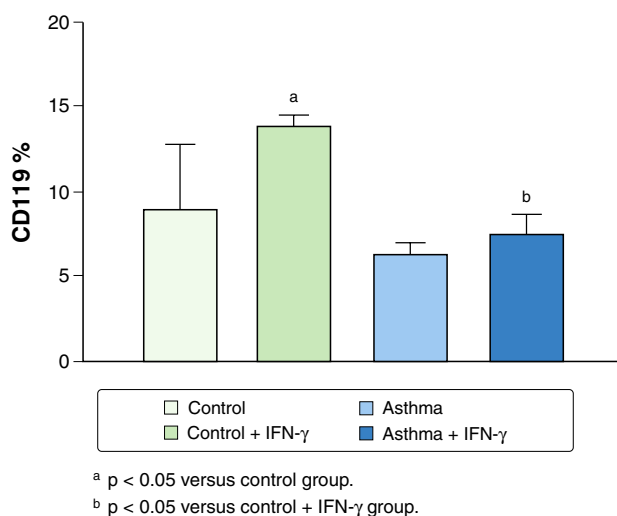


Figure 2

IFN- γ R1 expression is reduced in asthma patients. After 24h, cells were recovered and analyzed for the percentage of fluorescence IFN- γ R1 (CD119) in 50,000 cells by cytometry. The data are reported as mean ± SD. All samples were tested in duplicate

STAT1 activation is reduced in PBMCs from asthma patients after IFN- γ stimulation

IFN- γ significantly increased STAT1 phosphorylation in PBMCs from the control group when compared to nonstimulated cells. It was observed a reduction of

pSTAT1 activation in PBMCs from asthma patients stimulated with IFN- γ when compared to control cells stimulated with IFN- γ . The STAT1 phosphorylation was reduced by ~38% from 7.62 ± 1.77 % (Control + IFN- γ) to 4.66 ± 0.38 % (Asthma + IFN- γ) (mean ± SD; $p < 0.05$). No significant difference was observed in STAT1 phosphorylation in PBMCs from asthma patients stimulated or not stimulated with IFN- γ . No significant difference was observed in STAT1 phosphorylation in nonstimulated PBMCs from asthma patients and control individuals (Figure 3).

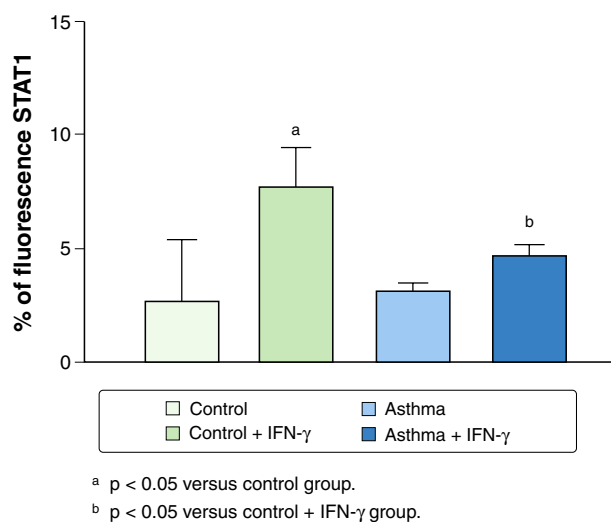
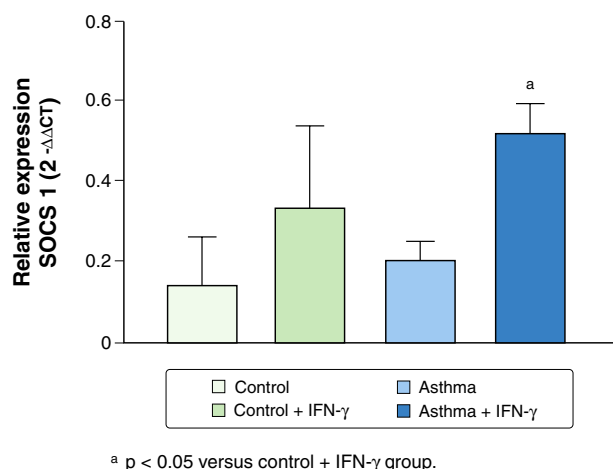


Figure 3

STAT1 activation is upregulated in PBMC from asthma patients. PBMCs from controls and asthma patients were stimulated or not with IFN- γ (1 ng/mL). After 24h, cells were recovered and analyzed the percentage of pSTAT1 fluorescence of in 50,000 cells by cytometry. Data are reported as mean ± SD. All samples were tested in duplicate

SOCS1 mRNA expression is upregulated in PBMCs of asthma patients after IFN- γ stimulation

Once SOCS1 was able to inhibit STAT1 pathway, we next evaluated SOCS1 expression in PBMCs. No significant alteration of SOCS1 mRNA expression was observed in PBMCs from the control group stimulated with IFN- γ when compared to nonstimulated cells. No significant alteration of SOCS1 mRNA expression was observed in nonstimulated PBMCs from control and asthma patients. However, SOCS1 mRNA expression was increased in PBMCs from asthma patients stimulated with IFN- γ (~2.4 fold) when compared to nonstimulated cells (Figure 4).

**Figure 4**

SOCS1 mRNA expression is upregulated in PBMCs from asthma patients after IFN- γ stimulation. PBMCs from controls and asthma patients were stimulated or not with IFN- γ (1 ng/mL). At 30 min after stimulation, SOCS1 mRNA expression was quantified by qPCR. The data are reported as mean \pm SD (n = 4-5). All samples were tested in duplicate. The results are expressed as mean \pm SD. +p < 0.05 versus asthma group

Discussion

Although asthma was originally defined as a type 2 (T2) immune-mediated condition, non-T2 cytokines, such as IFN- γ and IL-17A, have been implicated in its pathogenesis, particularly in patients with severe disease.⁶ In those with mild to moderate asthma, IFN- γ expression in bronchial biopsy specimens and IFN- γ protein levels in the BALF are reduced compared to severe asthma patients. CXCL10 is a chemokine with chemoattractant activity toward Th1 CD4+ T cells and neutrophils, being a marker of Th1 activity.^{15,16} CXCL10 transgenic mice develop a Th2 inflammatory response¹⁶, and CXCL10 concentration is elevated in the BALF of patients with stable asthma.¹⁷ We observed that CXCL10 production was significantly reduced in PBMCs from patients with allergic asthma after administration of IFN- γ , in a dose-response manner. However, the opposite effect was observed in PBMCs from the control group. These results suggest that chemotactic activity from activated Th1 lymphocytes is reduced in PBMCs from asthma patients.

The reduction in CXCL10 levels after IFN- γ stimulation in PBMCs from asthma patients could be associated with a reduction in IFN- γ receptor

expression in cells and/or downregulation of signaling pathways. IFN- γ R1 expression was reduced in IFN- γ -stimulated PBMCs from patients with allergic asthma when compared to IFN- γ -stimulated cells from control groups. Mice with gene knockouts at the IFN- γ receptor (IFNGR^{-/-}) have impaired ability to inhibit and resolve the allergic immune response.¹⁸ Polymorphisms in the genes encoding IFN- γ receptor chains are associated with asthma diseases.^{19,20} The lower expression of IFN- γ R1 is in agreement with the decrease in CXCL10 production found in asthma patients after IFN- γ stimulation.

The STAT signaling cascade has a critical role in the IFN- γ function.²¹ Mice deficient in STAT1 exhibit defective responses to IFN- γ and are more susceptible to microbial and viral infections.²² pSTAT1 activation by IFN- γ was decreased in PBMCs from patients with allergic asthma when compared to cells from control individuals. pSTAT1 pathway inhibition is effective in abrogating CXCL10 release.²³ This result is in synergism with reduced IFN- γ R1 expression and reinforces the lower CXCL10 concentration in PBMCs from asthma patients after IFN- γ stimulation.

SOCS proteins can inhibit STAT pathways,¹³ and SOCS1 is a negative regulator of STAT1 in IFN- γ -stimulated cells.²⁴ In vitro cell cultures and in vivo animal models have demonstrated that SOCS1 is a negative regulator of Th2-dependent pathways²⁵. SOCS1 gene expression in the airways in mild/moderate asthmatics was increased when compared to that of severe asthmatics.^{15,16} In an ovalbumin-induced airway inflammation model, mice with gene knockouts at the SOCS1 and IFN- γ demonstrated increased eosinophilic infiltration in the lungs and elevated Th2 cytokines when compared to mice with deletion of IFN- γ .¹⁵ SOCS1 promoter polymorphism in asthma patients leads to interferon inhibition IFNs, which could increase susceptibility to virus-induced asthma exacerbations.²⁶ We observed that IFN- γ increased SOCS1 expression in PBMCs from patients with allergic asthma. These results are associated with reduced CXCL10 and pSTAT1 activation and, in combination with reduced IFN- γ R1 expression, demonstrate a downregulation of IFN- γ signaling in asthma patients.

Conclusion

Taken together, our results indicate that IFN- γ signaling is reduced in PBMCs from asthma patients, suggesting correlation with asthma disease.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (no. 475349/2010-5), Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ 01631/11 e APQ-01873-14), Rede de Pesquisa em Doenças Infecciosas Humanas e Animais do Estado de Minas Gerais, and Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Brazil. This study was partly funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

References

- Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1002-14. doi: 10.1056/NEJMra0804579.
- Zhu J, Message SD, Mallia P, Keadze T, Contoli M, Ward CK, et al. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):114-25.e4. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.003.
- Xiaoyu H, Lionel B, Ivashkiv I. Cross-regulation of Signaling and Immune Responses by IFN- γ and STAT1. *Immunity*. 2009;31:539-50. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.002.
- Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India*. 2010 Apr;27(2):66-71. doi: 10.4103/0970-2113.63609. PMID: 20616938; PMCID: PMC2893428.
- Figueiredo CA, Rodrigues LC, Alcantara-Neves NM, Cooper PJ, Amorim LD, Silva NB, et al. Does IFN- γ play a role on the pathogenesis of non-atopic asthma in Latin America children? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012 Dec 19;8(1):18. doi: 10.1186/1710-1492-8-18. PMID: 23253516; PMCID: PMC3564733.
- Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3037-50. doi:10.1172/JCI80911.
- Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12:477-87.
- Piebler J, Thomas C, Garcia kC, Schreiber G. Structural and dynamic determinants of type I interferon receptor asSDBly and their functional interpretation. *Immunological reviews*. 2012;250:317-4. doi: 10.1111/imr.12001.
- Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology*. 2014;14:36-49. doi:10.1038/nri3581.
- Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:143-64. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.143.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;386:804-13. doi:10.1016/S0140-6736(06)69290-8.
- Zambalde ÉP, Teixeira MM, Favarin DC, de Oliveira JR, Magalhães ML, Cunha MM, et al. The anti-inflammatory and pro-resolution effects of aspirin-triggered RvD1 (AT-RvD1) on peripheral blood mononuclear cells from patients with severe asthma. *Int Immunopharmacol*. 2016 Jun;35:142-8. doi: 10.1016/j.intimp.2016.03.014.
- de Oliveira JR, Favarin DC, Tanaka SC, Balarin MA, Teixeira DN, Levy BD, et al. AT-RvD1 modulates CCL-2 and CXCL-8 production and NF- κ B, STAT-6, SOCS1, and SOCS3 expression on bronchial epithelial cells stimulated with IL-4. *Biomed Res Int*. 2015;15:1-8. doi: 10.1155/2015/178369.
- Lee HJ, Choi BH, Min BH, Park SR. Changes in surface markers of human mesenchymal stem cells during the chondrogenic differentiation and dedifferentiation processes in vitro. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2325-32. doi: 10.1002/art.24786.
- Kumar RK, Webb DC, Herbert C, Foster PS. Interferon-gamma as a possible target in chronic asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;4:253-9. doi: 10.2174/187152806779019099.
- Medoff BD, Sauty A, Tager AM, Maclean JA, Smith RN, Mathew A, Dufour JH, Luster AD. IFN-gamma-inducible protein 10 (CXCL10) contributes to airway hyperreactivity and airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Immunol*. 2002;168:5278-86. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.10.5278.
- Lin Y, Yan H, Xiao Y, Piao H, Xiang R, Jian L, et al. Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in CXCR3 knockout mice. *Respir Res*. 2011;12:123-31. doi:10.1186/1465-9921-12-123.
- Cohn L, Homer RJ, Niu N, Bottomly K. T helper 1 cells and interferon gamma regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J Exp Med*. 1999;190:1309-18. doi: 10.1084/jem.190.9.1309.
- Pinto LA. STAT1 gene variations, IgE regulation and atopy. *Allergy*. 2007;62:1456-61. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01479.
- Nakao F. Association of IFN- γ and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:499-504. doi:10.1067/mai.2001.113051.
- Sampath D, Castro M, Look DC, Holtzman MJ. Constitutive activation of an epithelial signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway in asthma. *J Clin Invest*. 1999;103:1353-61. doi:10.1172/JCI6130.
- Cianciulli A, Calvello R, Porro C, Trotta T, Panaro MA. Understanding the role of SOCS signaling in neurodegenerative diseases: Current and emerging concepts. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;37:67-79. doi:10.1016/j.cytogr.2017.07.005.
- Rauch I, Müller M, Decker T. The regulation of inflammation by interferons and their STATs. *JAKSTAT*. 2013 Jan 1;2(1):e23820. doi:10.4161/jkst.23820. PMID: 24058799; PMCID: PMC3670275.
- Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell*. 1999;5:597-608. doi:https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80047-1.
- Mostecky J, Cassel SL, Klimecki WT, Stern DA, Knisz J, Iwashita S, et al. A SOCS-1 promoter variant is associated with total serum IgE levels. *J Immunol*. 2011 Sep 1;187(5):2794-802. doi: 10.4049/jimmunol.0902569. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795592; PMCID: PMC3159751.
- Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):491-6. doi:10.1165/rcmb.2006-0090OC.

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

Corresponding author:
Alexandre Paula Rogerio
E-mail: alexandre.rogerio@uftm.edu.br

Utilização da porcentagem e escore Z para avaliar resposta broncodilatadora em crianças asmáticas de idade pré-escolar

Use of percentage and Z-score to evaluate bronchodilator response in preschool asthmatic children

Sandra Lisboa¹, Luanda Dias da Silva Salviano¹, Ana Carolina Carioca da Costa¹, Alessandra L. Malafaia², Shandra L. Monteiro³, Renata Wrobel Folescu Cohen⁴

RESUMO

Introdução: A resposta ao broncodilatador (RBD) é frequentemente utilizada no apoio diagnóstico e na tomada de decisões terapêuticas em crianças com sintomas respiratórios. Entretanto, não há um consenso do ponto de corte da RBD em crianças pré-escolares. **Objetivo:** Avaliar RBD através da porcentagem e do deslocamento do escore Z do volume expiratório forçado em relação ao tempo (VEF_t) de crianças asmáticas pré-escolares e propor novos pontos de corte. **Métodos:** Estudo transversal com 174 espirometrias de crianças asmáticas do ambulatório de alergia/imunologia de hospital de referência nacional no Rio de Janeiro (RJ), realizadas antes e após 15 minutos do uso do broncodilatador, expressas em escore Z e classificadas com padrão obstrutivo quando VEF₁/capacidade vital (CV) < -1,645. O poder discriminatório para a RBD dos parâmetros espirométricos foi analisado por curvas ROC, e novos pontos de corte de RBD positiva foram calculados. **Resultados:** 23,4% apresentou padrão obstrutivo. O índice de Tiffeneau em crianças asmáticas com 3 anos é significativamente menor do que em crianças de 4-6 anos (p = 0,040). VEF_{0,75} apresentou maior poder discriminatório para RBD (variação > 11% e acurácia > 90%). Os pontos de corte encontrados para as variações percentuais na resposta positiva ao RBD foram 9,5 (VEF₁); 13,8 (VEF_{0,75}); 0,6 (escore Z VEF₁) e 0,8 (escore Z VEF_{0,75}). Tais pontos de corte refletem altos valores de sensibilidade e especificidade, com valores preditivos positivo e negativo variando em 90%. A conclusão pode ser estendida

ABSTRACT

Introduction: Bronchodilator response (BDR) is often used to support diagnostic and therapeutic decision-making in children with respiratory symptoms. However, there is no consensus on the BDR cutoff in preschool children. **Objective:** To evaluate BDR through the percentage and displacement of Z-scores for forced expiratory volume over time (FEV_t) of preschool asthmatic children and to propose new cutoff points. **Methods:** Cross-sectional study with 174 spirometry tests of asthmatic children from the allergy/immunology outpatient clinic of a national reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil, performed before and after 15 min of bronchodilator use, expressed as Z-score and classified as obstructive pattern when forced expiratory volume in 1 minute (FEV₁)/vital capacity (VC) < -1,645. The discriminatory power of spirometric parameters to assess BDR was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curves and new positive BDR cutoff points were calculated. **Results:** 23.4% presented obstructive pattern. The Tiffeneau index in asthmatic children aged 3 years is significantly lower than that found in children aged 4-6 years (p = 0.040). FEV_{0.75} presented higher discriminatory power for BDR (variation > 11% and accuracy > 90%). The cutoff points found for percentage changes in positive BDR were 9.5 (FEV₁); 13.8 (FEV_{0.75}); 0.6 (FEV₁ Z-score) and 0.8 (FEV_{0.75} Z-score). Such cutoff points reflect high sensitivity and specificity values, with positive and negative predictive values ranging by 90%. The conclusion can be expanded to variations

1. Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Centro Universitário de Valença, Curso de Medicina - Valença, RJ, Brasil.
3. Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Curso de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Pneumologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 16/11/2019, aceito em: 30/04/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):205-12.

às variações nos escores Z de VEF₁. **Conclusões:** O VEF_{0,75} > 11% apresentou melhor discriminação para RBD, demonstrando ser bom parâmetro para a clínica. Os valores encontrados no deslocamento do escore Z após o broncodilatador corroboram com a percepção de que seja um novo recurso para a interpretação da RBD.

Descritores: Testes de função respiratória, pré-escolar, respirometria, broncodilatadores, asma.

in FEV₁ Z-scores. **Conclusions:** FEV_{0,75} > 11% presented better discrimination for BDR, proving to be a good parameter for clinic practice. The values found in the Z-score displacement after use of bronchodilator corroborate the perception that it is a new resource for the interpretation of BDR.

Keywords: Respiratory function tests, preschool, spirometry, bronchodilator agents, asthma.

Introdução

O teste de reversibilidade ao broncodilatador em escolares através da espirometria é parte integrante na avaliação do diagnóstico de asma^{1,2}. Entretanto, a aplicabilidade dos critérios de espirometria e as variações nos índices para determinar sua capacidade de detectar a resposta ao broncodilatador (RBD) ainda são questionáveis em pré-escolares com asma³⁻⁵. Contudo, alguns autores relataram que a RBD pode ser avaliada de forma confiável através da espirometria em pré-escolares sibilantes, desde que a técnica seja adequada para essa faixa etária e que a avaliação da variabilidade seja no mesmo indivíduo². Outro estudo relata que a RBD é um teste confiável para discriminar asma e apresenta ainda uma capacidade maior para excluir esse diagnóstico⁶.

Em 2007, a *American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ERS)*⁷ publicou diretrizes sobre teste de função pulmonar para crianças em idade pré-escolar. Estudos demonstram que crianças em idade pré-escolar realizam medidas aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com as normas estabelecidas pela ATS/ERS⁸⁻¹¹.

Os resultados espirométricos em escore Z ou em percentil contribuem para interpretação do estudo funcional respiratório. Além disso, recomendaram que o volume expiratório forçado (VEF) em 0,5 e 0,75 segundos da manobra expiratória forçada devem ser referenciados⁷, e que a avaliação da RBD deve basear-se na comparação entre pré-BD e pós-BD para a variável do resultado desejado^{5,10}. Para interpretar e discriminar anormalidade pulmonar dos resultados espirométricos nessa faixa etária, a *Global Lung Initiative (GLI)* recomenda que os valores da espirometria sejam expressos em escore Z, embora essa recomendação seja pouco aplicada em todo o mundo¹².

O volume expiratório forçado é o parâmetro mais utilizado para avaliar a RBD na espirometria. Estudos

descrevem que a variação do VEF_{0,75} é o melhor parâmetro para avaliar positividade da RBD em pré-escolares asmáticos^{2,6}. Apesar destes estudos apresentarem discordância em relação aos métodos e aos pontos de corte encontrados, ambos utilizam a variação da porcentagem para avaliar a RBD no diagnóstico de asma em idade pré-escolar. Além disso, existem poucas evidências sobre os pontos de corte para avaliação da RBD nessa população.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi descrever a RBD através da porcentagem e pelo deslocamento de escore Z do volume expiratório forçado em relação ao tempo expiratório das crianças com asma em idade pré-escolar.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal de exames de espirometria realizados em crianças asmáticas em idade pré-escolar (3-6 anos de idade) no Laboratório de Prova de Função Respiratória (LPFR) e acompanhadas no Ambulatório de Alergia e Imunologia (AI) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira IFF/FIOCRUZ, no período de dezembro de 2018 a setembro de 2019. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz, CAAE: 73354317.9.0000.5269, e número de parecer de aprovação 3.033.822.

Foram realizadas 398 espirometrias em crianças pré-escolares. Foram excluídos 224 pacientes devido aos seguintes motivos: diagnóstico sem confirmação clínica, outras patologias associadas (fibrose cística, bronquiolite obliterante pós-infecciosa), assim como as crianças nascidas com menos de 37 semanas de gestação. Foram selecionadas 174 espirometrias de crianças previamente diagnosticadas com asma e definidas pelo médico assistente do ambulatório de AI usando os critérios estabelecidos pelo *Global Initiative for Asthma (GINA)*. O diagnóstico de asma

é essencialmente clínico, baseando-se na anamnese detalhada e exame físico, sendo as seguintes características sugestivas: três ou mais episódios de sibilância ao ano na ausência de viroses respiratórias; pais e/ou irmãos receberam prescrição e usaram medicação inalatória (broncodilatadores, corticoides) em algum momento no passado; dispneia, sibilância, tosse noturna, desencadeadas por exercício físico ou gargalhadas, exposição a aeroalérgenos e na ausência de viroses respiratória; resposta a broncodilatador inalatório durante as crises de sibilância acompanhada e comprovada por médico; controle dos sintomas após prova terapêutica com corticosteroide inalatório por dois a três meses, com subsequente piora após a suspensão¹³.

Antes da realização do exame foi verificado o peso em gramas (balança da marca Líder, modelo P-200 C) e a altura em milímetros (marca Seca, modelo 213, CE 0123) de todas as crianças participantes do estudo. Todas as espirometrias foram realizadas no espirômetro Jaeger Master Scope® (Viasys Healthcare, Hoechst, Alemanha), com calibração diária realizada antes dos exames.

Os testes espirométrico seguiram as normas da ATS/ER⁷. As crianças realizaram o exame na posição ortostática com clipe nasal. Na inspeção visual da curva fluxo/volume, os seguintes critérios de aceitabilidade dos exames foram avaliados: ausência de artefatos compatíveis com tosse, obstrução do bocal, vazamento, fechamento da glote e manobra de Valsalva; início satisfatório da expiração; e evidência de esforço máximo atingindo o pico de fluxo expiratório (PFE), com volume de extrapolação (Vbe) menor que 12,5% da capacidade vital forçada (CVF) ou menor ou igual a 80 mL, o que for maior. De acordo com os critérios de reprodutibilidade, foram aceitas duas curvas com o somatório dos maiores valores da CVF com VEF_t e que não excederam entre si mais que 100 mL. Foram obtidas pelo menos três curvas aceitáveis, sendo duas dessas reprodutíveis. Caso os critérios não fossem atingidos após 15 tentativas de manobra expiratória forçada, optava-se pela interrupção do teste. Após medições satisfatórias, as crianças receberam broncodilatador (4 *puffs* de 100 µg de salbutamol) administrado por meio de um espaçador volumétrico e repetiram os testes espirométricos 15 minutos após a inalação do broncodilatador. Os pacientes preencheram todos os requisitos para a realização do exame, como: não ingerir substância de ação broncodilatadora pelo menos 4 horas antes do exame, adiar o exame por 2 semanas após infecção

respiratória, e adiar o exame por 7 dias após hemoptise e suspensão das medicações broncodilatadoras de curta (6 horas) ou longa (12 horas) duração antes do exame.

Foram avaliados os seguintes parâmetros espirométricos pré e após BD: CVF, VEF_1/CVF , $VEF_{0,5}$, $VEF_{0,75}$ e VEF_1 . Os valores espirométricos foram expressos em escores Z de acordo com a literatura mundial, ajustados para o sexo, a altura e a idade. Para avaliar o Δ de variação ao broncodilatador foi utilizada a seguinte fórmula: (pós-broncodilatador – valor inicial) \times 100/valor inicial. Analogamente, o Δ de variação do escore Z foi calculado como (escore Z pós-broncodilatador – escore Z pré-broncodilatador) \times 100/módulo (escore Z pré-broncodilatador). Os testes espirométricos foram expressos também em escore Z, através do GLI (2012) e classificados como padrão obstrutivo quando o VEF_1 /capacidade vital (CV) $< -1,645$ ²⁰.

Na análise descritiva foram apresentadas as frequências absolutas, relativas, medianas e os intervalos interquartis (IQR 25-75). Para comparar as variações de percentuais dos volumes expiratórios forçados segundo as idades foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. A análise do poder discriminatório dos parâmetros funcionais respiratórios para a resposta broncodilatadora positiva foi realizada através de curvas ROC. As comparações foram baseadas nos pontos de corte do estudo de Busi LE e cols.⁶: $VEF_1 > 7\%$; $VEF_{0,75} > 11\%$; e $VEF_{0,5} > 12\%$. Com base no parâmetro espirométrico de melhor poder discriminatório, os parâmetros funcionais basais da população de estudo foram comparados segundo a resposta ao broncodilatador através do teste de Mann-Whitney. Finalmente, por intermédio de curvas ROC, foram calculados os pontos de corte para as variações nos parâmetros funcionais respiratórios e escores Z que discriminam entre respostas broncodilatadoras positivas e negativas. Foram apresentados também as áreas sob a curva (AUC), sensibilidade, especificidade e os respectivos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN). Os testes estatísticos foram realizados tendo como referência um nível de significância de 5%. As análises foram conduzidas no *software* R, versão 3.6.1.

Resultados

Dentre os 174 testes espirométricos em crianças asmáticas avaliados, 111 (63,8%) eram do sexo masculino, com idades variando de 3 a 6 anos e mediana

de 5 anos. O VEF_1 mediano foi de 1,09 mL (IQR 25-75: 0,91 mL – 1,23 mL) e a mediana da relação VEF_1/CV igual a 85,68% (IQR 25-75: 79,90% – 90,14%). Do total de testes, 128 (76,6%) apresentaram os parâmetros espirométricos dentro da normalidade pelo escore Z (Tabela 1).

Tabela 1

Características da população de estudo

Variável	Resultado
Idade (anos)	5,00 (5,00; 6,00) ^a
Gênero	
Feminino	63 (36,2%)
Masculino	111 (63,8%)
Peso (Kg)	21,45 (18,58; 25,25) ^a
Altura (cm)	114,80 (109,00; 119,90) ^a
IMC	16,49 (15,48; 18,28) ^a
Função pulmonar	
Padrão obstrutivo	39 (23,4%)
PFP normal	128 (76,6%)
Espirometria (basal)	
VEF_1/CV (%)	85,68 (79,90; 90,14) ^a
CVF (l)	1,29 (1,10; 1,48) ^a
VEF_1 (l)	1,09 (0,91; 1,23) ^a
$VEF_{0,5}$ (l)	0,81 (0,69; 0,96) ^a
$VEF_{0,75}$ (l)	1,00 (0,84; 1,14) ^a
Escore Z VEF_1/CV	-0,91 (-1,58; -0,16) ^a
Escore Z CVF	-0,32 (-1,05; 0,36) ^a
Escore Z VEF_1	-0,80 (-1,52; -0,06) ^a
Escore Z $VEF_{0,75}$	-1,02 (-1,87; -0,25) ^a

^a Dados expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

IMC = índice de massa corpórea, PFP = prova de função pulmonar, CV = capacidade vital, CVF = capacidade vital forçada, VEF_1 = volume expiratório forçado no 1º segundo, $VEF_{0,5}$ = volume expiratório forçado no 0,5 segundo, $VEF_{0,75}$ = volume expiratório forçado no 0,75 segundo.

Em relação aos resultados da prova de função pulmonar, no que se refere à idade, pode-se observar que as variações dos volumes expiratórios forçados não diferiram significativamente entre as idades (Tabela 2). Cabe ressaltar que, conforme a idade aumenta, a variação percentual do índice de Tiffeneau também aumenta (p-valor = 0,040), sendo significativamente menor em crianças de 3 anos (mediana: 0,61 [IQR 25-75: -2,92-2,81]) comparativamente a crianças de

4 (mediana: 3,35 [IQR 25-75: 1,08-8,46]), 5 (mediana: 4,68 [IQR 25-75: 1,03-8,84]) e 6 anos (mediana: 6,08 [IQR 25-75: 1,99-9,22]) (dados não tabelados).

Quando comparado o desempenho dos parâmetros espirométricos, verifica-se que o $VEF_{0,75}$ apresenta o melhor poder discriminatório para a resposta broncodilatadora positiva, ou seja, maiores AUC (Figura 1). A acurácia do $VEF_{0,75}$ é bastante satisfatória, com áreas abaixo da curva superiores a 95%. Assim, nas análises que seguem, a resposta broncodilatadora positiva será definida como uma variação do $VEF_{0,75}$ superiores a 11%.

A Tabela 3 apresenta os parâmetros funcionais basais absolutos e escores Z da população de estudo segundo a resposta broncodilatadora. Dos 174 pacientes, 85 apresentaram RBD positiva. Pode-se notar que o ponto de corte supracitado consegue discriminar grupos de testes espirométricos com RBD positiva e negativa que diferem significativamente em relação aos parâmetros funcionais basais e em valores absolutos como em escore Z.

As variações nos parâmetros funcionais respiratórios que discriminam entre respostas broncodilatadoras positivas e negativas calculadas a partir de curvas ROC são mostradas na Tabela 4. As áreas abaixo da curva indicam alto poder discriminatório, traduzido em áreas abaixo da curva em torno de 95%. Os resultados encontrados associam uma RBD positiva a um crescimento de 9,5% no VEF_1 e 13,7% no $VEF_{0,5}$. Em relação aos escores Z, crescimentos de 0,6% no VEF_1 e 0,8% no $VEF_{0,75}$ foram associados à RBD positiva. Os pontos de corte encontrados para as variações percentuais dos VEF_t refletem altos valores de sensibilidade e especificidade, com valores preditivos positivo e negativo variando em torno de 90%. Tal fato também pode ser estendido às variações nos escores Z de VEF_t .

Discussão

Este estudo descreve a resposta broncodilatadora dos testes espirométricos através da porcentagem e do deslocamento do Z score do VEF_1 em relação ao tempo, das crianças com asma em idade pré-escolar.

A espirometria em crianças em idade escolar é considerada padrão-ouro para avaliação da função pulmonar¹⁴. As diretrizes recomendam o uso de testes de função pulmonar, principalmente espirometria, para confirmar o diagnóstico de asma em adultos

Tabela 2

Resultados da prova de função pulmonar expressos como variação de percentual, em função da idade de pacientes com asma

Δ (%)	Idade em anos				P-valor
	3	4	5	6	
VEF ₁	10,42 (0,55; 20,50) ^a	8,45 (4,42; 13,45) ^a	10,64 (5,74; 18,89) ^a	9,05 (5,37; 15,86) ^a	0,641
VEF _{0,5}	13,16 (9,92; 13,98) ^a	15,38 (6,56; 22,26) ^a	14,21 (5,01; 22,96) ^a	12,99 (7,28; 21,44) ^a	0,907
VEF _{0,75}	7,79 (1,80; 16,41) ^a	11,19 (6,43; 15,24) ^a	13,46 (5,69; 22,01) ^a	10,82 (5,95; 17,47) ^a	0,402

^a Dados expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo, VEF_{0,5} = volume expiratório forçado no 0,5 segundo, VEF_{0,75} = volume expiratório forçado no 0,75 segundo.

Tabela 3

Parâmetros funcionais basais da população segundo a resposta broncodilatadora em pacientes portadores de asma

Espirometria	Δ VEF _{0,75} (%)		P-valor
	RBD + (n = 85)	RBD – (n = 77)	
VEF ₁ (l)	1,02 (0,86; 1,16) ^a	1,16 (0,92; 1,34) ^a	0,014
VEF _{0,5} (l)	0,76 (0,65; 0,88) ^a	0,87 (0,73; 1,05) ^a	< 0,001
VEF _{0,75} (l)	0,90 (0,79; 1,05) ^a	1,06 (0,88; 1,25) ^a	0,001
Escore Z VEF ₁	-1,03 (-1,65; -0,37) ^a	-0,52 (-1,32; 0,48) ^a	0,001
Escore Z VEF _{0,75}	-1,44 ± 1,11 ^b	-0,58 ± 1,38 ^b	< 0,001

^a Dados expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

^b Dados expressos como média ± desvio padrão.

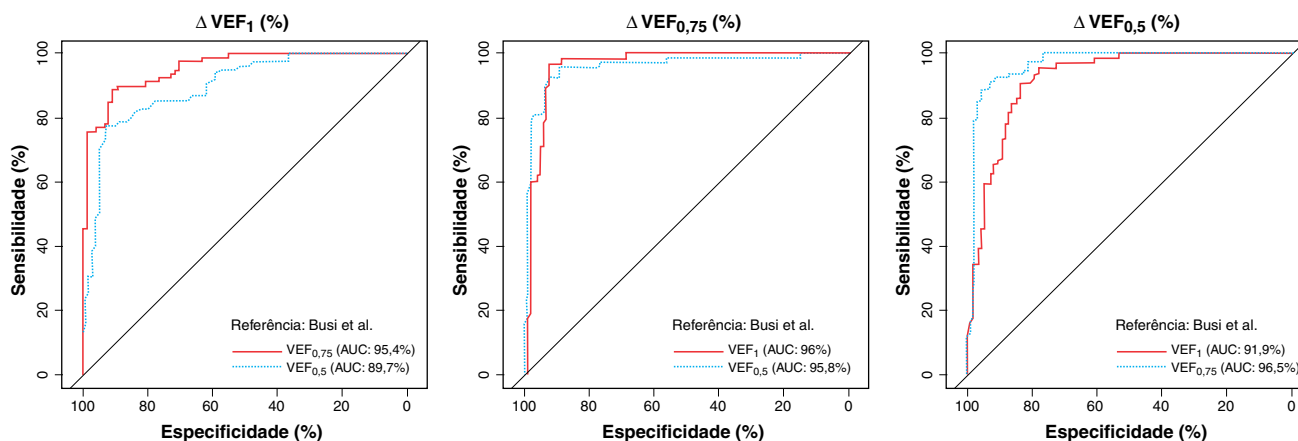
VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo, VEF_{0,5} = volume expiratório forçado no 0,5 segundo, VEF_{0,75} = volume expiratório forçado no 0,75 segundo.

Tabela 4

Pontos de corte para a resposta broncodilatadora positiva, classificada como VEF_{0,75}(%) > 11% em pacientes portadores de asma

Espirometria	Valor de corte (%)	AUC (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Δ VEF ₁ (%)	9,51	95,4	89,6	89,3	88,5	90,4
Δ VEF _{0,5} (%)	13,72	96,5	92,2	91,8	91,0	92,9
Δ Z-score VEF ₁	0,63	93,0	87,5	87,7	86,3	88,8
Δ Z-score VEF _{0,75}	0,80	95,8	92,6	92,1	91,3	93,3

VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo, VEF_{0,5} = volume expiratório forçado no 0,5 segundo, VEF_{0,75} = volume expiratório forçado no 0,75 segundo, AUC = área sob a curva, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.



VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo, VEF_{0,5} = volume expiratório forçado no 0,5 segundo, VEF_{0,75} = volume expiratório forçado no 0,75 segundo, AUC = área sob a curva.

Figura 1

Comparação das curvas ROC para os parâmetros espirométricos discriminando a resposta broncodilatadora positiva, segundo os pontos de corte de um estudo em pacientes portadores de asma⁶

e crianças¹⁵. Entretanto, o GINA¹⁶ relata que devido à incapacidade da maioria das crianças de 5 anos ou menos de realizar manobras expiratórias reproduzíveis, os testes de função pulmonar não têm um papel importante no diagnóstico de asma nessa faixa etária¹⁶. Porém, esta amostra avaliada contribui com outro estudo que relata que muitas crianças aos 5 anos de idade são capazes de realizar espirometria reproduzível se treinadas por um profissional experiente e com incentivos visuais⁵.

Estudos descrevem, que a maioria das crianças iniciam os sintomas de asma ainda em idade pré-escolar^{17,18}. Relatam ainda que a asma na infância tem sido associada à função pulmonar reduzida e o estreitamentos das vias aéreas, aumentando a gravidade dos sintomas e o risco de exacerbações em idades mais elevadas¹⁹. O VEF₁/CVF é utilizado para expressar obstrução das vias aéreas presente na asma²⁰. Em nosso estudo, 76,6% dos exames com diagnóstico de asma, apresentaram os parâmetros espirométricos dentro da normalidade pelo escore Z. Entretanto, no estudo de alguns autores²¹ a maior parte (59%) dos asmáticos apresentaram um padrão pulmonar obstrutivo.

Nesta pesquisa, foi observado um aumento significativo na variação percentual da RBD do VEF₁/CVF, conforme a idade aumenta (p-valor = 0,040). Segundo um estudo²², os volumes pulmonares estão

relacionados ao tamanho do corpo e à altura. Outro aspecto a considerar é que na população pediátrica o recuo elástico é mais elevado e o esvaziamento pulmonar é mais rápido, podendo apresentar maiores valores na relação VEF₁/CVF²³. Ainda, em relação à faixa etária, em nosso estudo não foram observadas diferenças significativas na variação do percentual da RBD dos parâmetros de VEF_{0,5}, VEF_{0,75} e VEF₁. Não foi encontrado nenhum estudo na literatura que tenha realizado esta análise.

As diretrizes da ATS/ERS recomendam a utilização da variação percentual em relação aos valores absolutos pré e após broncodilatador do VEF₁ ou da CVF para caracterizar a resposta ao broncodilatador do mesmo indivíduo²⁰. Poucos estudos estão disponíveis na avaliação da resposta ao broncodilatador em crianças pré-escolares, dificultando a discussão desse assunto. Em nosso estudo, corroborando com a análise de outro autor, os resultados obtidos para avaliar o poder discriminatório para a RBD positiva em relação ao VEF₁ (0,5, 0,75 e 1 segundo), demonstraram que o VEF_{0,75} apresenta o melhor poder discriminatório para a resposta broncodilatadora positiva, com uma acurácia satisfatória (com áreas abaixo da curva superiores a 95%) e definida como uma variação maior que 11%^{6,24}.

Um método alternativo válido para interpretação da função pulmonar são os resultados expressos

em escores Z⁷. O uso de escores Z corrige muitos erros, leva em consideração a idade, a altura, o sexo e o grupo étnico, não observados em estudos que utilizam porcentagem do predito. Valores do VEF_{0,5} e VEF_{0,75} apresentam boa reprodutibilidade e são úteis para avaliar a resposta ao broncodilatador^{5,6,24}. Ainda assim, existem poucos estudos com crianças em idade pré-escolar sobre avaliação da RBD avaliando sensibilidade e especificidade, dificultando a discussão dessa temática. Neste estudo, foi observado um Δ variação positivo da RBD no VEF_{0,75} e VEF₁ basal (p-valor < 0,001) em escore Z, quando utilizado a ponto de corte do VEF_{0,75} > 11% em pré-escolares asmáticos.

Os pontos de corte encontrados para os VEF_t possuem excelente acurácia, refletida nos altos valores de sensibilidade, especificidade e preditivos. Linares e cols.²⁴ produziram resultados diferentes aos encontrados em nosso estudo, relatando 30% de sensibilidade e especificidade de 90% usando um aumento de 11% no VEF_{0,5} em relação à linha de base. Até onde se sabe, não há estudos em que foram avaliados Δ de deslocamento do escore Z para RBD em pré-escolares. No presente estudo, foi observada uma resposta broncodilatadora positiva no deslocamento pelo escore Z de 0,8% no VEF_{0,75}, e 0,6% no VEF₁. Na avaliação do deslocamento do escore Z para RBD em uma população de indivíduos adultos, descrito por Quanjer²⁵, os resultados encontrados apontam que uma variação do deslocamento de $z\text{VEF}_1 > 0,78$ produz uma resposta positiva em 7,9% dos pacientes, enquanto que, ao seguir os critérios da ATS/ERS²⁰, observou-se uma resposta positiva em 14,4% da população estudada. Esse estudo ressalta a divergência de resultados comparados nesse estudo, sendo os critérios de porcentagem e escore Z mais aceitáveis comparados com os critérios da ATS/ERS²⁵.

Apesar das limitações como não administração de placebo para avaliar a variabilidade biológica instrumental e ausência de grupo controle para conclusão dos resultados, nosso estudo permitiu a avaliação de pontos de corte para as variações percentuais dos parâmetros espirométricos e para os escores Z dos VEF_t para crianças asmáticas.

Conclusão

Dentre os parâmetros espirométricos avaliados, o VEF_{0,75} > 11% apresentou melhor discriminação para RBD, demonstrando ser um bom parâmetro

de aplicabilidade clínica. Os valores encontrados no deslocamento do escore Z após o broncodilatador corroboram com a percepção de que este seja um novo recurso para a interpretação da RBD. Novos estudos sobre esse tema devem ser realizados em pediatria, para maior compreensão desse tema.

Referências

1. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia JT, Van Nata M, Zeiger R, Strunc RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1264-71.
2. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013;98:112-7.
3. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr*. 2007;151:457-62.
4. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476-83.
5. Vilozi D, Livnat G, Hakim F, Bentur L. Detection of bronchodilator effect by spirometry in preschool asthmatic children. *European Respiratory Journal*. 2011;38:1117.
6. Busi LE, Restuccia S, Tourres R, Sly PD. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax*. 2017;72:367-72.
7. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
8. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002;57(12):1021-7.
9. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1152-9.
10. Burity EF, Pereira CA, Rizzo JÂ, Sarinho ES, Jones MH. Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):464-70.
11. Salviano LDS, Sad IR, Lisboa S. Avaliação do teste espirométrico em pré-escolares na unidade hospitalar. *Rev Ped SOPERJ*. 2017;17(2):30-5.
12. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
13. Global Initiative for Asthma – GINA- update 2018. Disponível em: www.ginasthma.org
14. Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Peters JM. Quality of spirometry test performance in children and adolescents: experience in a large field study. *Chest*. 2000;118:665-71.
15. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19:127-64.
16. Iniciativa Global para o Relatório Asma GINA. Estratégia Global para o Manejo e Prevenção da Asma. 2019.
17. Yunginger J, Reed C, O'Connell E, Melton L, O'Fallon W, Silverstein M. A community-based study of the epidemiology of asthma incidence rates 1964-1983. *Am Rev Resp Dis*. 1992;146:888-94.

18. McGeachie MJ. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):104-9.
19. Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):299-307.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
21. Borrego LM, Couto M, Almeida I, Morais-Almeida M. Espirometria em idade pré-escolar na prática clínica. *Rev Port Imunoalergologia* [Internet]. 2012 Jan [citado 2020 Mar 28];20(1):23-31.
22. Borsboom GJ, Van Pelt W, Quanjer PH. Pubertal growth curves of ventilatory function: Relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:372-8.
23. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Hall GL, Prasad KVV, Cole TJ et al, on behalf of the Global Lung Initiative. Changes in the FEV1/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1391-9.
24. Linares Passerini M, Meyer Peirano R, Contreras Estay I, Delgado Becerra I, Castro-Rodriguez JA. Utility of bronchodilator response for asthma diagnosis in Latino preschoolers. *Allergol Immunopathol*. 2014;42:553-9.
25. Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, Krishna A, Mertens F, Johannessen A, et al. Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV 1 in Severe Airflow Obstruction. *Chest*. 2017;151(5):1088-98.

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

Correspondência:
Sandra Lisboa
E-mail: sandra.lisboa@iff.fiocruz.br



Unexpected patch test complication: onset of erythema multiforme-like lesions

*Complicação inesperada após teste de contato:
aparecimento de lesões eritema multiforme-símile*

Amanda Bertazzoli Diogo¹, Mario Cezar Pires¹, Flavia Rodrigues Dias¹, Maira Bortoncello¹,
Renata Marli Pires², Maria Elisa Bertocco Andrade¹

ABSTRACT

Erythema multiforme is generally associated with infections and drugs. Although less common, there are also reported cases of this disorder after patch testing. We described a 22 year-old female patient who, 24 hours after patch testing, progressed to erythematous iris-shaped plaques and papules with central crust, symmetrically distributed over her hands, arms, and back, with severe itch. The erythema multiforme-like lesions presented in the case were interpreted as a manifestation of systemic allergic contact dermatitis secondary to the exam. Allergic contact dermatitis may be manifested as an erythema multiforme in a hypersensitive person. Few cases of systemic allergic contact dermatitis after patch testing have been reported, for example, due to diethyl thiourea, some textile disperse dyes, and povidone-iodine. The development of erythema multiforme is not noted in most literature references as a complication after patch testing. Although unusual, this disorder needs to be considered as a potential adverse effect of this exam.

Keywords: Erythema multiforme, patch tests, nickel.

Introduction

Erythema multiforme is generally associated with infections and drugs.¹ Although less common, there are also reported cases of this disorder after patch testing. We reported a female patient who developed a patch test reaction with an unexpected complication that is not described as an adverse effect in major textbooks.²

RESUMO

O eritema multiforme está associado comumente a infecções e medicamentos. Embora menos comum, também há casos relatados dessa doença após aplicação do teste de contato. Descrevemos uma paciente de 22 anos que evoluiu, em 24 horas após o teste, com placas e pápulas eritematosas, em formato de íris e crosta central, distribuídas simetricamente nas mãos, braços e costas, além de prurido intenso. As lesões eritema multiforme-símile presentes no caso foram interpretadas como uma manifestação alérgica secundária ao exame. Dermatite de contato alérgica pode se manifestar como um eritema multiforme em pessoas hipersensíveis. Poucos casos de dermatite alérgica de contato sistêmica foram relatados após este exame, por exemplo, devido às seguintes substâncias: dietil tiourea, corantes dispersos têxteis e iodopovidona. O desenvolvimento do eritema multiforme não é usualmente apontado como uma complicação do teste de contato alérgico, na maioria das referências literárias. Embora incomum, o surgimento dessa desordem após este exame necessita ser considerado como um efeito adverso.

Descritores: Eritema multiforme, testes do emplastro, níquel.

Case reported

A 22 year-old female patient presented to the Dermatology Department to perform patch testing because she reported sensitization after wearing ear piercing, jewels, and metals. Before the testing, questions were asked about her medical and professional history. She did not work and had a mild atopic dermatitis without treatment. The patient had

1. Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Departamento de Dermatologia - Disciplina de Alergia e Imunologia - Guarulhos, SP, Brazil.

2. Hospital das Clínicas, Instituto de Pediatria - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: 3/17/2020, accepted: 5/19/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):213-5.

no lesions on her skin prior to the test and she was not using oral or topical drugs. We performed patch testing with Brazilian standard series (Immunotech Company™), following our protocol. After 24 hours, erythematous iris-shaped plaques and papules appeared, which were symmetrically distributed over her hands, arms, and back, with severe itch. At D2 (48 hours), these lesions progressed with central crust (Figure 1). D4 (96 hours) showed strong positivity (+++) to nickel sulfate and neomycin sulfate (Figure 2). Anatomopathological exam from a target lesion showed necrotic keratinocytes and spongiotic dermatitis with lymphocytic and eosinophilic dermal infiltrate. Oral prednisone 40 mg daily was initiated, with progressive dose regression, leading to clinical improvement.

Discussion

Erythema multiforme is characterized by symmetrically distributed lesions with acral predominance and concentric aspect, as described in the case reported. Possible causes are virus, bacteria, fungus, medications and chemicals.¹ The patient reported did not present a previous history of infection, besides denying the use of drugs during the weeks before patch testing.

Several topical allergens can cause erythema multiforme. Examples include corticosteroids, imiquimod, rubber, nickel sulfate, herbicides, paraphenylenediamine.² Our patient did not use these substances prior to the test.



Figure 1
Iris-shaped lesions on both upper extremities that appeared 24 hours after patch test was performed

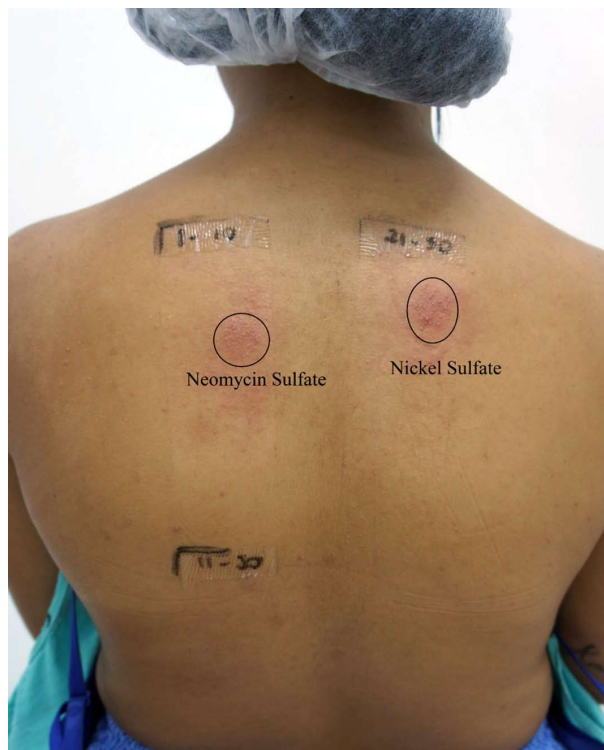


Figure 2
Patch testing applied on the back showing positivity for neomycin sulfate (substance number 8) and nickel sulfate (substance number 27)

Few cases of systemic allergic contact dermatitis after patch testing have been reported, for example, due to diethyl thiourea and some textile disperse dyes,³ but not after testing with nickel and neomycin sulfates. Additionally, it is not noted as a complication in the chapter on patch testing in the latest edition of the book entitled *Contact Dermatitis*.⁴

Allergic contact dermatitis may be manifested as erythema multiforme in a hypersensitive person.³ This condition seems to be rare, but was described due to povidone-iodine.⁵

The characteristic target lesion has three distinct zones: a purpuric central zone (with or without vesicle), an intermediate edematous halo, and an external, erythematous². The patient had typical target lesions, that usually appear symmetrically at the distal extremities and progress proximally,¹ as in the patient reported.

Our patient progressed to erythema multiforme-like lesions after a positive patch test to nickel and neomycin sulfate. The lesions presented in the case were interpreted as a manifestation of systemic allergic contact dermatitis secondary to the exam.

This complication is described as rare, with few cases reported.^{3,5}

The low concentration of the patch test substances was enough to trigger generalized lesions in some patients.³

Although unusual, erythema multiforme after positive patch testing needs to be considered as a potential adverse effect of this exam.³

References

1. Manjunatha, BS. Drug Induced Erythema multiforme: two case series with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):ZH01-ZH04.
2. Jappe V, Hausen BM, Petzoldt D. Erythema-multiforme-like eruption and despigmentation following allergic contact dermatitis from a paint-on henna tattoo, due to para-phenylenediamine contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 2001;45:249-50.

3. Bruze M, Eriksson T, Isaksson M, Tegner Y. Unexpected patch test complication in a professional ice hockey player. *Occup Med Health Aff.* 2016;4:229.
4. Lindberg M, Matura M. Patch Testing. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds. *Contact Dermatitis*, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 439-64.
5. Torinuki W. Generalized erythema-multiforme-like eruption following allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1990;23:202-3.

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

Corresponding author:
Maira Bortoncello
E-mail: bortoncello.m@gmail.com



Urticária crônica espontânea de difícil tratamento: existiria um lugar para usar dapsona na falta de omalizumabe?

Spontaneous chronic urticaria of difficult treatment: is there a place to use dapsona in the lack of omalizumab?

Francisco Machado Vieira¹

RESUMO

Muitos estudos sugerem que a urticária crônica espontânea (UCE) seja uma doença autoimune. A primeira linha de tratamento consiste no uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, que podem ser empregados em até quatro vezes a dose recomendada. A Dapsona – diaminodifenil sulfona (DDS) – é um quimioterápico com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. Em dermatologia, a DDS é usada em doenças nas quais predominam neutrófilos. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga às moléculas de IgE na circulação e impede que estas IgEs se liguem aos seus receptores. Omalizumabe é recomendado como terceira linha de tratamento de pacientes com UCE, refratários a anti-histamínicos em doses quadruplicadas, na dose de 300 mg a cada quatro semanas. Paciente do sexo feminino, com 41 anos, com UCE sem períodos de remissão por mais de um ano, tratada sem sucesso, com diferentes anti-histamínicos. Existia uma extensa investigação laboratorial. Foi-lhe administrada Cetirizina (anti-histamínico H1 de segunda geração), em elevada dose (40 mg/dia) associada a antileucotrieno (10 mg/dia) por um período de duas semanas. No final do período, a UCE manteve-se completamente inalterada. Foi realizada biópsias das urticárias com diagnóstico histopatológico “Dermatite neutrofílica com infiltrado intersticial neutrofílico, sem vasculite ativa e sem eosinófilos”. Na falta de omalizumabe, a paciente continuou o tratamento com Cetirizina (40 mg/dia), agora associado a 100 mg/dia de DDS. Atualmente, após 16 semanas de observação, seu quadro mantém-se estável, com urticárias ausentes, afora alguns surtos leves, intermitentes. Poder-se-ia usar a DDS na UCE refratária a anti-histamínicos? Alguns estudos bem conduzidos oferecem essa oportunidade.

Descritores: Urticária, dapsona, omalizumabe.

ABSTRACT

Many studies suggest that chronic spontaneous urticaria (CSU) is an autoimmune disease. The first line of treatment consists of the use of second-generation H1 antihistamines, which can be used at up to four times the recommended dose. dapsona – diaminodiphenyl sulfone (DDS) – is a chemotherapeutic agent with antimicrobial and anti-inflammatory properties. In dermatology, DDS is used to treat diseases in which neutrophils predominate. Omalizumab is a monoclonal antibody that binds to IgE molecules in the circulation and prevents these IgEs from binding to their receptors. Omalizumab is recommended as a third-line treatment for patients with CSU refractory to antihistamines in quadruplicate doses, at a dose of 300 mg every four weeks. A 41 year-old female patient with CSU without remission periods for more than one year was unsuccessfully treated with different antihistamines. An extensive laboratory investigation was conducted. She was given a high dose (40 mg/day) of cetirizine (second-generation H1 antihistamine) associated with antileukotriene (10 mg/day) for a period of two weeks. At the end of the period, CSU remained completely unchanged. Wheal biopsies were performed, with histopathological diagnosis: neutrophilic dermatitis with neutrophilic interstitial infiltrate, without active vasculitis and without eosinophils. In the absence of omalizumab, the patient continued treatment with cetirizine (40 mg/day), now associated with 100 mg/day of DDS. Currently, after 16 weeks of observation, her condition remains stable and the wheals disappeared, apart from some mild, intermittent outbreaks. Could DDS be used in the CSU refractory to antihistamines? Some well-conducted studies offer this opportunity.

Keywords: Urticaria, dapsona, omalizumab.

1. Clínica de Alergia e Imunologia, Diretor Clínico - Caxias do Sul, RS, Brasil.

Muitos estudos sugerem que a urticária crônica espontânea (UCE), seja uma doença autoimune¹.

A primeira-linha de tratamento consiste no uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, que podem ser empregados em até quatro vezes a dose recomendada^{1,2}. Contudo, até 50% dos pacientes respondem incompletamente aos anti-histamínicos, e muitos outros tratamentos são usados².

A dapsona, conhecida como diaminodifenil sulfona (DDS), é um quimioterápico antigo, com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, embora, algumas vezes, seja usado na UCE. É considerado que ela atua como antileucotrieno, inibe a atividade de prostaglandinas, desativa moléculas de adesão para neutrófilos, suprime os sinais de ativação para seu recrutamento e interfere na liberação ou função de enzimas, como a mieloperoxidase³.

Em dermatologia, a DDS é usada em doenças nas quais predominam neutrófilos, sendo um tratamento válido para várias patologias nessa área, pois é bem tolerado, seguro e barato⁴.

Embora a hemólise seja o evento adverso mais comum, associada a uma diminuição do nível de hemoglobina, na maioria das vezes, não necessita de descontinuação. Esses efeitos adversos são reversíveis e previsíveis, pois 80% dos pacientes em uso de DDS 50 mg, ou mais, apresentam queda no nível de hemoglobina ao redor de 1 g/dL³.

A DDS é distribuída no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de doenças como hanseníase, entre outras. Não é encontrada em farmácias comerciais, porém pode ser prescrita por médicos naquelas de manipulação.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga às moléculas de IgE na circulação e impede que estas IgEs se liguem aos seus receptores. Além disso, o omalizumabe já foi aprovado para UCE, pela ANVISA, no Brasil, desde dezembro de 2015.

Atualmente, o omalizumabe é recomendado como terceira linha de tratamento de pacientes com UCE, refratários a anti-histamínicos em doses quadruplicadas, maiores de 12 anos, na dose de 300 mg a cada quatro semanas¹. Infelizmente, uma importante dificuldade é seu elevado custo, nem sempre acessível a muitos pacientes, ou mesmo através dos provedores de planos de saúde.

De acordo com estudo duplo-cego, placebo-controlado, em 22 pacientes com UCE, refratários ao tratamento com anti-histamínicos, foi usado a DDS na dose de 100 mg/dia pelo período de 14 semanas.

O resultado demonstrou que três pacientes apresentaram completa resolução das urticas e do prurido, enquanto, em 31% e 41% deles, houve elevada resolução de ambos, respectivamente, considerando-se o valor $\geq 50\%$. Observou-se que os indivíduos que responderam à DDS usaram, subsequentemente, menos medicação, enquanto que os não respondedores foram submetidos a medicação de segunda linha⁵.

Uma predominância de neutrófilos pode ser avaliada em biopsias de pele em pacientes com UCE crônica. Encontrou-se em 75% (38/51) um infiltrado inflamatório predominando neutrófilo. Em vista dos resultados, foram propostos estudos prospectivos comparando biopsias de urticária aguda e crônica, que deveriam ser avaliadas para melhor analisar a relação existente entre infiltração celular e resposta terapêutica⁶.

Dentro das devidas limitações, é relatada uma história clínica resumida, porém associada a circunstâncias da “vida real”. A paciente C.L.S., 41 anos, com UCE sem períodos de remissão por mais de um ano, tratada sem sucesso por dermatologistas e clínicos com diferentes anti-histamínicos, fazia uso intermitente de corticosteroide oral e/ou de depósito e relatava múltiplos atendimentos em serviços de urgência.

Existia uma extensa investigação laboratorial, incluindo aquelas básicas como hemograma completo, VHS, PCR e provas de função tireoidiana, sem relação com outras patologias. A medicação contínua usada consistia unicamente de fluoxetina e anticoncepcivo oral.

Foi-lhe administrado cetirizina (anti-histamínico H1 de segunda-geração), em elevada dose (40 mg/dia) associada a antileucotrieno (10 mg/dia) por um período de duas semanas. No final do período, a UCE manteve-se completamente inalterada.

O diferencial na rotina comum foi a realização de biopsias das urticas em três locais distintos e o fato de haver um diagnóstico histopatológico através de dermatopatologista: “Dermatite neutrofílica com infiltrado intersticial neutrofílico, sem vasculite ativa e sem eosinófilos, com ausência de extravasamento de hemácias, sendo que os achados favorecem o diagnóstico de urticária crônica.”

Prescreveu-se omalizumabe, com relatório dos motivos, na dose de 300 mg a cada quatro semanas, tendo seu provedor de plano de saúde, através de auditores, negado auxílio no tratamento.

A DDS pode auxiliar pacientes que respondem, pobremente, aos anti-histamínicos na UCE, no qual o

infiltrado inflamatório é predominantemente neutrofílico⁵. Coincidentemente, era, no momento, aquilo que representava a paciente.

Antes, ou imediatamente após o início do tratamento com DDS, deve-se solicitar hemograma completo e dosagem de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), para monitorar uma possível/previsível diminuição de hemoglobina. Esses efeitos podem ser minimizados não ultrapassando a dose de 100 mg em pessoas saudáveis. Quando em tratamentos prolongados, é recomendável associarem-se provas de função hepática.

Na falta de omalizumabe, a paciente continuou o tratamento com cetirizina (40 mg/dia), agora associado a 100 mg/dia de DDS. No final de duas semanas, a UCE se mostrou completamente controlada relativamente ao prurido e às urticas.

Atualmente, após 16 semanas de observação, seu quadro mantém-se estável, com urticas ausentes, afora alguns surtos leves no intervalo aproximado de cada duas a três semanas, facilmente controlados com curta série de corticosteroides.

Seu nível de hemoglobina diminuiu 1 g, mesmo com resultado normal de G6PD com 12,20 U/g hemoglobina (ref. superior a 2,4 U/g hemoglobina).

Poder-se-ia usar a DDS – “uma senhora idosa com muitos atributos”, como uma segunda ou terceira linha de tratamento na UCE refratária a anti-histamínicos e/ou a outros agentes de primeira linha quando esses tiverem falhado? Alguns estudos bem conduzidos oferecem essa oportunidade³⁻⁵.

Considerando-se particularmente a ciclosporina afora o omalizumabe, a primeira droga é efetiva e usada também na UCE; entretanto, precisa haver uma

monitoração rigorosa dos níveis séricos da função renal, da pressão arterial, além de ser um medicamento de elevado custo.

Na prática clínica, as condições locais e de alguns pacientes como o relatado, bem como a análise individual, poderiam se sobrepor às dificuldades encontradas na terapêutica.

Referências

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria: The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1145-6.
2. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):184-90.
3. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria. *JAMA Dermatology*. 2019;155(1):90-5.
4. Anzengruber F, Schenk J, Graf V, Nordmann TM, Guenova E, Dummer R. Dapsone in large tertiary center: Outdated therapeutic options or timeless agent? *Dermatology*. 2019;11:1-8.
5. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double – blind placebo – controlled trial of Dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601-6.
6. Monfort JB, Moghelet P, Amsler E, Francès C, Barbaud A, Soria A. What is neutrophilic urticaria. *Annales de Dermatologie et de Veneurologie*. 2019;146(5):346-53.

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

Correspondência:
Francisco Machado Vieira
E-mail: famvieira@hotmail.com



Neutropenia aloimune neonatal em gêmeas idênticas

Neonatal alloimmune neutropenia in identical twins

Mariana Jobim¹, Elyse Moritz², Ana Cristina Arend¹, Iara Santos Fagundes¹,
Beatriz Chamun Gil¹, Joice Merzoni Lunardi¹, Renato Procianoy³, Luiz Jobim^{1,4}

RESUMO

A neutropenia aloimune neonatal (NAN) é uma patologia causada pelo antagonismo imunológico, como a doença hemolítica do recém-nascido ou a trombocitopenia aloimune neonatal, mas relacionada aos neutrófilos, em vez de glóbulos vermelhos ou plaquetas. Descreveremos um caso clínico de duas gêmeas idênticas nascidas a termo, com Apgar de 8 e 9, sendo que após algumas horas do nascimento apresentaram febre. Um exame de sangue revelou neutropenia grave que resultou em sepse. O diagnóstico da NAN foi realizado clinicamente e por testes de histocompatibilidade. A prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva, usando soro da mãe e suspensões celulares (granulócitos e linfócitos) das gêmeas e do pai. Este teste não fornece informações sobre para qual sistema genético os anticorpos foram positivos, se contra os antígenos específicos de neutrófilos humanos (HNA) ou contra os antígenos leucocitários humanos (HLA). Para o esclarecimento, realizamos o teste de aglutinação de granulócitos (GAT) com um painel de doadores fidelizados e com antígenos HNA1-5 conhecidos, utilizando o soro materno como reagente. Foi também realizada a pesquisa de anticorpos anti-HLA e anti-HNA no soro materno. Os genótipos HLA e HNA foram identificados, permitindo conhecer as especificidades dos anticorpos maternos contra os antígenos dos neutrófilos do marido e das filhas. O diagnóstico de NAN não é realizado na maioria dos hospitais de nosso país e do exterior, devido à dificuldade de execução dos testes de histocompatibilidade, no entanto a prova cruzada por citometria de fluxo pode facilmente ser implantada nos laboratórios clínicos, sendo que está descrita detalhadamente nesse caso clínico.

Descritores: Antígenos de neutrófilos humanos, antígenos HLA, infecção do neonato.

ABSTRACT

Neonatal alloimmune neutropenia (NAN) is a disease caused by immunological antagonism, such as hemolytic disease of the newborn or neonatal alloimmune thrombocytopenia, but related to neutrophils rather than to red blood cells or platelets. We will describe a clinical case of two identical twins born with Apgar 8 and 9 that started with fever few hours after delivery. A blood test revealed severe neutropenia, which was followed by sepsis. The diagnosis of NAN was done clinically and by histocompatibility testing. Flow cytometry crossmatch was positive, using mother serum and cell suspensions (granulocytes and lymphocytes) from the twin girls and from the father. This test did not provide information about the genetic system for which the antibodies are positive, if against human neutrophil antigens (HNA) or human leucocyte antigens (HLA). To clear this, the granulocyte agglutination test (GAT) was performed with a panel of control donors with known HNA1-5 antigens, using the maternal serum as a reagent. We did also a Luminex screening assay for detection of anti-HLA and anti-HNA antibodies in the mother serum. The HLA and HNA genotypes were identified, which allowed to define specificities in mother's antibodies against the neutrophil surface antigens from her husband and from the twins. The diagnosis of NAN diagnose is not done in most hospitals worldwide, mainly by the difficulty in executing the histocompatibility test. However, the crossmatch by flow cytometry could be easily done in clinical laboratories following the method described in this article.

Keywords: HLA antigens, neonatal sepsis, neutropenia.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Disciplina de Hematologia e Hemoterapia - São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Pediatria - Porto Alegre, RS, Brasil.
4. UFRGS, Departamento de Medicina Interna - Porto Alegre, RS, Brasil.

Submetido em: 25/03/2020, aceito em: 13/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):219-24.

Introdução

Lalezari e cols. descreveram em 1960 um caso clínico onde a presença de anticorpos maternos foi responsável por severa neutropenia e quadro clínico infeccioso em 3 de 4 irmãos recém-nascidos. Denominou essa doença de Neutropenia Isoimune Neonatal (NIN). Nesse relato, a primeira criança faleceu de pneumonia, a segunda não foi afetada, a terceira apresentou infecção severa do escalo e sepse no oitavo dia pós-parto. Essa foi tratada com antibióticos e a contagem de neutrófilos normalizou após 70 dias. A última criança teve onfalite no oitavo dia pós-parto. Nos casos acima, a contagem de neutrófilos não responderam aos corticosteroides, normalizando após 71 dias, sendo interessante que a monocitose compensou a neutropenia. O fato do pai ser heterozigoto para o antígeno responsável pelo estímulo à produção de anticorpos explica geneticamente o segundo filho não afetado¹. A seguir, diversos artigos confirmaram a presença desses anticorpos anti-neutrófilos, relacionando-os definitivamente com infecções que acometem os recém-nascidos^{2,3}.

A neutropenia aloimune neonatal (NAN) acontece em 0,1% a 0,8% dos nascimentos, sendo caracterizada por neutropenia com cerca de 500 células por microlitro de sangue⁴. Essa condição é resolvida espontaneamente em 8 semanas após o nascimento, podendo persistir por 28 semanas. O limite inferior do número de neutrófilos no sangue de recém-nascidos saudáveis de duas semanas até um ano de idade é de 1.000/ μ L.

O sistema genético próprio da superfície dos neutrófilos é conhecido como HNA (*human neutrophil antigens*). O sistema HNA apresenta os seguintes epítomos: HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c, HNA-1d; HNA-2, HNA-3a, HNA-3b; HNA-4a, HNA-4b; HNA-5a; HNA-5b^{5,6}. O sistema HLA (*human leucocyte antigens*) também está presente nessas células, assim como nos linfócitos, plaquetas e outras células nucleadas. O HLA está dividido em genes de classe I (locos A, B e C) e genes de classe II (locos DR, DQ e DP), sendo que a expressão nos neutrófilos acontece especialmente com os antígenos HLA de classe I⁷.

O antígeno HNA que mais ocasiona casos de NAN é o HNA-1a, seguido de outros⁸⁻¹¹. Casos de anticorpos anti-HLA de classe I foram também responsabilizados pela trombocitopenia e neutropenia neonatal^{12,13}, embora sejam pouco relacionados com essa última patologia.

Os anticorpos anti-HNA e anti-HLA podem resultar da sensibilização materna contra antígenos HNA e HLA paternos presentes nos fetos e ausentes na mãe. Esses anticorpos IgG ultrapassam a barreira placentária, destruindo as células maduras e inibindo a granulocitopoiese. Casos de NAN podem ocorrer já na primeira gestação.

A frequência da aloimunização materna contra antígenos HNA é 4,3%, e de 42,3% contra HLA. No entanto, se houver concomitantemente aloimunização contra antígenos de grupos sanguíneos, a frequência de anti-HNA chega a 7,5% e anti-HLA a 50,3%. O antígeno HNA-1a aparentemente é mais imunogênico, embora não seja o mais frequente¹⁴.

Descrição do caso

No presente caso, gêmeas idênticas nasceram por cesárea, com 35 semanas, peso gemelar 1 (G1) 2.125 g e gemelar 2 (G2) 1.605 g, escore de Apgar 8 e 9 nos primeiro e quinto minutos de vida, respectivamente. Posteriormente apresentaram discreta hipertermia e um hemograma evidenciou neutropenia (G1 = 113 mm^3 e G2 = 93 mm^3). Foram repetidos os exames com piora da neutropenia (G1 = 80 mm^3 e G2 = 54 mm^3), tendo sido iniciada Filgrastim (Granulokine[®]) com melhora da neutropenia (G1 = 1.190 mm^3 e G2 = 1.543 mm^3). Essa foi a segunda gestação dessa mãe. A neutropenia é considerada grave em recém-nascidos quando houver redução do número de neutrófilos abaixo de 500 neutrófilos/ mm^3 de sangue¹⁵.

Três dias após, a G1 evoluiu com sintomatologia gastrointestinal, distensão abdominal e vômitos, associadas à leucopenia e neutropenia (910 neutrófilos/ mm^3). Não foi observada linfopenia ou trombocitopenia. Considerando a neutropenia e as manifestações intestinais, antibioticoterapia foi iniciada, associada a nova dose de Filgrastim. Dois dias após a evolução de sepse da G1, a G2 evoluiu com os mesmos sintomas e alterações laboratoriais (392 neutrófilos/ mm^3), sendo realizada a mesma conduta terapêutica. As duas evoluíram bem, houve aumento de peso e normalização dos neutrófilos. As opções terapêuticas, além dos antibióticos são os corticosteroides, imunoglobulina endovenosa e especialmente o fator estimulador de colônias de granulócitos (Granulokine[®]).

Discussão

A investigação do caso incluiu testes sorológicos e moleculares voltados à detecção de antígenos e anticorpos anti-HNA e HLA.

Prova cruzada por citometria de fluxo

O diagnóstico é fundamental para uma boa avaliação e terapêutica adequada. A prova cruzada por citometria de fluxo, também conhecida por teste de imunofluorescência de granulócitos (GIFT) permite a detecção de anticorpos anti-neutrófilos, anti-linfocitários e anti-plaquetas num mesmo procedimento. O soro materno é incubado com o sangue do recém-nascido e/ou de seu pai, com o objetivo de detectar ou não a reação com os antígenos HNA ou HLA existentes na superfície das células. Anticorpos fluorescentes anti-IgG humana de origem caprina são adicionados posteriormente, permitindo que o laser do citômetro de fluxo identifique as células positivas (fluorescentes), ou seja, que apresentam IgG materna sensibilizando os granulócitos, plaquetas ou linfócitos. Como a forma e a granularidade dessas células são diferentes, é possível distinguir as mesmas pelo citômetro de fluxo, assim como identifica a intensidade média de fluorescência por canal de fluorescência (MCF) em cada tipo celular¹⁶.

Resumidamente, os granulócitos e linfócitos foram isolados do plasma por gradiente de densidade com Ficoll. Após a lise dos eritrócitos com o tampão (BD Pharm Lyse-Becton/Dickinson, São José, CA, USA), a suspensão celular foi lavada duas vezes com PBS

buffer e as células ajustadas para $5-10 \times 10^3/\text{mm}^3$. A suspensão de 25 μL de leucócitos foi incubada com 50 μL do soro materno por 15 minutos na temperatura ambiente. Após 4 lavagens com PBS contendo soro fetal bovino a 2%, as células foram incubadas com o reagente fluorescente (FITC), anti-human IgG (fragment F(ab')₂ (Jackson Immuno Research, USA) na diluição recomendada. Após 10 minutos na temperatura ambiente, as células foram resuspensas em PBS com soro fetal bovino no volume final de 200 μL . As análises foram realizadas no instrumento FACS Canto II (Becton-Dickson, San Jose, CA, USA), utilizando-se o software FACS DIVA v. 6.1.3. Granulócitos e linfócitos foram analisados separadamente, considerando suas características de tamanho e complexidade. A fluorescência mediana por canal (MCF) anti-IgG FITC do soro teste materno foi subtraída do valor da fluorescência do soro controle negativo, obtendo-se o desvio médio de canal (MCS). Em nosso laboratório o *cutoff* do MCS é ≥ 63 canais.

Os resultados da prova cruzada foram positivos para as filhas G1 e G2, tanto nos granulócitos (MCS = 361 e 372), quanto nos linfócitos (MCS = 491 e 496). Em relação às células do marido, também se observou prova cruzada positiva para granulócitos (MCS = 327) e linfócitos (MCS = 378) (Figura 1).

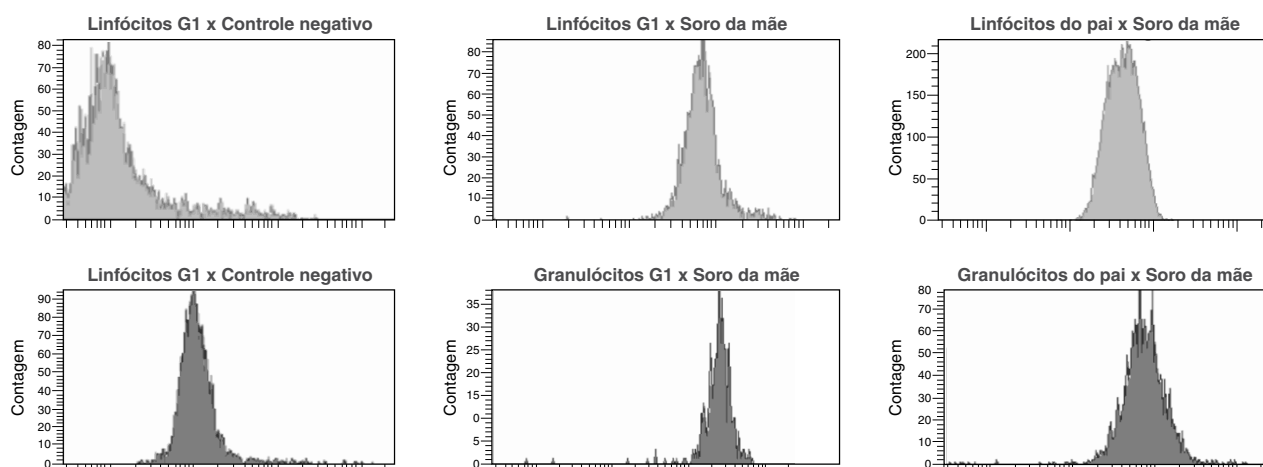


Figura 1

Prova cruzada por citometria de fluxo entre o soro da mãe e as células de uma das gêmeas (G1) e do pai. As imagens superiores mostram os linfócitos e as inferiores os granulócitos. Os histogramas que demonstram a ausência de anticorpos no controle negativo estão à esquerda. O deslocamento da curva para a direita (maior fluorescência) nas outras imagens mostra que o soro da mãe tem anticorpos contra os linfócitos e granulócitos da filha e do pai, respectivamente. O resultado está expresso em MCS (*median channel shift*)

Teste de aglutinação de granulócitos (GAT)

Realizamos também o teste de aglutinação de granulócitos (GAT), utilizando-se o soro materno e os granulócitos de doadores fidelizados e com seus antígenos HNA1-5 conhecidos. O GAT foi realizado de acordo com protocolo descrito anteriormente com mínimas modificações¹⁷. Resumidamente, os neutrófilos foram isolados com dextran, sendo que 2 µL da suspensão de 5 x 10³ neutrófilos/µL foram incubados em placas de Terasaki com 6 µL de soro da mãe, além de soro controle negativo e positivo, durante 2 horas a 37 °C. O teste foi realizado em duplicata com 3 doadores de neutrófilos, previamente genotipados para o sistema HNA. Os resultados foram considerados positivos na presença de aglutinação avaliada por microscopia invertida. O soro materno foi positivo com os três doadores que compunham o painel de granulócitos e com uma positividade de 3 e 4+ (Tabela 1).

Anticorpos anti-HLA e anti-HPA

A pesquisa de anticorpos, utilizando microesferas sensibilizadas com antígenos HLA e HNA recombinantes, foi realizada por intermédio do instrumento Luminex[®] 100, utilizando reagentes LABScreen Multi e LabScreen Single Antigen (One Lambda Inc), conforme orientação do fabricante. Os testes permitem identificar qualitativa e quantitativamente a reatividade do soro materno contra os antígenos HNA e HLA. A análise dos resultados foi realizada pelo *software* Fusion 4.2 TM (One Lambda, Inc.).

Os resultados são oferecidos em MFI ou intensidade média de fluorescência. Foram observados 76% de anticorpos contra o painel de antígenos de classe I, e 99% contra o painel de classe II.

Os seguintes anticorpos anti-HLA de classe I foram detectados no soro materno (intensidade de fluorescência maior de 2.000): A1, A24, A25, A32, A80, B13, **B15(63)**, B27, B35, B46, B50, B49, B53, B56, B57, B58, B62, B71, B76, **Cw5**, Cw8. O soro materno também apresentou anticorpos fortemente reativos contra o antígeno HNA-1a.

Genotipagem HLA de classe I

Foi utilizado o método de *Sequence-specific Oligonucleotide* (SSO) com o *kit* LabType, (One Lambda, Inc.) para tipagem HLA da mãe, do pai e dos recém-nascidos. Analisamos os resultados pelo *software* Fusion 4.2 TM (One Lambda, Inc.).

Mãe: HLA-A2, A68; HLA-B7, B51; HLA-Cw7.

Pai: HLA-A23, A29; HLA-B8, **B15 (63)**; HLA-Cw5, Cw7.

Filhas: HLA-A23, A68; HLA-B15 (**B63**); B51; **HLA-Cw5**.

Os alelos **HLA-B15(63)** e **CW5** foram herdados pelas filhas, gêmeas idênticas, do seu pai biológico. Como eles não existem na mãe, foram responsáveis pelo estímulo à produção dos anticorpos existentes, talvez desde a primeira gestação.

Tabela 1

Painel de doadores utilizado para o teste de aglutinação de granulócitos (GAT) e resultado da intensidade da reação do soro materno com os granulócitos do painel

Doador	ABO/Rh	HNA-1			HNA-2	HNA-3		HNA-4		HNA-5		Resultados
		-1a	-1b	-1c	(%)	-3a	-3b	-4a	-4b	-5a	-5b	GAT
JM	O+	+	-	-	62	+	-	+	+	+	+	3/4+
TCS	O+	+	+	-	74	-	+	+	+	+	+	4/4+
SSM	O+	+	+	+	50	-	+	+	-	+	-	3/4+

O soro materno foi positivo contra o antígeno HNA-1a nos três doadores com positividade de 3 a 4+, confirmando o resultado anterior.

Genotipagem HNA

A genotipagem HNA foi realizada pelo método de PCR-SSP (*sequence specific primers*) para os sistemas HNA-1 e 4¹⁸, e pelo método PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) para os sistemas HNA-3 e 5¹⁹. A eletroforese dos produtos de PCR for realizada em gel de agarose corado com GelRedTM (*GelRed Nucleic Acid Stain*, Biotium) com a adição de marcador de peso molecular (DNA Ladder, Invitrogen E-Gel). A leitura foi realizada como sistema de documentação de gel DocTMEZ Images, (Bio-Rad).

A expressão do HNA-2 for determinada por citometria de fluxo, usando o anticorpo monoclonal MEM166, conjugado a ficoeritrina (PE). O anticorpo IgG1 de camundongo foi usado com controle isotípico (Abcam, Cambridge, UK). Os dados foram analisados no programa CellQuest® (Becton Dickinson). Indivíduos foram considerados negativos se menos de 5% de seus neutrófilos reagiram com os anticorpos monoclonais²⁰.

Os resultados da genotipagem mostram que há incompatibilidade materno-fetal para o sistema HNA-A1, sendo que a mãe apresenta apenas o antígeno HNA-1b, e o pai e filhas o antígeno HNA-1a, além do HNA1b, o que justifica a imunização materna.

Mãe: HNA-1b e HNA-4a;

Pai: HNA-1a, HNA-1b e HNA-4a;

Filhas: HNA-1a, HNA-1b.

No presente caso, identificamos anticorpos maternos contra antígenos HNA e HLA de origem paterna, presentes nas filhas. Acredita-se que a sensibilização anti-HNA seja mais importante do que a HLA nos casos de NAN, tendo em vista que os antígenos HLA expressam-se em todas as células nucleadas do organismo, enquanto os HNA são restritos aos neutrófilos. Sendo assim, os anticorpos anti-HNA por serem mais específicos contra essas células, possivelmente tenham poder de destruição maior. A imunização HLA das múltiplas é comum (42,3%) e menor com HNA (4,3%), sendo um contraste os casos de NAN acontecerem em menos de 1% dos nascimentos.

Como não se realiza hemograma em recém-nascidos normais, entendemos que a patologia possa ser subdiagnosticada pela falta de sintomas no período neonatal. Os recém-nascidos com essa neutropenia silenciosa recuperam-se, mas alguns voltam posteriormente ao hospital, infectados nos primeiros meses de vida.

A citometria de fluxo realizada com o soro da mãe e os neutrófilos dos filhos é o teste mais rápido e preciso no diagnóstico precoce e tardio de NAN, entretanto não é disponível na maioria dos grandes centros no Brasil. No estado do Rio Grande do Sul, o caso relatado foi o primeiro avaliado com a metodologia adequada, sendo que se pode dizer que o diagnóstico de NAN não era realizado, acontecendo provavelmente o mesmo no resto do país e do mundo. No caso de considerarmos que o NAN acontece em 0,1% dos nascimentos⁴, possivelmente existem cerca de 140 casos/ano não diagnosticados em nosso estado. Para melhorar esta situação, devemos incentivar os laboratórios que dispõem de citômetro de fluxo para iniciarem com o teste mais simples, que é a prova cruzada contra neutrófilos. Para os que já se dedicam ao estudo de histocompatibilidade para transplantes, e que têm a prova cruzada e outros métodos em sua rotina, será muito fácil analisar esses casos de NAN, mesmo os com profunda neutropenia.

Referências

1. Lalezari P, Theodore M, Spaet H. Neonatal neutropenia due to maternal isoimmunization. *Blood*. 1960;(15):236-43.
2. Lalezari P. Neutrophil-specific antigens, immunobiology, and implications in transfusion medicine and blood disorders. *Transfusion*. 2017;57(9):2066-73.
3. Tae HH, Chey MJ, Kyou SH. Granulocyte antibodies in Korean neonates with neutropenia. *J Korean Med Sci*. 2006;21(4):627-32.
4. Williams BA, Fung YL. Alloimmune neonatal neutropenia: Can we afford the consequences of a missed diagnosis? *J Paediatr Child Health*. 2006;42(1-2):59-61.
5. Flesch BK, Reil A. Molecular Genetics of the Human Neutrophil Antigens. *Transfus Med Hemotherapy*. 2018;45(5):300-9.
6. Flesch BK, Curtis BR, De Haas M, Lucas G, Sachs UJ. Update on the nomenclature of human neutrophil antigens and alleles. *Transfusion*. 2016;56(6):1477-9.
7. Torres M, Moraes M. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. *Einstein*. 2011;9(11):249-51.
8. Marín L, Torío A, Muro M, Fernandez-Parra R, Minguela A, Bosch V, et al. Alloimmune neonatal neutropenia and thrombocytopenia associated with maternal anti HNA-1a, HPA-3b and HLA antibodies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):279-82.
9. Lopes LB, Abbas SA, Moritz E, Martins JO, Chiba AK, Langhi DM, et al. Antibodies to human neutrophil antigen HNA-3b implicated in cases of neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion*. 2018;58(5):1264-70.
10. Tomicic M, Starcevic M, Zach V, Hundric-Haspl Z. Alloimmune Neonatal Neutropenia Due to Anti-HNA-2a Alloimmunization with Severe and Prolonged Neutropenia but Mild Clinical Course: Two Case Reports. *Arch Med Res*. 2007;(38)7:792-6.
11. Fung YL, Pitcher LA, Willett JE, Reed C, Mison L, Bux J, et al. Alloimmune neonatal neutropenia linked to anti-HNA-4a. *Transfus Med*. 2003;13(1):49-52.
12. Hagimoto R, Koike K, Sakashita K, Ishida T, Nakazawa Y, Kurokawa Y, et al. A possible role for maternal HLA antibody in a case of alloimmune neonatal neutropenia. *Transfusion*. 2001;41:615-20.

13. Gramatges MM, Fani P, Nadeau K, Pereira S, Jeng MR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):97-9.
14. Martins JO, Moritz E, Abbas S, Lopes L, Langhy D, Chiba AK, et al. HLA and HNA antibodies are more prevalent in multiparous women with red blood cell alloimmunization. *Blood*. 2017;130(1):3731.
15. Errante PR, Frazão JB, Condino Neto A. Neutropenia congênita. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(1):23-38.
16. Nguyen XD, Flesch B, Sachs UJ, Kroll H, Klüter H, Müller-Steinhardt M. Rapid screening of granulocyte antibodies with a novel assay: Flow cytometric granulocyte immunofluorescence test. *Transfusion*. 2009;49(12):2700-8.
17. Jiang AF, Lalezari P. A micro-technique for detection of leukocyte agglutinins. *J Immunol Methods*. 1975;7(1):103-8.
18. Bux J, Stein EL, Santoso, Mueller-Eckhardt C. NA gene frequencies in the German population, determined by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Transfusion*. 1995;35(1):54-7.
19. Cardone JDB, Bordin JO, Chiba AK, Norcia AMMI, Vieira-Filho JPB. Gene frequencies of the HNA-4a and -5a neutrophil antigens in Brazilian persons and a new polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method for HNA-5a genotyping. *Transfusion*. 2006;46(9):1515-20.
20. Moritz E, Chiba AK, Kimura EY, Albuquerque D, Guirãõ FP, Yamamoto M, et al. Molecular studies reveal that A134T, G156A and G1333A SNPs in the CD177 gene are associated with atypical expression of human neutrophil antigen-2. *Vox Sang*. 2010;98(2):160-6.

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

Correspondência:
Luiz Jobim
E-mail: ljobim@hcpa.edu.br



Angioedema vibratório

Vibratory angioedema

Márcia Merylane de Alencar Aquino Onofre^{1,2}, Adrianni Barros Costa², Paulo Eduardo Silva Belluco³

RESUMO

Angioedema vibratório é uma forma rara de urticária induzida, que pode ser de caráter familiar ou adquirido. Este artigo descreve um caso clínico de uma mulher, com 33 anos de idade, fisioterapeuta, que iniciou sinais de edema e dor local após atividades de lazer ainda na adolescência e se intensificou posteriormente durante atividades profissionais. Aspectos fisiopatológicos foram discutidos, assim como avaliação laboratorial e testes de provocação. Objetivamos com este relato, ressaltar uma patologia incomum, mas que pode ter grande impacto na qualidade de vida do paciente, necessitando assim de um olhar minucioso do médico na prática clínica. Entendemos que neste caso o angioedema vibratório é efetivamente uma doença ocupacional. Constatamos que de modo geral para urticárias crônicas induzidas e no particular para angioedema vibratório, a história clínica minuciosa é a melhor forma de se obter o diagnóstico.

Descritores: Angioedema vibratório, urticária física, doença ocupacional.

ABSTRACT

Vibratory angioedema is a rare form of induced urticaria, which can have a family or acquired etiology. This article describes a clinical case of a 33-year-old, female physiotherapist presenting with signs of edema and local pain after leisure activities that started in her adolescence and intensified during professional activities. Pathophysiological aspects were discussed, as well as laboratory evaluation and provocation tests. With this report, we aim to discuss an unusual disease that can have a major impact on patient's quality of life, thus requiring a detailed look at the physician's clinical practice. We understand that, in the reported case, vibratory angioedema is effectively an occupational disease. We found that in general for chronic induced urticaria and in particular for vibratory angioedema, a thorough clinical history is the best way to obtain the diagnosis.

Keywords: Vibratory angioedema, physical urticaria, occupational disease.

Introdução

O angioedema vibratório é uma forma muito rara de urticária, onde um estímulo vibratório induz edema localizado e eritema dentro de minutos após o estímulo, durando 30 minutos em média¹. Vários são os estímulos, incluindo correr, fricção vigorosa com uma toalha e o uso de máquinas que induzem vibração, tais como cortadores de grama, motocicletas ou simplesmente o ato de aplaudir². O angioedema vibratório pode ter caráter familiar num padrão de herança autossômico dominante ou numa forma adquirida,

que é normalmente considerada mais leve. A forma adquirida pode estar associada com outras formas de urticárias crônicas induzidas, tais como urticária colinérgica, de pressão tardia e dermatografismo sintomático³. O tratamento é feito com anti-histamínicos³, porém evitar o gatilho parece ser a única estratégia útil em longo prazo².

Descrevemos o caso de uma paciente fisioterapeuta que iniciou o quadro clínico na adolescência, em atividade de lazer (andar de motocicleta) ocasional,

1. Hospital Regional Fernando Bezerra, Serviço de Emergência - Ouricuri, PE, Brasil.

2. Afya Educacional, Curso de Alergologia - Brasília, DF, Brasil.

3. Escola Superior de Ciências da Saúde / Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde - Brasília, DF, Brasil.

Submetido em: 21/04/2020, aceito em: 30/04/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):225-8.

mas que progressivamente retornou passando a ser uma marcada doença ocupacional, tendo importante impacto na sua qualidade de vida.

Descrição do caso

Paciente do sexo feminino, 33 anos, branca, residente em Exu-PE, fisioterapeuta, relata que durante sua adolescência há aproximadamente 15 anos, percebeu o aparecimento de intenso prurido e eritema em membros inferiores e pés, associado a andar de motocicleta. Refere ainda que o quadro se mantinha sempre que se submetia a esse estímulo, porém era autolimitado, não fazendo uso de nenhum medicamento anti-histamínico ou qualquer outra medida terapêutica.

No entanto, há 10 anos, quando já tinha se formado em Fisioterapia, notou o ressurgimento de edema e eritema seguido de intenso prurido em mãos e antebraços quando manuseava aparelho massageador com capacidade vibratória, evidenciando o caráter ocupacional da referida patologia. As crises se tornaram progressivamente mais intensas e o prurido se tornou tão incapacitante que a leva a interromper temporariamente seu trabalho, como única forma de reduzir o mesmo. Os sintomas são autolimitados, desaparecendo em até 60 minutos após seu início. Manifestações sistêmicas em nenhum momento foram observadas.

Não faz uso de medicações regulares, nega relação de crises com uso de anti-inflamatórios não hormonais e história médica pregressa não apresenta relevância para o caso. Além disso, a paciente nega antecedentes familiares de edemas similares relacionados a estímulos vibratórios.

Com base na história clínica característica, aventou-se a hipótese diagnóstica de angioedema vibratório. Dessa forma, visando comprovar a impressão, a paciente foi submetida a teste de provocação. Para esse fim, aplicou-se força vibratória na face anterior do antebraço direito que teve sua circunferência medida previamente (Figura 1). O aparelho utilizado como vórtex vibratório no teste foi o “escultor body”, de fabricação chinesa na velocidade de 2700 rpm e potência de 25 W. O aparelho é o mesmo utilizado de modo laboral pela paciente.

O teste foi mantido por 10 minutos, mas já com 20 segundos foi referido prurido local. Imediatamente ao término da provocação, a paciente referiu dor e prurido significativo. Constatou-se edema e hiperemia

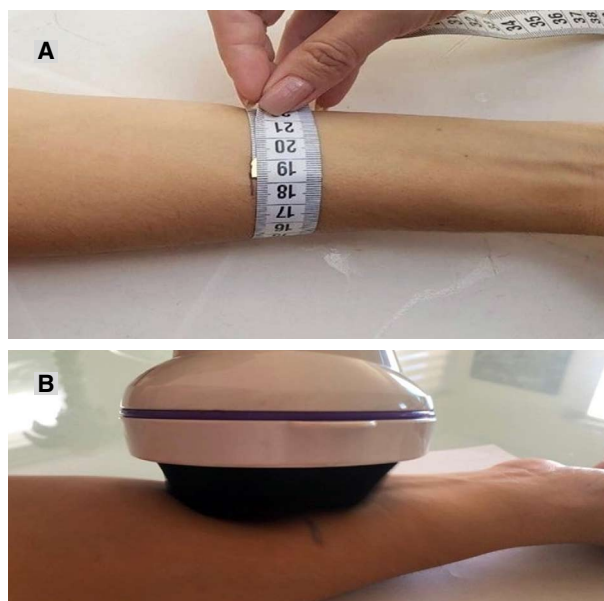


Figura 1

A - Circunferência do antebraço no pré-teste: 18,2 cm;
B - Vórtex vibratório no antebraço direito

local bem como aumento de 9 mm na circunferência do antebraço (Figura 2). Os sinais e sintomas persistiram por aproximadamente 10 minutos. Sinais vitais se mantiveram normais durante toda a provocação. Não foram encontradas alterações sistêmicas. Como controle foi realizado o mesmo teste em 5 voluntários sadios e em 5 parentes da paciente, sendo todos negativos.

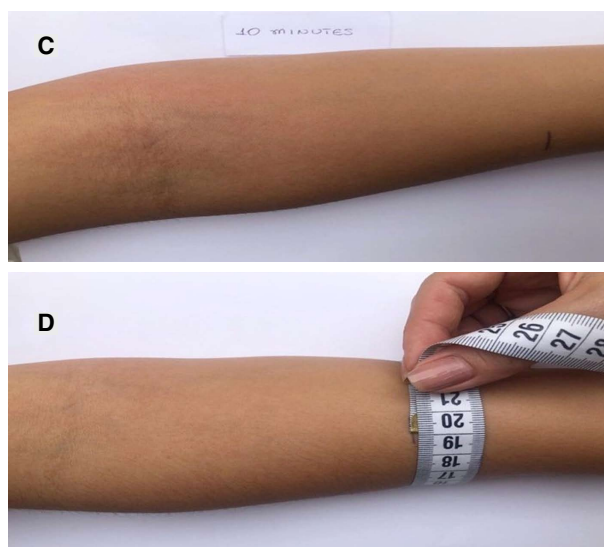


Figura 2

C - Eritema e edema em antebraço direito;
D - Circunferência do antebraço direito pós-teste: 19,1 cm

Além disso, realizou-se a dosagem de histamina sérica antes do procedimento (0,09 µg/dL) e 30 minutos depois (2,30 µg/dL – valor de referência ≤ 0,11 µg/dL), mostrando um aumento significativo após o procedimento. Hemograma e provas de função renal, hepática e tireoidiana foram todos normais. Dosagem de C4 (26 mg/dL), bem como fator inibidor de C1 esterase (33 mg/dL) também estavam na faixa de normalidade. Testes específicos para outras urticárias crônicas induzidas como urticária ao frio, de pressão tardia e dermatografismo sintomático (teste do cubo de gelo, teste do saco de areia e teste da espátula, respectivamente) foram realizados e todos negativos. Concluímos tratar-se realmente de um caso de angioedema vibratório.

Discussão

Angioedema vibratório é uma rara urticária física, com sintomas de prurido e edema cutâneo quando exposto à vibração¹⁻⁴. Alguns gatilhos são classicamente comuns. A paciente conta nítida história de crises ao andar de motocicleta conforme o visto na literatura^{1,4}. Existem estímulos descritos de caráter ocupacional, como o que ocorre, por exemplo, em carpinteiros e mecânicos⁴. Da mesma forma, a paciente reapresentou o quadro de modo laboral, ao se tornar fisioterapeuta e manusear aparelho vibratório. Outros gatilhos são bem raros, incluindo relato de caso em saxofonista⁵ ou até mesmo num professor de trompete⁶. Há ainda casos bizarros em que o gatilho seria o ronco do próprio paciente⁴. Não encontramos na literatura nenhum relato de caso ocorrido em fisioterapeuta cujo estímulo seria o referido aparelho de trabalho.

Essa forma de angioedema pode ser familiar com padrão autossômico dominante ou uma forma adquirida, considerada mais leve. Vimos detalhadamente na história da paciente que não há dados familiares sugestivos. Mesmo assim, resolvemos submeter cinco familiares ao mesmo teste de provocação, sendo que todos foram efetivamente negativos. Desse modo, acreditamos que a forma adquirida é o tipo presente nesse caso.

Degranulação de mastócitos é o mecanismo fisiopatológico proposto, mas não é sempre observado⁷. Em consequência, os níveis de histamina podem estar elevados durante as crises³. Estudo recente em indivíduos com angioedema vibratório mostrou um significativo aumento da histamina sérica após provocação⁸. Realizamos a dosagem de histamina

na paciente antes e 30 minutos após o desencadeamento, visando tentar demonstrar esse mecanismo. Constatamos elevação conforme o referido na literatura. Ainda relacionado à patogênese, recentemente uma mutação no “ADGRE2” foi descrita numa família afetada⁹. No entanto, outro estudo maior não confirmou essa mutação⁸.

Clinicamente constatamos uma paciente hígida sem comorbidades. Laboratorialmente, exames de rotina básicos foram normais. Fizemos ainda dosagem de C4 e fator inibidor de C1 esterase como triagem, afastando angioedema hereditário. Testes específicos de provocação para outras urticárias crônicas induzidas foram justificadas pela ocorrência simultânea comum de outras formas de urticárias nesses casos³.

O angioedema vibratório é considerado uma doença localizada na área afetada pelo estímulo vibratório. No entanto, da mesma forma que outras urticárias crônicas induzidas, ela pode evoluir, mesmo que raramente, para uma anafilaxia. Relato publicado demonstra uma senhora de 53 anos que ao usar colchão com massagem vibratória desenvolveu prurido difuso, seguido por hiperemia generalizada, náuseas com vômitos e síncope. O clássico quadro de anafilaxia foi somente revertido pelo pronto-atendimento hospitalar com administração de adrenalina intramuscular e demais medicamentos necessários¹⁰.

O diagnóstico de angioedema vibratório é feito pela colocação de um vórtex vibratório no antebraço da paciente por 10 minutos¹¹. Um pequeno estudo, observando 20 voluntários sadios que foram submetidos ao estímulo vibratório, 7 desenvolveram uma resposta positiva. O estudo questionou a especificidade do teste do vórtex para o diagnóstico¹². Decidimos utilizar o mesmo equipamento referido, justamente para identificar o caráter ocupacional da entidade. O “escultor body” é utilizado na fisioterapia para promover massagem por movimentos vibratórios aumentando a circulação sanguínea local. Dessa forma a massagem é entendida como a manipulação mecânica do tecido corporal. Através de movimentos rítmicos favorece o aumento do fluxo sanguíneo, com conseqüente aumento da remoção do lactato, proporcionando redução de edema e dor¹³. No entanto, procurando descartar uma reação falso-positiva, utilizamos o mesmo equipamento pelo mesmo tempo em 10 pacientes (5 controles sadios e 5 controles familiares), e todos foram negativos.

Entendemos que nesse caso o angioedema vibratório é efetivamente uma doença ocupacional. Constatamos que de modo geral para urticárias

crônicas induzidas e no particular para angioedema vibratório, a história clínica minuciosa é a melhor forma de se obter o diagnóstico. Acreditamos que se deva utilizar o mesmo equipamento ofensor na provocação, por ser esse o instrumento usado no ambiente laboral, permitindo que se faça um laudo específico e detalhado do problema. Portanto, evitar o uso do referido equipamento, com a devida orientação a paciente em relação a outros estímulos vibratórios, se torna a melhor opção terapêutica.

Referências

- Grattan CE, Saini SS. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Shaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4ª ed. China: Elsevier; 2018. p. 304-19.
- Grattan CE, Borzova E. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, eds. *Clinical Immunology: Principles and practice*. 5ª ed. China: Elsevier; 2019. p. 585-600.
- James WD, Elston DM, Treat JR, et al. Erythema and urticaria. In: James WD, Elston DM, Treat JR, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. 13ª ed. China: Elsevier; 2020. p. 140-56.
- Kalathoor I. Snoring-induced vibratory angioedema. *Am J Case Rep*. 2015;16:700-2.
- Patruno C, Ayala F, Cimmino G, Mordente I, Balato N. Vibratory angioedema in a Saxofonist. *Dermatitis*. 2009;20(6):346-50.
- Sarmast SA, Fang F, Zic J. Vibratory angioedema in a trumpet professor. *Cutis*. 2014;93(2):E10-1.
- Keahey TM, Indrisano J, Lavker RM, Kaliner MA. Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(6):831-8.
- Zhao Z, Reimann S, Wang S, Wang Y, Zuberbier T. Ordinary vibratory angioedema is not generally associated with ADGRE2 mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1246-8.
- Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*. 2016;374:656-63.
- Alpern ML, Campbell RL, Rank MA, Park MA, Hagan JB. A case of vibratory angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:588-9.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64:1715-21.
- Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Vibratory angioedema [in French]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:750-2.
- Silva LPO, Oliveira MFM, Caputo F. Métodos de recuperação pós-exercício. *Rev educ fis UEM [online]*. 2013;24(3):489-508.

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

Correspondência:
Paulo Eduardo Silva Belluco
E-mail: paulo.belluco@camara.leg.br



Terapia nutricional de paciente com ataxia-telangiectasia: relato de caso

Nutrition therapy of a patient with ataxia-telangiectasia: case report

Talita Lemos Neves Barreto¹, Juliana Fernandez Santana Meneses¹, Roseli Oselka Saccardo Sarni¹

RESUMO

Neste artigo relatamos a terapia nutricional de um paciente com ataxia-telangiectasia (A-T) utilizando a gastrostomia (GTM) como via alternativa para alimentação. Paciente do sexo masculino, 13 anos de idade, com diagnóstico clínico de A-T aos 6 anos. Aos 8 anos e 7 meses o paciente foi identificado com risco nutricional (ZIMC/I: -1,67). Após 1 ano, evoluiu de forma desfavorável (ZIMC/I: -2,51) apesar da intervenção nutricional, sendo indicada a GTM aos 9 anos e 11 meses. No entanto, em decorrência da dificuldade de aceitação dos pais, o procedimento foi realizado somente quando o adolescente completou 11 anos e 7 meses. Inicialmente foi prescrita para oferta pela GTM dieta enteral normocalórica e normoproteica, correspondendo a 45,8% da necessidade energética diária. Após um mês, com estabilidade metabólica, houve a transição para uma dieta enteral hipercalórica e hiperproteica, fornecendo 91,6% da necessidade energética diária. Após 6 meses com a GTM, verificou-se ganho de peso total de 3,3 Kg (ZIMC/I -2,97), após 1 ano de 4,7 Kg (ZIMC/I -2,59), e após 1 ano e 9 meses de 6,7 Kg (ZIMC/I -2,63). Apesar da desnutrição nos pacientes com A-T ter origem multifatorial, o uso da GTM como via alternativa para alimentação por esse paciente resultou em uma evolução favorável dos seus indicadores antropométricos, sendo relatadas poucas intercorrências com a sua utilização. Portanto, sugere-se que pacientes com A-T devam ser monitorados periodicamente por equipe multiprofissional visando à identificação precoce de potenciais agravos.

Descritores: Ataxia telangiectasia, terapia nutricional, gastrostomia.

Introdução

A ataxia-telangiectasia (A-T) é uma doença neurodegenerativa rara de herança autossômica recessiva¹. Tem início geralmente na primeira infância e possui uma incidência de 1:40.000 nascidos vivos nos

ABSTRACT

In this article we report the nutritional therapy of a patient with ataxia-telangiectasia (A-T) using percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) as an alternative way of feeding. The patient was a 13-year-old male diagnosed with A-T at the age of 6 years. At 8 years and 7 months, the patient was at nutritional risk (body mass index z-score [BMIZ]: -1.67). After 1 year, he had an unfavorable evolution (BMIZ: -2.51), despite nutritional intervention; then, a PEG was indicated when he was 9 years and 11 months. However, due to the difficulty of parental acceptance, the procedure was performed when the adolescent was 11 years and 7 months. At first, a standard energy and protein enteral formula was prescribed, reaching 45.8% of his daily energy requirement. After 1 month, with metabolic stability, there was a transition to a high-energy and protein enteral formula providing 91.6% of his daily energy requirement. After 6 months of PEG placement, the patient had a total body weight gain of 3.3 kg (BMIZ: -2.97); subsequently, body weight increased by 4.7 kg (BMIZ: -2.59) after 1 year, and by 6.7 kg (BMIZ: -2.63) after 1 year and 9 months. Despite the multifactorial origin of malnutrition in A-T patients, PEG placement as an alternative way of feeding for this patient resulted in favorable evolution of his anthropometric indicators, and only a few complications were reported with its use. Therefore, it is suggested that patients with A-T should be monitored periodically by a multidisciplinary team for early identification of potential damages.

Keywords: Ataxia telangiectasia, nutrition therapy, gastrostomy.

Estados Unidos². A A-T é causada por variantes no gene *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*) codificado no cromossomo 11q22-23, cujo produto, a proteína ATM, uma serina/treonina quinase, possui como

1. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 23/04/2020, aceito em: 04/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):229-34.

função principal manter a estabilidade genômica responsável por reconhecer e corrigir erros na duplicação do DNA e controlar o ciclo celular³.

O fenótipo da A-T envolve degeneração neuronal progressiva, telangiectasias oculares e cutâneas, graus variáveis de imunodeficiência, suscetibilidade ao câncer, radiosensibilidade, desnutrição, retardo do crescimento, envelhecimento precoce, resistência insulínica, diabetes, alterações hepáticas, manifestações de disfunção mitocondrial, respostas inadequadas ao estresse oxidativo e risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴⁻¹⁰.

Diante desse fenótipo, a A-T é considerada uma doença multissistêmica, e por ainda não existir cura para a neurodegeneração progressiva, o tratamento é realizado através de atendimento especializado multidisciplinar individualizado para as necessidades de cada paciente. As terapias de suporte utilizadas são baseadas no tratamento dos sintomas com o intuito de restaurar a qualidade de vida dos pacientes, por meio principalmente da preservação da independência e capacidade de realização das atividades diárias¹¹.

A maioria dos pacientes com A-T, principalmente os com a forma clássica da doença, apresentam desnutrição mesmo com consumo adequado de energia. A etiologia do comprometimento nutricional é multifatorial, com ênfase na participação do estresse oxidativo. Dentre os fatores envolvidos, também se destacam a gravidade do comprometimento neurológico, a inatividade física, as infecções recorrentes, a piora progressiva da deglutição, o consumo alimentar inadequado quanti e qualitativamente, e as alterações hormonais¹². Em relação à composição corporal, ocorre preservação da massa gorda e redução expressiva da massa magra, com piora progressiva com a evolução da doença^{7,9}.

Os pacientes com A-T desde as fases iniciais da doença devem ser monitorados do ponto de vista nutricional, e as intervenções, inicialmente por via oral, precocemente implantadas. Em situações de disfagia e/ou quando não há boa resposta às intervenções por via oral, deve-se prescrever uma via alternativa para alimentação¹³. Por se tratar de uma via mais fisiológica, a gastrostomia (GTM) seria a mais indicada, permitindo a oferta adequada da nutrição enteral a longo prazo, contrariamente ao uso de sondas enterais, resultando em melhorias significativas clínicas, no estado nutricional e composição corporal e na qualidade de vida de crianças com déficits neurológicos¹⁴, incluindo pacientes com A-T.

O objetivo desse trabalho foi relatar a terapia nutricional de um paciente com A-T utilizando a GTM como via alternativa para alimentação.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, com 13 anos, apresentou alteração da marcha aos 2 anos e as telangiectasias oculares e cutâneas aos 4 anos, sendo realizado o diagnóstico clínico de A-T aos 6 anos. Além da A-T, possui asma, rinite alérgica intermitente, intolerância à lactose, disfagia leve e, na evolução da doença, apresentou linfoma de grandes células B (diagnosticado em maio de 2018). Faz uso de imunoglobulina humana intravenosa desde 2011. Iniciou acompanhamento no ambulatório de Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM) em 2012, quando tinha 7 anos.

O paciente possuía aos 7 anos e 9 meses peso de 21,8 Kg (IMC: 14,5 Kg/m², ZIMC/I: -0,86, ZP/I: -0,98). Aos 8 anos e 7 meses, o peso era de 21,5 Kg (IMC: 13,8 Kg/m², ZIMC/I: -1,67, e ZP/I: -1,68) apresentando risco nutricional, sendo prescrita suplementação lipídica (2 colheres de sobremesa por dia de azeite de oliva extravirgem equivalente a 180 Kcal) e com suplemento nutricional adequado para a idade hipercalórico e normoproteico duas vezes ao dia (equivalente a 422,7 Kcal) por via oral, totalizando 602,7 Kcal, fornecendo 45,8% da necessidade energética estimada (EER=1316,1 Kcal/dia), proposta pela *Dietary Reference Intake – DRI*¹⁵.

Após 1 ano, apesar das intervenções nutricionais realizadas por via oral, aos 9 anos e 11 meses o seu peso era de 21,8 Kg (IMC 13,2 Kg/m², ZIMC/I: -2,51 e ZP/I: -2,43), sendo indicada a GTM pela equipe médica e de nutricionistas do ambulatório de Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da UNIFESP/EPM. Aos 10 anos e 9 meses seu peso era de 22,2 Kg (IMC: 12,9 Kg/m² e ZIMC/I -3,06), apresentando um comprometimento importante do indicador antropométrico IMC para idade, compatível com desnutrição grave.

No entanto, somente com 11 anos e 7 meses foi realizada a GTM, após 2 anos da sua indicação, por resistência dos pais em aceitar o procedimento. Para sensibilizá-los e auxiliar na aceitação do procedimento, foram feitas diferentes abordagens com utilização de vídeos e contato da família com outras famílias de pacientes que já utilizavam a via alternativa de alimentação com sucesso.

Quinze dias após o procedimento da GTM, o paciente apresentou ganho de peso de 1,6 Kg, com peso de 23,8 Kg (IMC: 12,6 Kg/m² e ZIMC/I -3,65). Inicialmente foi prescrita dieta normocalórica (1kcal/mL) e normoproteica no volume de 150 mL, 4 vezes ao dia, totalizando 600 kcal/dia, atingindo 45,8% da necessidade energética (EER = 1.309,6 Kcal/dia). O restante da energia foi obtida por via oral, que sempre foi incentivada em conjunto com a GTM, pois o paciente apresentava apenas disfagia leve.

Após um mês, com a estabilização metabólica e hidroeletrólítica, foi prescrita dieta hipercalórica (1,5 kcal/mL) e hiperproteica no volume de 200 mL, 4 vezes ao dia, totalizando 1.200 kcal/dia, fornecendo 91,6% da necessidade energética. No entanto, após aumento do volume e da oferta energética, o paciente apresentou dor abdominal, distensão, vômitos e diarreia, sendo recomendado que a infusão da dieta fosse realizada por gotejamento, e não mais em *bolus*, com melhora significativa dos sintomas. Após estabilização, houve troca da dieta por outra com oferta de fibras.

Após 6 meses da implantação da GTM, verificou-se ganho de peso total de 3,3 Kg, com peso de 25,5 Kg (IMC: 13,5 Kg/m² e ZIMC/I -2,97). Após 1 ano, houve ganho ponderal total de 4,7 Kg, com peso de 26,9 Kg (IMC: 14,1 Kg/m² e ZIMC/I -2,59),

sendo a dieta ofertada hipercalórica (1,5 kcal/mL) e normoproteica no volume de 200 mL, 2 vezes ao dia, totalizando 600 kcal/dia e fornecendo 45% da necessidade energética (EER = 1.330,5 Kcal/dia).

Após 1 ano e 9 meses, apresentou ganho de peso total de 6,7 Kg, com peso de 28,9 Kg (IMC: 14,4 Kg/m² e ZIMC/I -2,63), com infusão de dieta hipercalórica (1,5 kcal/mL) e normoproteica no volume de 200 mL, 3 vezes ao dia, totalizando 900 kcal/dia e fornecendo 66% da necessidade energética (EER = 1.358 Kcal/dia). A evolução do ZIMC/I do paciente dos 7 aos 13 anos é apresentada na Figura 1.

Discussão

Diante desse relato de caso fica evidente que apesar da desnutrição nos pacientes A-T ter origem multifatorial, a terapia nutricional apropriada, por vezes com a utilização de vias alternativas para a alimentação como a GTM, resulta em evolução favorável dos indicadores antropométricos, sendo relatadas poucas intercorrências com a sua utilização. Dessa forma, foi possível ajustar a oferta energética de macro e micronutrientes via GTM com preservação do consumo oral, aspecto importante a se considerar do ponto de vista da saúde emocional do paciente e sua família.

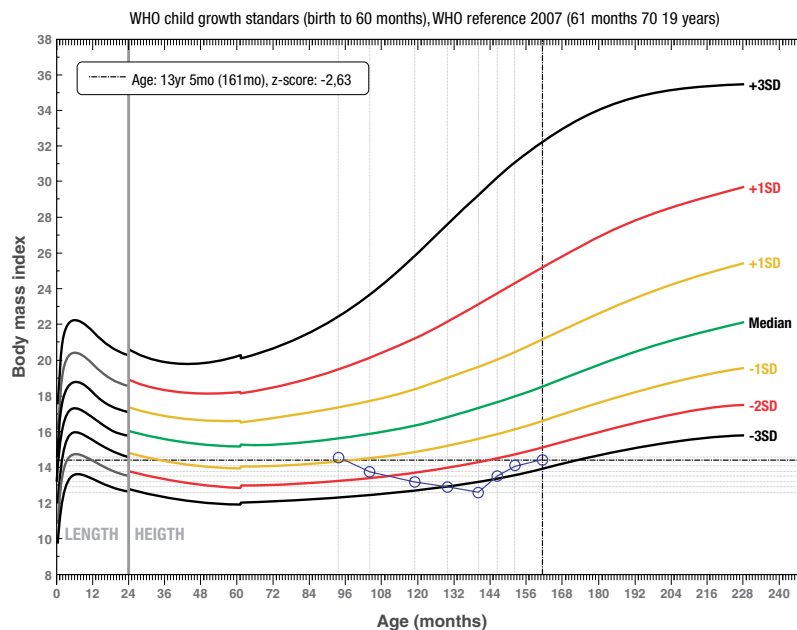


Figura 1
Curva do índice de massa corporal para idade

No serviço de Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da UNIFESP/EPM a implantação da GTM em pacientes com A-T é indicada nas seguintes situações: quando ocorre piora da condição nutricional evoluindo para desnutrição, apesar da orientação e intervenção nutricional, incluindo a utilização de suplementos nutricionais por via oral (consumo energético < 70% da EER de acordo com a DRI) pelo período mínimo de 6 meses; na presença de

disfagia moderada ou grave com risco de aspiração pulmonar e/ou grave comprometimento nutricional; e para pacientes desnutridos com rápida deterioração neurológica. A Figura 2 apresenta um fluxograma de terapia nutricional para pacientes com A-T elaborado pela equipe multiprofissional do serviço de Imunologia Clínica da UNIFESP/EPM.

Estudos realizados que avaliaram a condição nutricional de pacientes A-T, observaram uma redução

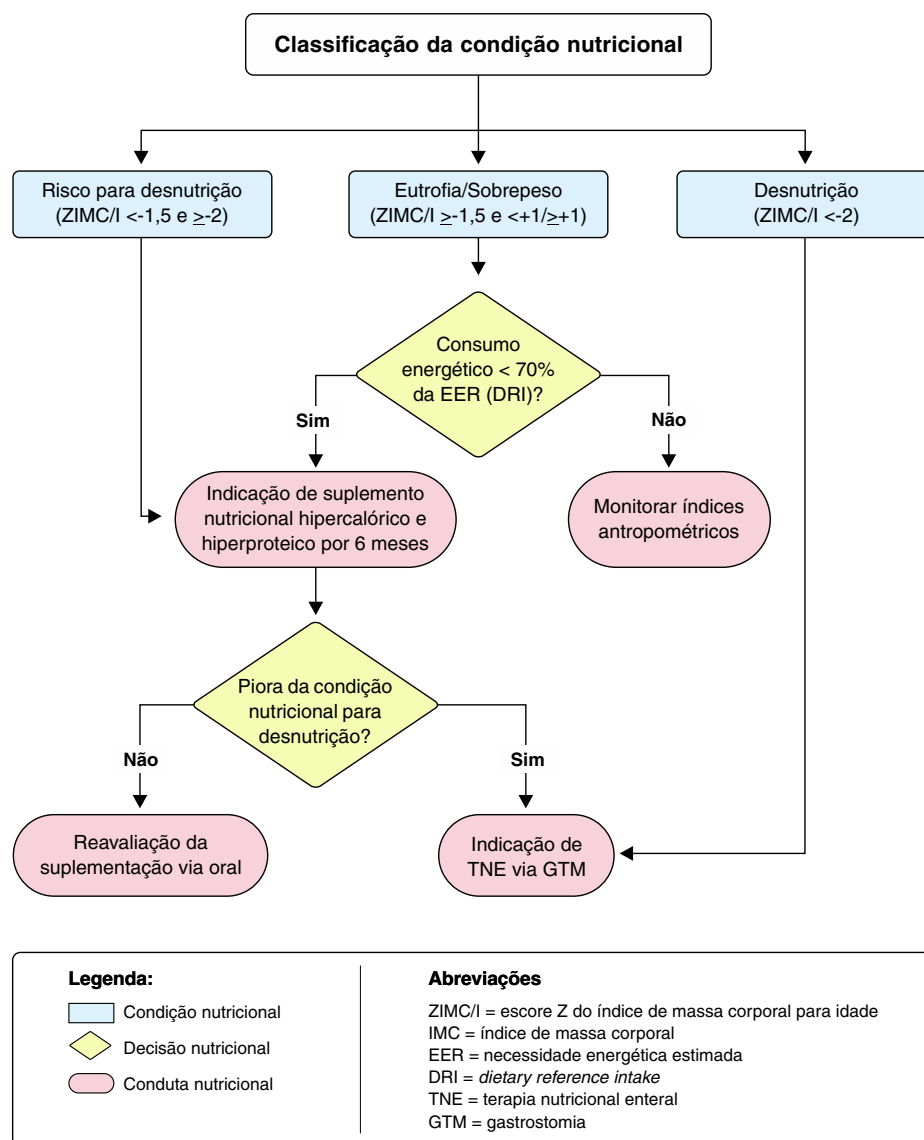


Figura 2

Fluxograma de terapia nutricional para pacientes com ataxia-telangiectasia

importante nos percentis do índice de massa corporal (IMC) após os 4 anos de idade nos meninos, e aos 7 anos nas meninas, e do peso, estatura e escore Z do IMC por idade (ZIMC/I) após os 8 anos de idade^{16,17}. Portanto, para ambos os sexos a idade ideal para implantação da GTM, se indicada, seria antes do estirão puberal entre 8 e 10 anos, pois nessa idade os pacientes com A-T já tendem a apresentar algum comprometimento nutricional, mas em geral ainda não apresentam complicações importantes, além de possuírem uma maior probabilidade de recuperação do estado nutricional como constatado por alguns estudos de seguimento^{16,17}.

Outro estudo, que avaliou a composição corporal por meio da impedância bioelétrica e a força muscular de 25 pacientes A-T, com mediana de idade de 13 anos, comparados a 26 controles saudáveis, identificou menor IMC, força muscular e um maior comprometimento da massa magra a partir dos 12 anos nos pacientes A-T. Estes fatores foram considerados importantes para o aumento da fadiga nesses casos¹⁸. No caso desse paciente, não foi avaliada a composição corporal, no entanto, foi observado ganho de peso e melhora do indicador antropométrico ZIMC/I (de -3,06 para -2,63) desde o início da utilização da GTM, e após quase dois anos houve ganho de peso total de 6,7 Kg.

Os benefícios da utilização da GTM foram descritos em estudo de coorte que avaliou a condição nutricional (ZIMC/I) e a ingestão energética em 53 pacientes com A-T, com média de idade de 14,6 anos, sendo que, destes, 12 foram submetidos à GTM, e para os 9 que tinham dados de seguimento do ZIMC/I pelo período médio de 15,3±14 meses foi observada evolução favorável do índice em 7/9 (77,7%)¹⁶. Em outro estudo com dados de seguimento para 25 crianças A-T que já apresentavam comprometimento do peso, nas 10 que tinham GTM foi constatada melhora do escore Z do peso para idade (ZP/I) em 7/10 (70%)¹⁷.

Estudo retrospectivo com 28 pacientes A-T que tinham GTM constatou que 25/28 (89%) sobreviveram por mais de 30 dias, e 3/28 (11%) morreram dentro de um mês após a realização do procedimento, no entanto esses três pacientes eram mais velhos (mediana 24,9 *versus* 12,3 anos, $p = 0,006$) e desenvolveram disfagia, problemas nutricionais e respiratórios. A idade da realização da GTM foi associada à sua tolerância (OR = 0,62; IC95% 0,41-0,94), portanto para o aumento de um ano na idade ocorreu uma redução de 38% nas chances de

tolerar a GTM. Além disso, os cuidadores relataram que os pacientes tiveram melhoras significativas na participação das atividades diárias, mostrando que esse procedimento, quando feito em tempo oportuno, pode ser considerado seguro e benéfico¹⁹.

No caso deste paciente, apesar da GTM ter sido indicada aos 9 anos, o procedimento foi realizado apenas aos 11 anos de idade. Houve dificuldade de aceitação do procedimento pelo paciente e pelos pais, sendo necessária a utilização de estratégias de sensibilização, como o contato da família com outros pacientes submetidos ao procedimento que foi considerado um recurso importante, pois permitiu que a família compartilhasse medos e expectativas em uma linguagem de mais fácil compreensão. Com a evolução favorável do paciente, os pais relataram grande satisfação e mesmo arrependimento por não ter autorizado o procedimento mais precocemente. Informaram, inclusive, melhora significativa na disposição geral e no rendimento escolar.

A habitual resistência na aceitação desse procedimento apresentada pelos pais costuma estar relacionada ao sentimento de falha, perda de esperança e à anormalidade do processo de alimentar seu filho pela GTM²⁰. Além disso, a alimentação por via oral é responsável pela formação de um forte vínculo emocional entre pais e filhos, portanto essa decisão envolve muitos sentimentos. Por isso, é fundamental envolver os pais e os pacientes desde o início do processo de tomada de decisão, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar para garantir que recebam informações suficientes e adequadas²¹. A designação de um profissional de referência para a família também é essencial, no sentido de possibilitar o desenvolvimento de um elo de confiança que permita que a família discuta sobre todas as suas preocupações²².

Com a utilização da GTM, foi possível fornecer uma oferta energética de acordo com as necessidades do paciente de forma mais rápida, quando comparado com a alimentação realizada somente por via oral, mesmo com a utilização de suplementos nutricionais. No entanto, é importante ressaltar que o paciente, com disfagia leve, teve preservação da oferta por via oral, aspecto importante do ponto de vista psicológico para ele e sua família.

Além disso, a alimentação via GTM foi iniciada de forma lenta, com aumento progressivo da oferta energética, a fim de evitar a ocorrência de alterações metabólicas, culminando com *overfeeding*. O mais indicado é a utilização de dietas enterais poliméricas

industrializadas adequadas para cada faixa etária. Dietas com fibras podem ser utilizadas na presença de alterações na glicemia, diabetes e constipação. Na impossibilidade da utilização de dietas enterais industrializadas de forma parcial ou absoluta, pode-se optar por dietas artesanais. No entanto, o risco de contaminação e de deficiências nutricionais com o uso de dietas artesanais é maior²³.

Conclusão

A utilização da GTM como via alternativa de alimentação neste paciente mostrou-se favorável, pois possibilitou aumento da oferta energética, de macro e micronutrientes independentemente da aceitação de alimentos pela via oral, com melhora significativa dos indicadores antropométricos e do estado geral, além de proporcionar maior qualidade nutricional da dieta. Portanto, sugere-se que os pacientes com A-T devam ser avaliados e monitorados com frequência para que seja possível identificar de forma precoce comprometimentos nutricionais e realizar intervenções que sejam efetivas frente às alterações metabólicas apresentadas por esses pacientes, a fim de proporcionar um melhor prognóstico com a evolução da doença.

Referências

- Milne RL. Variants in the ATM gene and breast cancer susceptibility. *Genome Med.* 2009;1(1):12.
- Swift M. Genetics and epidemiology of ataxia telangiectasia. *Kroc Found Ser.* 1985;19:133-46.
- Lavin MF, Lederman HM. Chromosomal breakage syndromes associated with immunodeficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants & children.* 5ª ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2004. p. 580-7.
- Stray-Pedersen A, Jónsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aberge IS, et al. The impact of an early truncating founder ATM mutation on immunoglobulins, specific antibodies and lymphocyte populations in ataxia-telangiectasia patients and their parents. *Clin Exp Immunol.* 2004 Jul;137(1):179-86.
- Lavin MF, Lederman HM. Chromosomal breakage syndromes associated with immunodeficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic disorders in infants & children.* 5ª ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2004. p. 580 7.
- Gatti RA, Becker-Catania S, Chun HH, Sun X, Mitui M, Lai CH, et al. The pathogenesis of ataxia-telangiectasia. Learning from a Rosetta Stone. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2001;20(1):87-108.
- da Silva R, dos Santos-Valente EC, Burim Scomparini F, Saccardo Sarni RO, Costa-Carvalho BT. The relationship between nutritional status, vitamin A and zinc levels and oxidative stress in patients with ataxia telangiectasia. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):329-35.
- Weiss B, Krauthammer A, Soudack M, Lahad A, Sarouk I, Somech R, et al. Liver Disease in pediatric patients with Ataxia Telangiectasia: A Novel Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:550-5.
- Paulino TL, Rafael MN, Hix S, Shigueoka DC, Ajzen SA, Kochi C, et al. Is age a risk factor for liver disease and metabolic alterations in ataxia Telangiectasia patients? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):136.
- Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood.* 2013 May;121(20):4036-45.
- Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology.* 2009;73:430-7.
- Lederman HM, Crawford TO. Visão geral da ataxia telangiectasia. In: St. Jude Children's Research Hospital – Memphis, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Brazilian Group for Immunodeficiencies – BRAGID, eds. *Ataxia Telangiectasia: livro para famílias e portadores.* São Paulo: Editora Brasileira; 2006. p. 9-10.
- Ross LJ, Capra S, Baguley B, Sinclair K, Munro K, Lewindon P, et al. Nutritional status of patients with ataxia-telangiectasia: A case for early and ongoing nutrition support and intervention. *J Paediatr Child Health.* 2015 Aug;51(8):802-7.
- Ramelli GP, Aloysius A, King C, Davis T, Muntoni F. Gastrostomy placement in paediatric patients with neuromuscular disorders: indications and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:367-71.
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, protein, and amino acids (macronutrients).* Washington: National Academy Press; 2002.
- Krauthammer A, Lahad A, Sarouk Y, Somech R, Nissenkorn A, Modan-Moses D, et al. Long-term nutritional and gastrointestinal aspects in patients with ataxia telangiectasia. *Nutrition.* 2018;46:48-52.
- Stewart E, Prayle AP, Tooke A, Pasalodos S, Suri M, Bush A, et al. Growth and nutrition in children with ataxia telangiectasia. *Archives of Disease in Childhood.* 2016;101:1137-41.
- Pommerening H, van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S. Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:155.
- Lefton-Greif MA, Crawford TO, McGrath-Morrow S, Carson KA, Lederman HM. Safety and caregiver satisfaction with gastrostomy in patients with Ataxia Telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:23.
- Sullivan PB, Juszcak E, Bachlet AM, Thomas AG, Lambert B, Vernon-Roberts A, et al. Impact of gastrostomy tube feeding on the quality of life of carers of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(12):796-800.
- Rouse L, Herrington P, Assey J, Baker R, Golden S. Feeding problems, gastrostomy and families: a qualitative pilot study. *Br J Learn Disabil.* 2002;30(3),122-28.
- Smith L, Daughtrey H. Weaving the seamless web of care: an analysis of parents' perceptions of their needs following discharge of their child from hospital. *J Adv Nurs.* 2000;31(4):812-20.
- Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):242-64.

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

Correspondência:
Talita Lemos Neves Barreto
E-mail: talita.lemos@unifesp.br



Poliarterite nodosa e osteonecrose em paciente feminino como afecção rara em atenção primária à saúde

Nodosa polyarteritis and osteonecrosis in a female patient as a rare condition in primary health care

Viviane Vizioli Waskiewicz¹, Hyngrid Santos Sousa¹, Daniel Bellio de Franceschi¹, Lucas Rodrigues Mostardeiro¹

RESUMO

A poliarterite nodosa (PAN) faz parte de um grupo de patologias autoimunes caracterizadas pela vasculite. Quando associada à osteonecrose, tal comorbidade torna-se ainda mais rara, sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino e com manifestações clínicas variadas. O presente estudo trata-se de um relato de caso de uma paciente de 40 anos do sexo feminino que apresentou PAN, a qual se agravou desenvolvendo osteonecrose na articulação coxofemoral bilateral. O tratamento por meio da terapia com corticoides associados a ciclofosfamida, apesar de necessitar monitorização frequente, tem se mostrado eficaz na redução do impacto da morbidade sobre o bem estar do paciente. O quadro apresenta um prognóstico complexo e de difícil reconhecimento visto sua raridade, sintomatologia variada e diagnóstico histopatológico.

Descritores: Poliarterite nodosa, osteonecrose, vasculite e autoimune.

Introdução

A poliarterite nodosa (PAN) é uma patologia vascular autoimune do tipo III de Coombs e Gell caracterizada pela inflamação e danificação de pequenas e médias artérias, com posterior necrose fibrinoide desses vasos, com incidência de 2 a 33 casos/milhão de pessoas¹. Apresenta maior prevalência em indivíduos do sexo masculino com mais de 50 anos. Ao submeter o paciente a terapia combinada de corticoides e ciclofosfamida, este apresenta uma

ABSTRACT

Polyarteritis nodosa (PAN) is part of a group of autoimmune disorders characterized by vasculitis. When associated with osteonecrosis, such comorbidity becomes even rarer, being more common in males. Its clinical manifestations are varied. The present study is a case report of a 40-year-old female patient who presented with PAN, which was aggravated by developing osteonecrosis on the bilateral hip joint. Treatment with corticosteroid therapy associated with cyclophosphamide, despite requiring frequent monitoring, has been shown to be effective in reducing the impact of morbidity on patient's well-being. The condition has a complex prognosis and is difficult to recognize due to its rarity, varied symptoms, and histopathological diagnosis.

Keywords: Polyarteritis nodosa, osteonecrosis, vasculitis and autoimmune.

sobrevida significativa, já que na ausência de uma intervenção farmacológica, os índices de mortalidade em 5 anos é maior que 85%. Suas manifestações clínicas apresentam sintomas variados, como fibromialgia, reumatismo, eritema nodoso e osteonecrose. Esta última consiste na morte tecidual devido à redução do aporte sanguíneo e causa comprometimento físico e laboral importante, uma vez que ocasiona limitação progressiva dos movimentos. Por

1. Universidade Católica de Pelotas, Faculdade de Medicina - Pelotas, RS, Brasil.

sua rara prevalência, tal condição clínica ainda é de difícil diagnóstico e tratamento, por se tratar de uma doença autoimune com características pouco conhecidas, o que torna necessário o desenvolvimento de mais estudos a fim de aprimorar os tratamentos disponíveis contra esta patologia.

Relato de caso

L.F.B., 40 anos, branca, sexo feminino, natural, residente e procedente de Pelotas/RS, aposentada (anteriormente cozinheira). História obstétrica de gestação a termo, com parto vaginal, sem intercorrências e desenvolvimento neuropsiquicomotor adequado. Iniciou o quadro clínico em 2010, ao procurar atendimento na Unidade Básica de Saúde (UBS) de seu bairro, com nódulos hiperemiados e pruriginosos na face, febre alta e dores localizadas em todas articulações, de intensidade 10 em uma escala de 0 a 10, intermitente, com alívio à compressas quentes e piora com as mudanças de temperatura, representando eritema nodoso. Associada a rubor, cefaleia frontal, alopecia e perda ponderal. Negava náuseas, tonturas e vômitos. Além disso, apresentava parestesias, câimbras intensas e edema bilateral com cacifo em membros inferiores (MMII) e alteração de marcha. Médicos de Família e Comunidade (MCF), atuantes na UBS, prescreveram-lhe antibiótico para possível infecção bacteriana (Benzetacil – a cada 3 dias durante 15 dias), sem melhora do quadro. Evoluiu com o surgimento de eritema nodoso, livedo reticularis, fenômeno de Raynaud em MMII bilateral, o que motivou o encaminhamento da paciente para dermatologista. No entanto, a comorbidade continuou agravando-se com a formação de úlceras em membro inferior direito, as quais persistiram por mais de um ano. Foram utilizadas pomadas tópicas como agentes antibióticos e doses altas de corticoides para as dores, sem alterações do quadro. Realizou biópsia das ulcerações que diagnosticaram a PAN e vasculite envolvendo predominantemente arteríolas de médio calibre do derma profundo, com infiltrado inflamatório, condutas as quais foram realizadas pela dermatologista. Após o diagnóstico, foi encaminhada para o reumatologista em 2012, que lhe receitou um medicamento imunossupressor isolado, que foi utilizado durante 6 meses devido a consequências deste no tecido pulmonar. Ao longo de 5 anos, o quadro clínico da paciente evoluiu, apresentando artrite reumatoide e fibromialgia, além de osteonecrose bilateral do fêmur em 2017, o que acarretou limitação progressiva dos movimentos dos

MMII e artralgia generalizada, principalmente, femoral. Nega lesão renal, cardiopatia, hepatite B e acidente vascular cerebral (AVC). Apresenta ainda depressão e cistite de repetição.

Discussão

Segundo o Manual de Saúde Merck de Uso Residencial (MSD) de 2019¹, PAN é uma forma de vasculite que envolve a inflamação das artérias de médio porte, o qual pode afetar qualquer órgão, produzir comorbidades sistêmicas e causar prognósticos de longa evolução. É ocasionada pela exposição a antígenos endógenos ou exógenos que levam a uma resposta descontrolada e formação excessiva de imuno complexos, sobretudo IgG, aos quais se precipitam e recrutam mediadores inflamatórios, principalmente, neutrófilos. Ademais, a osteonecrose decorrente desta possui início súbito ou progressivo, e é causada por distúrbios vasculares que irrigam determinadas porções ósseas.

A PAN idiopática é uma patologia rara, de início insidioso, que apresenta prevalência de cerca de 6 pessoas por 100.000 indivíduos², a fim de realizar seu diagnóstico são utilizados os critérios pré-estabelecidos pelo *American College of Rheumatology*, os quais definem que para a ratificação da PAN é necessário que o paciente apresente ao menos três dos seguintes fatores: perda ponderal superior a 4 Kg, livedo reticularis, dor testicular, mialgias, mononeuropatia, pressão diastólica superior a 90 mmHg, elevação de ureia ou creatinina, hepatite B, arteriografia anormal ou alterações histológicas compatíveis³. A presença desses critérios apresenta uma sensibilidade de 82,2% e uma especificidade de 86,6 % para o diagnóstico de PAN². Esta doença é caracterizada por apresentar variados sinais e sintomas, os quais cursam com comprometimento de sistemas orgânicos diversos. Desse modo, um dos primeiros sintomas presentes na comorbidade é a febre, associada ao livedo reticularis, fenômeno de Raynaud, úlceras, astenia, perda ponderal, artralgia e mialgia, os quais são visualizados no caso abordado acima. O tratamento da PAN, preconizado na literatura, compreendendo o uso de corticoides e ciclofosfamida apresenta uma expressiva eficácia contra o avanço dos sintomas característicos da patologia. Além disso, a progressão clínica advinda da deterioração corpórea proporciona as osteonecroses femorais e pélvicas bilaterais (Figura 1), uma vez que

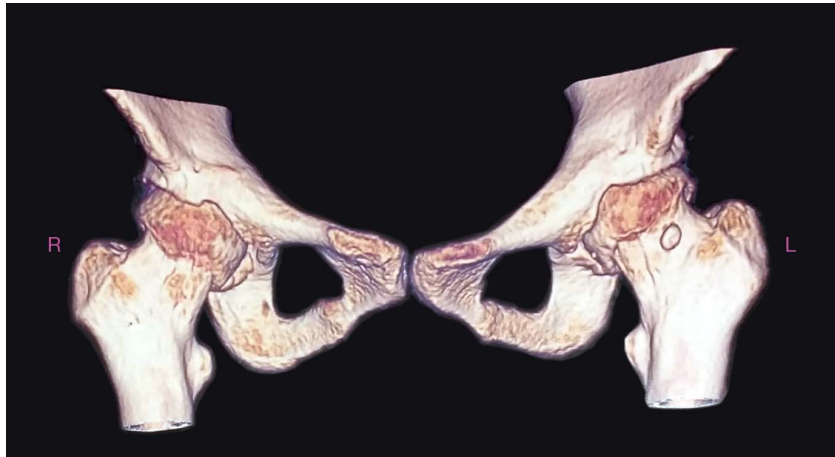


Figura 1
Processo degenerativo acetabulofemoral bilateral associado a osteonecrose das cabeças femorais

estas causam perda de sustentação, degeneração e morte dos tecidos ósseos.

Conclusão

O interesse final do presente caso é mostrar que a PAN é uma doença de evolução inicialmente assintomática e com potencial agressivo, que acomete os ossos. Não é um diagnóstico comum em Atenção Primária à Saúde, o que possivelmente demonstra a importância do presente relato, uma vez que direciona a atenção dos profissionais desta área a pacientes apresentando a referida sintomatologia.

A PAN é considerada uma patologia de difícil diagnóstico devido a sua rara apresentação, que pode comumente ser confundida com outras condições, como infecções, por exemplo. Nesse sentido, o estudo da biópsia, associado aos dados clínicos disponíveis, são elementos essenciais para a confirmação diagnóstica, evitando, assim, erros de diagnóstico e tratamento complexo desnecessário e adiando suas complicações graves, como no presente caso, a osteonecrose.

Referências

1. Poliarterite Nodosa (PAN): (Poliarterite, Periarterite Nodosa). 2019. [site na internet]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos,-articulares-e-musculares/dist%C3%BArbios-vascul%C3%ADticos/poliarterite-nodosa-pan>
2. Silva Junior OF, Medeiros AM, Bandeira FC, Leite RRC, Amorim FDB, Leite DRC, et al. Poliarterite nodosa: revisão de literatura a propósito de um caso clínico. J vasc bras [online]. 2010, 9(1):86-89. Epub Apr 23, 2010. ISSN 1677-5449. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492010000100016&lng=en.
3. Klippel JH. Polyarteritis nodosa. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. p.151-60.
4. Neves S, Mota N, Dias M, Relvas M, Valente J. Poliarterite nodosa: a propósito de dois casos clínicos. Medicina Interna. 2001;8:144-9.
5. Ghaffar A. Estados de hipersensibilidade. In: Microbiology and Immunology on-line [site na Internet]. Disponível em: <https://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter17.htm>.

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

Correspondência:
Viviane Vizioli Waskiewicz
E-mail: viviwaskys@gmail.com

Imunoterapia específica em época de pandemia de COVID-19

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):238-9.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200035>

Estamos vivendo dias de apreensão e insegurança sem precedentes com a presença do novo coronavírus entre nós. Embora cada um espere que a pandemia do COVID-19 seja contida e atenuada o mais rápido possível, todos temos compromissos pessoais e deveres profissionais para com nossos pacientes e a sociedade em geral¹. A ASBAI se alia à resposta pandêmica durante esta emergência global e propõe ações em uma situação altamente específica e temporária, em que há um estado de emergência e risco de pandemia que supera o risco de adiamento de uma consulta para distúrbios alérgicos/imunológicos^{2,3}.

O distanciamento social é uma medida essencial de saúde pública para diminuir a propagação do COVID-19 e achatar a curva de prevalência. Deve-se considerar o adiamento das intervenções eletivas do sistema de saúde sempre que possível. As atividades essenciais de saúde devem ser realizadas da maneira mais segura possível.

Implicações práticas

As implicações práticas de COVID-19 nos serviços de alergia incluem: (i) quarentena de 14 dias imposta ou voluntária ao médico e seu *staff*; (ii) restrições de atendimento em consultório após infecção do médico por COVID-19; (iii) redução das consultas novas e de acompanhamento para imunoterapia de alérgenos (ITA) e testes diagnósticos. Estas preocupações são reais e válidas e, compreensivelmente, não há soluções fáceis para estes problemas. É essencial que qualquer membro da equipe fique em casa quando estiver doente ou tiver tido contato domiciliar com paciente infectado.

A melhor abordagem é limitar o número de pacientes de ITA em seguimento e os horários em que estes recebem as aplicações para diminuir o número de pacientes na sala de espera a qualquer momento. Faz sentido es-

tender o intervalo da ITA para também limitar o número de pacientes em tratamento imunoterápico. É necessário considerar os riscos e benefícios gerais da administração de imunoterapia individualmente para cada paciente.

Os parâmetros atuais da prática dizem que a ITA de manutenção pode ser administrada a cada 2-6 semanas, personalizada para o paciente. Assim, para a maioria dos pacientes a frequência da imunoterapia subcutânea de manutenção com aeroalérgenos pode ser estendida com segurança. Durante a fase de indução da ITA isso pode não ser o mesmo, pois geralmente não é recomendado aumentar doses com intervalos maiores. Quando possível, não iniciar ITA nestes dias de pandemia. Seguem abaixo as orientações práticas:

- 1) Para pacientes com rinite alérgica sem asma, a imunoterapia não deve ser iniciada.
- 2) Para pacientes com rinite alérgica e asma, a imunoterapia não deve ser iniciada, a menos que haja circunstâncias incomuns, como um paciente com exposição inevitável a um gatilho que resultou em anafilaxia ou hospitalização relacionada à asma, onde nenhuma alternativa é viável em curto e médio prazo.
- 3) A imunoterapia aplicada fora do consultório médico pode ser considerada em circunstâncias excepcionais para os pacientes na fase de manutenção do tratamento. Para pacientes que recebem imunoterapia com veneno, que são claramente informados sobre riscos e benefícios e concluíram um processo de consentimento informado, não tiveram reação sistêmica prévia, não têm comorbidades ou uso de medicamentos que tornariam a anafilaxia mais grave/difícil de tratar, se forem educados sobre o processo de armazenamento, manuseio e administração adequados da imunoterapia com alérgenos, tiverem acesso e orientação pessoal e/ou de familiar sobre os sinais e sintomas de anafilaxia e uso de adrenalina, a administração domiciliar pode ser considerada durante a pandemia. Para serviços com número grande de pacientes sugere-se atendimento dos pacientes com horário marcado para evitar aglomerações em salas de espera.
- 4) Para pacientes atualmente em ITA com alérgenos inaláveis para rinite alérgica com ou sem asma, considere ampliar o intervalo entre as injeções para cada duas semanas na indução (sem aumentar a concen-

tração), e a cada seis semanas para manutenção; ou, preferivelmente, suspender o tratamento até que as medidas pandêmicas sejam levantadas.

- 5) Não deve haver alteração para início da imunoterapia de veneno (ITAv) de pacientes com histórico de reação sistêmica ao veneno, pois é uma condição com risco de vida e é um serviço essencial. Os pacientes em ITAv de manutenção podem ser espaçados a cada 2-3 meses, se estiverem em manutenção há pelo menos um ano. ITAv NÃO deve ser iniciada ou continuada em pacientes com grandes reações locais ou com história de reação cutânea generalizada isolada^{4,5}.

É importante ressaltar que somente os especialistas que tenham a estrutura física do consultório ou clínica em condições de cumprir todas as recomendações do Ministério da Saúde e CFM, incluindo duas salas de espera, duas salas de atendimento e a possibilidade de distanciamento de 2 metros entre os pacientes, enquanto aguardam o atendimento, poderão manter os atendimentos clínicos e a imunoterapia alérgeno-específica.

Referências

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-172.
2. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.3072. doi:10.1001/jama.2020.3072
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print.
4. Golden DBK, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. AAAAI/ACAAI Joint Venom Extract Shortage Task Force Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):330-2.
5. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(1):28-54.

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

Departamento Científico de Imunoterapia e Imunobiológicos da ASBAI:

Nelson Augusto Rosario Filho

José Luiz de Magalhães Rios

José Laerte Boechat Morandi

João Negreiros Tebyriçá

Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira

Martti A. Antila

Veridiana Aun Rufino Pereira

Filipe Wanick Sarinho

Norma de Paula Motta Rubini

Exercise-induced anaphylaxis: food-and drug-dependent

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):239.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200036>

Exercise-induced anaphylaxis is estimated to account for 3% of all cases of anaphylaxis. The main differential diagnosis is with cholinergic urticaria. All aerobic exercises are triggers and exercise-induced anaphylaxis may display food-dependence, with or without specific IgE sensitivity. The most commonly implicated foods are wheat/gluten (omega-5 gliadin epitope) and shellfish. In wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, a high gluten intake without exercising, but with aspirin and alcohol as co-triggers, may also cause anaphylaxis. Exercise-induced anaphylaxis may also be associated with dependence to non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin.

Avoidance of eating 4-6 hours prior to exercising is extremely important. The diagnostic test consists of standard treadmill exercises for about 30 minutes with prior food or drug challenges. Therapeutic measures include the possible use of second generation anti-H1 antihistamines, and an epinephrine auto-injector. It is very important to immediately stop exercising at the onset of symptoms. Omalizumab can be successfully used in refractory cases.¹⁻⁴

References

1. Geller M. Diagnostic and therapeutic approach in patients with exercise-induced anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3:181-8.
2. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:977.
3. Geller M. Sexual Intercourse as a trigger of inducible urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:659-60.
4. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:283-8.

No conflicts of interest were declared associated with the publication of this letter.

Mario Geller

MD, MACP, FAAAAI, FACAAI

Geller Allergy and Immunology Clinic

E-mail: drmariogeller@gmail.com

Conjuntivite alérgica, prurido ocular e ceratocone: um “buraco negro” entre especialidades

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):240-1.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200037>

O ceratocone (CC) é um distúrbio progressivo e assimétrico que está associado a alterações estruturais e à organização do colágeno da córnea. Essa assume uma forma cônica devido ao seu afinamento e à sua protrusão.

A causa dessa doença ainda é desconhecida, sendo que a principal manifestação ocorre na segunda década de vida, normalmente na puberdade, quando a córnea assume uma forma mais cônica, levando ao astigmatismo, à miopia progressiva, e à subsequente baixa da acuidade visual^{1,2}.

Uma associação positiva entre o CC e várias condições alérgicas é enumerada, aí incluindo-se a ceratoconjuntivite vernal, ceratoconjuntivite atópica, a conjuntivite alérgica estacional/intermitente e a perene/persistente². Na ceratoconjuntivite atópica deve sempre ser considerada a possível associação com dermatite atópica, como fator de prurido ocular.

Foi comprovado que esfregar os olhos aumenta o nível de metaloproteínas da matriz lacrimal, IL-6 e TNF-alfa, mesmo em indivíduos normais³. Esse aumento pode ser ainda mais exacerbado durante o atrito ocular intenso observado na conjuntivite alérgica, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão do CC. O controle da alergia e da fricção ocular é a melhor medida para evitar ectasias de córnea².

A alergia ocular tem um papel importante na patogênese, na progressão da doença e no resultado do tratamento⁴.

A prevalência do CC varia entre populações, sendo aproximadamente, de 1:375 a 1:2000, quando os pacientes apresentam deterioração da acuidade visual secundária à miopia e ao astigmatismo³.

Visão embaçada, fotofobia, diplopia e dificuldade de visualizar imagens à noite podem ser sintomas de CC, associados à troca frequente de óculos de grau ou lentes de contato, especialmente na população pediátrica de adolescentes^{1,2}.

O diagnóstico de CC é realizado por oftalmologistas, valendo-se de alguns procedimentos, entre os quais

a tomografia, a topografia e a paquimetria (medida da espessura da córnea)¹⁻³.

Quando for diagnosticado o CC, de início, pode haver a indicação unicamente de óculos ou lentes de contato especiais¹.

A falta de controle e/ou a progressão da doença pode levar a tratamentos invasivos para controlar a ectasia da córnea. Estes são citados como o denominado *cross linking* (colocação de colírio de riboflavina na córnea associado a raios UVA, para o enrijecimento do colágeno) ou um implante de anel intracorneano, a fim de corrigir e/ou evitar a progressão do CC^{1,3}.

Quando houver falha, associada à progressão do CC, essa pode levar à extrema diminuição da visão até a cegueira, e a consequente indicação de transplante de córnea. Infelizmente, em nosso país é o que ocorre com mais frequência, quando se compara com todos os demais transplantes realizados.

Foi computado o registro do número de transplantes de córnea em 25 estados do Brasil no ano de 2019, e o total estimado foi de 14.943 pacientes, e aqueles que aguardam em lista de espera somaram 10.741 (fonte: Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXV n° 4-2019).

A análise do perfil clínico de pacientes pediátricos em ambulatório de alergia com conjuntivite alérgica foi obtido em 137 deles, sendo o diagnóstico comprovado por oftalmologista. Complicações ocorreram em 41 casos, sendo as mais prevalentes o CC (51%), úlcera de córnea (49%), CC e úlcera de córnea simultaneamente (17%), e glaucoma (10%). A conjuntivite alérgica perene foi a principal complicação encontrada⁵.

Esses resultados tornam-se importantes em relação ao CC, e devem chamar a atenção de alergistas em geral, pediatras e mesmo oftalmologistas, especialmente no Brasil, onde a rinoconjuntivite alérgica é especialmente prevalente devido aos ácaros existentes na poeira domiciliar.

A polinose é um fator importante para a conjuntivite alérgica no Sul do país, entretanto, temos uma estação climática por pólen de gramíneas relativamente curta (set-dez), sem a existência daquela de árvores ou ervas, quando os sintomas poderiam ser prolongados, aumentando a morbidade.

Crianças, e especialmente o grupo de adolescentes, com quadro de rinoconjuntivite alérgica confirmado por meio de história clínica, exame físico, testes cutâneos com alérgenos e/ou a IgE específica, poderiam ser questionados: Existe frequente troca de óculos de grau e/ou prurido ocular associado ao ato de coçar, dificultando o uso de lentes de contato?

Aqui poderia haver uma primeira suposição para um possível CC inicial a ser confirmado por oftalmologista¹.

A conjuntivite alérgica é altamente prevalente e mantém uma estreita relação epidemiológica com a rinite alérgica. Há a necessidade de terapias com eficácia em ambos os conjuntos de sintomas, sem o que, se pode aumentar a morbidade, principalmente quando existe uma monovisão terapêutica unicamente direcionada aos olhos. Admite-se, portanto, que há um espaço associado com oftalmologista para um tratamento em conjunto e sistêmico, a fim de tentar desviar a rota do CC, incluindo-se a avaliação de imunoterapia específica.

Alergistas tendem a subdiagnosticar a síndrome do olho seco, e super diagnosticar a alergia ocular, por outro lado, em geral, a alergia ocular é superdiagnosticada e subtratada por profissionais da saúde ocular, e subdiagnosticada e subtratada ou maltratada por médicos da atenção primária⁶.

Violet June (The keratokonus awareness campaign) é uma campanha internacional de conscientização sobre o CC: (1) esfregar ou coçar os olhos prejudica a visão, (2) a má informação prejudica mais que a doença.

Provavelmente se deverá ter em relação ao CC no Brasil, uma visão holística e multidisciplinar, a fim de tentar diminuir o hiato existente, acrescido de uma atividade médico-social para possível prevenção de cegueira, mesmo pelo alergista.

Referências

1. Mukhtar S, Balamurali AK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2018;38:2257-66.
2. Sharma N, Rao K, Mahrana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:407-9.
3. Hernandez-Bogantes E, Pedro-Aguilar L, Chan E, Godefrooij D. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol*. 2019;(13):1183-91.
4. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: Relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013; 96:214-8.
5. Martins de Aquino B, Momoi C, Jojima CL, Mallozi MC, Freitas D, Santos MS, et al. Análise do perfil clínico de pacientes com conjuntivite alérgica em um ambulatório de alergia. *Anais do 42º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia*; 2014 outubro 3-6; Vitória, Brasil.
6. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:118-34.

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

Francisco Machado Vieira

Clínica de Alergia e Imunologia, Diretor Clínico
Caxias do Sul, RS, Brasil
E-mail: famvieira@hotmail.com

Errata em: Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais

Erratum on: Inborn errors of immunity: time to diagnosis and infections in outpatients

Naiara de Oliveira Pazian¹, Laura Lúcia Cogo², Denise Eli², Carlos Antônio Riedi³,
Herberto Jose Chong-Neto³, Nelson Augusto Rosario-Filho⁴

1. Universidade Federal do Paraná, Farmacêutica-Bioquímica do Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidade Federal do Paraná, Unidade de Laboratório de Análises Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade Federal do Paraná, Professor Adjunto de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.
4. Universidade Federal do Paraná, Professor Titular de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

No artigo intitulado “**Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais**”, de autoria de Pazian NO et al., publicado nos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia volume 4, nº 1, às páginas 93-98, a seção de Referências foi publicada de forma equivocada.

Publicamos abaixo a versão correta da seção de Referências do referido artigo, e na sequência uma tabela indicando as correções nas citações das referências em algumas passagens do texto.

Referências

1. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(6):806-20.
2. Routes J, Abinum M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino NA, Morena MT, et al. ICON: The early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2014 May;34(4):398-424.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019. Update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17.
4. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunologic Res.* 2017;65(3):713-20.
5. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol.* 2013;33(4):716-24.
6. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;136(5):94:S1-63.
7. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. *Expert Review of Clinical Immunology (Irã).* 2015;11(2):289-302.
8. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(2):89-109.

Observação: a versão *online* deste artigo já se encontra atualizada.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;4(2):242-3.

9. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, Quadros-Coelho MA, et al. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol.* 2015;43(3):272-8.
10. Lugo R, Ramirez-Vazquez, Cruz H, Medina-Torres, Ramirez-Lopez, España-Cabrera, et al. Clinical features, non-infectious manifestations and survival analysis of 161 children with primary immunodeficiency in Mexico: a single center experience over two decades. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):56-65.
11. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988-2012). *J Clin Immunol.* 2015;35(8):745-53.
12. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Immunol.* 2016;36(8):785-92.
13. BRAGID. Imunodeficiência Primária. Os 10 sinais de alerta. [Internet] Disponível em: http://www.bragid.org.br/_download/10sinais.pdf. Acessado em: outubro/2019.
14. Halioui-Louhaichi S, Azzabi O, Mattoussi N, Labiadh H, Bousseta K, Tebib N, et al. Primary immunodeficiencies: Report of 33 Pediatric Tunisian cases. *Tunis Med.* 2016;94(4):320-5.
15. Winkelstein JA, Fearon E. Carrier detection of the X-linked primary immunodeficiency diseases using X-chromosome inactivation analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):1090-7.
16. Moleta FB, Chong-Silva DC, Riedi CA, Neto HJC, Rosário NA. Warning signs application in primary immunodeficiencies diagnosis. *Jornal Paranaense de Pediatria.* 2019;19(4):76-9.
17. Forte WCN, Konichi RYL, Sousa FM, Mosca T, Rego AM, Goudouris ES. Deficiência de anticorpos específicos antipolissacarídeos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):111-22.
18. Barreto BAP, Sarinho ESC, Stefani GP, Neto HJC, Chiabai J, Alonso MLO, et al. Deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo e resposta humoral a vacinas pneumocócicas: atualização em diagnóstico. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(5):253-60.
19. Roxo JP. Primary immunodeficiency disease: Relevant aspects for pneumologists. *Journal Bras Pneumology (São Paulo).* 2014;35(10):1008-17.
20. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol.* 2007;27(1):101-8.
21. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic Delay of Primary Immunodeficiencies at a Tertiary Care Hospital in Peru- Brief Report. *J Clin Immunol.* 2017;37(4):383-7.
22. Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghoniaim A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010-2013). *J Clin Immunol.* 2015;35(7):651-60.
23. Lim DL, Thong BY, Ho LP, Shek PC, Lou J, Leong KP, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore – the Last 11 Years. *Singapore Med J.* 2003 Nov;44(11):579-86.
24. Fernandes JF, Kerbauy FR, Ribeiro AAF, Kutner JM, Camargo LFA, Stape A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies: Hospital Israelita Albert Einstein experience. *Einstein.* 2011;9(2):140-4.

Página	Coluna	Linha	Onde se lê	Leia-se
95	2 ^a	24	masculino ^{14,15} .	masculino ^{11,14} .
95	2 ^a	28	masculino ¹⁶ .	masculino ¹⁵ .
96	1 ^a	3	estudos ^{5,17} .	estudos ^{5,16} .
96	2 ^a	2	recorrentes ^{17,18} .	recorrentes ^{16,17} .
96	2 ^a	6	em estudo ¹⁸⁻²⁰ .	em estudo ¹⁷⁻¹⁹ .
97	1 ^a	5	especializado ^{21,3} .	especializado ^{3,20} .
97	1 ^a	12	Peru ²² , Omã ²³ ,	Peru ²¹ , Omã ¹² ,
97	1 ^a	13	Arábia Saudita ²⁴	Arábia Saudita ²²
97	1 ^a	31	Lim et. al., de 7,1% de óbitos ²⁵ .	Lim et al., de 7,1% de óbitos ²³ .
97	1 ^a	34	34,5% ^{23,26} .	34,5% ^{11,12} .
97	1 ^a	40	óbitos ²⁷ .	óbitos ²⁴ .



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 AAAI, 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

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Regionais da ASBAI – Biênio 2019/2020

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Clarissa Lúcia T. S. Vieira Tavares
Secretário: Iramirton Figueredo Moreira
Tesoureira: Flávia Valença de Oliveira Neves
Av. Aryosvaldo P. Cintra, 239 – Gruta de Lourdes
57052-580 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338.5154

Amazonas

Presidente: Nádia de Melo Betti
Secretária: Paola Lizane Bazílio Dalmácio Ricci
Tesoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Av. Djalma Batista 1719 – Sala 06 – Torre Médica
69050-010 – Manaus – AM
Tel.: (92) 3342.6819

Bahia

Presidente: José Carlison Santos de Oliveira
Secretária: Paula Dantas Meireles Silva
Tesoureira: Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Av. ACM, 771, Térreo – Itaigara
41825-000 – Salvador – BA
Tel.: (71) 3616.6130

Ceará

Presidente: Judith Marinho de Arruda
Secretária: Nathalia Siqueira Robert de Castro
Tesoureira: Monizi Campelo Gomes
Rua Dr. Márlío Fernandes, 335 – Ap. 500
60810-025 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 3241.0385

Distrito Federal

Presidente: Marly Marques da Rocha
Secretário: Valcir Alves da Mata
Tesoureiro: Luiz Antonio Rosas de Melo
SCS Quadra 01 Bloco E, Edifício Ceará – S. 1201
70303-900 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3033.4337

Espírito Santo

Presidente: José Carlos Perini
Secretária: Paula de Resende Campos Perini
Tesoureira: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Rua Misael Pedreira da Silva, 70 – Sala 1006
29056-230 – Vitória – ES
Tel.: (27) 3227.3582

Goiás

Presidente: Lorena de Castro Diniz
Secretário: Lucas Reis Brom
Tesoureira: Gina Kimiê Iwamoto
Av. T 4, nº 619 – Sala 1301
74230-035 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3256.2030

Maranhão

Presidente: Ronney Correa Mendes
Secretária: Édylla Cristina Carvalho Ribeiro
Tesoureira: Nyla Thyara Melo Lobão
Av. Daniel Latoche – Rua Auxiliar II – Casa 14
Quadra 2 – Cohajap
65072-790 – São Luis – MA
Tel. (98) 3226.7708

Mato Grosso

Presidente: Ana Carolina A. F. de Sousa Santos
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureira: Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Av. Brasília, 1033 – Jardim das Américas
78060-601 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 3358.9470

Mato Grosso do Sul

Presidente: Maria das Graças de M. T. Spengler
Secretário: Leandro Silva de Brito
Tesoureira: Stella Arruda Miranda
Rua José Abrão, 76 – Jardim dos Estados
79020-075 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 3382.2067

Minas Gerais

Presidente: Fernando Monteiro Aarestrup
Secretária: Dora Inês Orsini Costa Val
Tesoureira: Ingrid Pimentel C. M. de Souza Lima
Av. Presidente Itamar Franco, 4001 –
Sala 515 – Torre Leste – Cascatinha
36033-380 – Juiz de Fora – MG
(32) 3241.3731

Pará

Presidente: Bruno Acatauassu Paes Barreto
Secretária: Nathalia Barroso Acatauassu Ferreira
Tesoureira: Bianca da Mota Pinheiro
Rua dos Mundurucus, Ed. Metropolitan Tower,
nº 3100 – Sala 2101
66073-000 – Belém – PA
Tel.: (91) 3242.5260

Paraíba

Presidente: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Secretária: Zulmira Ernestina Pereira Lopes
Tesoureira: Maria Teresa Nascimento Silva
Av. Marechal Floriano Peixoto, 776 – 2º andar –
Sala 08
58400-180 – Campina Grande – PB
Tel.: (83) 3066.5733

Paraná

Presidente: Paula Bley Strachman
Secretário: Marcelo Jeferson Zella
Tesoureira: Laura Maria Lacerda Araújo
Rua Alferes Ângelo Sampaio, 555 – Água Verde
80250-120 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3342.2928

Pernambuco

Presidente: Waldemir da Cunha Antunes Neto
Secretária: Ana Caroline C. Dela Bianca Melo
Tesoureira: Adriana Azoubel Antunes
Rua José de Alencar, 725 – Ilha do Leite
50070-475 – Recife – PE
Tel.: (81) 3221.7676

Rio de Janeiro

Presidente: Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Secretário: José Luiz de Magalhães Rios
Tesoureiro: Sérgio Duarte Dortas Júnior
Rua Siqueira Campos, 43 – Salas 927/928 –
Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256.4256

Rio Grande do Norte

Presidente: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Secretário: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Tesoureiro: Roberto César da Penha Pacheco
Av. Amintas Barros, 3700 – Torre B – Sala 709 –
Lagoa Nova
59075-810 – Natal – RN
Tel.: (84) 3322.2252

Rio Grande do Sul

Presidente: Betina Schmitt
Secretária: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Tesoureiro: Sérgio Luiz Nadvorny
Rua Francisco Ferrer, 453 Sala 405 – Rio Branco
90420-140 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3330.8079

Santa Catarina

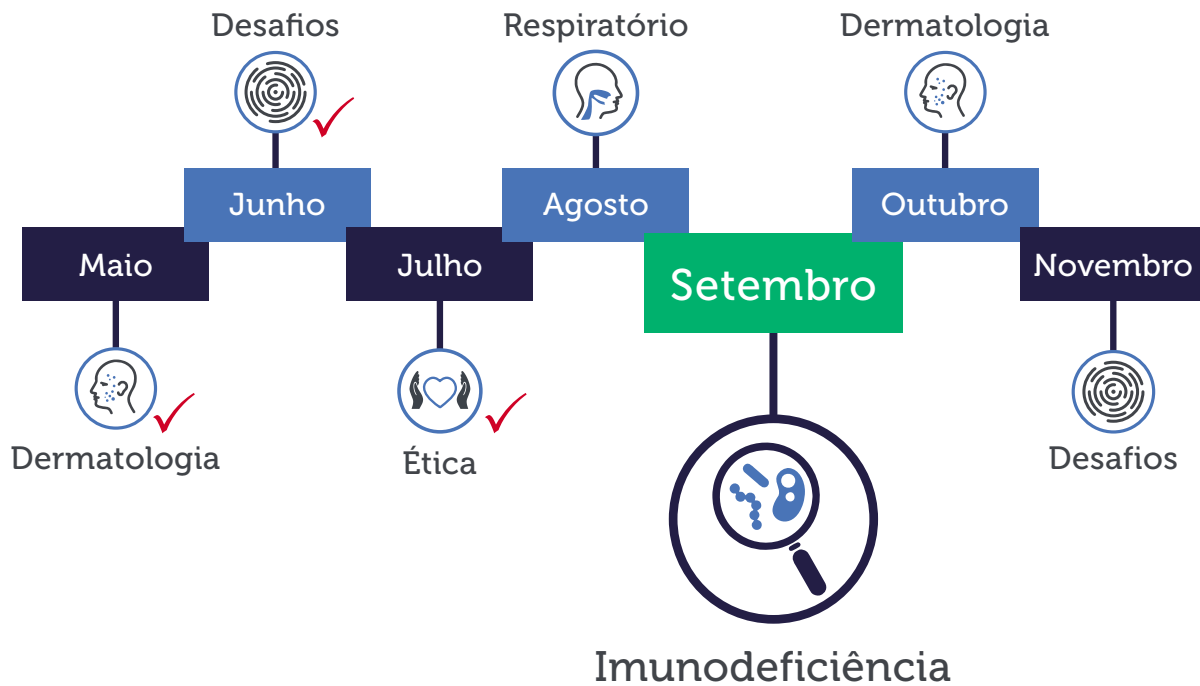
Presidente: Jane da Silva
Secretária: Leda das Neves Almeida Sandrin
Tesoureira: Cláudia dos Santos Dutra Bernhardt
Rua Idalina Pereira dos Santos, 67 – Sala 805
88070-720 – Florianópolis – SC
Tel.: (48) 3244.0188

São Paulo

Presidente: Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.
Secretária: Renata Rodrigues Cocco
Tesoureira: Veridiana Aun Rufino Pereira
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino
04027-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575.6888

Sergipe

Presidente: Sérgio Luiz de Oliveira Santos
Secretária: Maria Fernanda Malaman
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Rua Campo do Brito, 1056 – Sala 206 – São José
49015-460 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 2106.7126



Programa
ASBAI
 EAD
 2020

Iniciativa:



ASBAI

Associação Brasileira de
 Alergia e Imunologia



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br