

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 9 • Número 4 • Outubro-Dezembro 2025

9/4

■ EDITORIAL

Inteligência Artificial como aliada para abordagem de Erros Inatos da Imunidade:
uma experiência pioneira no Brasil

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Relatos de casos em Alergia e Imunologia: relevância e estruturação

Imunoterapia no Transtorno do Espectro Autista:
uma visão crítica de especialistas em Imunologia Clínica

Eventos adversos associados ao dupilumabe no tratamento de doenças inflamatórias crônicas tipo 2

Considerações sobre rinossinusite crônica com pólipos nasais em pediatria

Pathogenic processes related to IgA deposition

Broncoconstrição induzida pelo exercício

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Anafilaxia e os alérgenos ocultos

Dessensibilização com albumina humana em paciente com cirrose hepática

Dessensibilização com orelizumabe

Peristomal psoriasis secondary to the Koebner phenomenon

Síndrome de Good: relato de caso de uma apresentação atípica e os desafios diagnósticos

■ CARTAS AO EDITOR

O papel dos fluxos médios e terminais na avaliação das pequenas vias aéreas

A necessidade de reconhecimento da área de atuação em Erros Inatos da Imunidade no Brasil

Candidíase vulvovaginal recorrente: novos determinantes patogênicos,
imunológicos e genéticos

Skincare na infância: alertar é preciso



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à ASBAI

E usufrua das seguintes vantagens:



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

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



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



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



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



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



Receber boletins informativos.



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

Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.

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

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Outubro-Dezembro 2025

Volume 9, Número 4

Editorial / Editorial

- Inteligência Artificial como aliada para abordagem de Erros Inatos da Imunidade:
uma experiência pioneira no Brasil 379
*Artificial intelligence as an ally in the approach to inborn errors of immunity:
a pioneering experience in Brazil*
MARINA MAYUMI VENDRAME TAKAO, MARTA DURAN FERNANDEZ,
MARCOS TADEU NOLASCO DA-SILVA, ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

Artigos de Revisão / Review Articles

- Relatos de casos em Alergia e Imunologia: relevância e estruturação 382
Case reports in Allergy and Immunology: relevance and structure
EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS
- Imunoterapia no Transtorno do Espectro Autista:
uma visão crítica de especialistas em Imunologia Clínica 391
Immunotherapy in Autism Spectrum Disorder: a critical view from Clinical Immunology experts
EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS, CAROLINA SANCHEZ ARANDA, ADRIANA AZOUBEL ANTUNES,
ALEX ISIDÓRIO PRADO, ANA CARLA AUGUSTO MOURA FALCÃO, ANTONIO CONDINO-NETO,
CAROLINA CARDOSO DE MELLO PRADO, CRISTINA MARIA KOKRON, FÁBIO SCANCETTI TAVARES,
FERNANDA PINTO-MARIZ, GESMAR RODRIGUES SILVA-SEGUNDO, HELENA FLECK VELASCO,
IRMA CECILIA DOUGLAS PAES BARRETO, LUCIANA ARAÚJO OLIVEIRA CUNHA,
MARIA LUIZA OLIVA ALONSO, MARIANA DE GOUVEIA PEREIRA PIMENTEL,
MAYRA DE BARROS DORNA, REGINA SUMIKO WATANABE DI-GESU
- Eventos adversos associados ao dupilumabe no tratamento de doenças inflamatórias crônicas tipo 2 400
Adverse events associated with dupilumab in the treatment of chronic type 2 inflammatory diseases
ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA, MARCELO VIVOLO AUN, SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR,
FABRÍCIO PRADO MONTEIRO, FILIPE WANICK SARINHO, MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI,
MARTTI ANTON ANTILA, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇA, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, NORMA DE PAULA M. RUBINI

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

Artigos de Revisão / Review Articles

Considerações sobre rinossinusite crônica com pólipos nasais em pediatria 408	
<i>Considerations on chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in pediatrics</i>	
VICTORIA RIBEIRO DE ALENCAR ARARIPE FERREIRA, PRISCILA NOVAES FERRAILOLO, BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO, ANDRÉ WELISSON MARQUES DE ARAÚJO, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR	
Pathogenic processes related to IgA deposition 418	
<i>Processos patogênicos relacionados ao depósito de IgA</i>	
VICTORIA LUISA PEREIRA AGUIAR, MARIA HELENA SAMPAIO FAVARATO	
Broncoconstrição induzida pelo exercício 430	
<i>Exercise-induced bronchoconstriction</i>	
JOÃO CARDOSO LOPES, ÁLVARO NOGUEIRA, HELENA PEREIRA, PEDRO BOTELHO ALVES	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Anafilaxia e os alérgenos ocultos 442	
<i>Anaphylaxis and hidden allergens</i>	
ALBERTINA VARANDAS CAPELO, ALEXANDRA SAYURI WATANABE, NATHALIA PORTOBELLO, JANE DA SILVA, MARIO GUELLER, ANA CAROLINA D'ONOFRIO-SILVA, FABIANA ANDRADE OLIVEIRA, ALEX EUSTÁQUIO DE LACERDA, ELAINE GAGETE MIRANDA-DA-SILVA, MARISA ROSIMEIRE RIBEIRO	
Dessensibilização com albumina humana em paciente com cirrose hepática: relato de caso 458	
<i>Desensitization to human albumin in a patient with hepatic cirrhosis: a case report</i>	
MARIA EDUARDA TROCOLI ZANETTI, NATALIA DIAS MELO, GABRIEL VELOSO ARAUJO-NETO, ANA LETICIA ROMANINI, LAIS MATUDA, MARIA TEREZA STEIN, MARIANA PAES LEME FERRIANI, JOSÉ EDUARDO LEMOS, GUILHERME MASSOTE FONTANINI, MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA, LUISA KARLA ARRUDA, ULLISSIS PÁDUA MENEZES	
Dessensibilização com ocrelizumabe: relato de caso 463	
<i>Desensitization to ocrelizumab: a case report</i>	
MARIA EDUARDA TROCOLI ZANETTI, GABRIEL VELOSO ARAUJO-NETO, NATALIA DIAS MELO, ANA LETICIA ROMANINI, MARIA TEREZA STEIN, LAIS MATUDA, LAURA CARDOSO BRENTINI, DEBORAH BATISTA SANT'ANNA, FABIANE LETICIA LOPES, ANNE MARIELLE CAMARGO, EDINE COELHO PIMENTEL, JOSÉ EDUARDO LEMOS, MARIANA PAES LEME FERRIANI, PERSIO ROXO-JÚNIOR, TRAJANO AGUIAR PIRES GONÇALVES, LUISA KARLA ARRUDA, ULLISSIS PÁDUA MENEZES	
Peristomal psoriasis secondary to the Koebner phenomenon: a diagnostic challenge 467	
<i>Psoríase periestomal secundária ao fenômeno de Koebner: um desafio diagnóstico</i>	
CRISTINA COELHO, MARIA LAGES, JOANA MATOS, ARMINDA GUILHERME, SUSANA CADINHA, INÊS MACHADO CUNHA	

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Síndrome de Good: um relato de caso de uma apresentação atípica e os desafios diagnósticos 472
Good syndrome: a case report of an atypical presentation and the challenges of diagnosis
BRUNO H. MARCONATO, DEBORA NOGUEIRA MUNIZ, PRISCILA FERREIRA CORTEZ,
CAROLINE ROSA EMERGENTE COUTINHO, BRUNA C. VALDIVIESO, ERIKA P. SOUZA,
MARIANA S. SOARES PERON, LARISSA OLIVEIRA F. SILVA LIMA, RAFAEL CAVALCANTE BARBOSA,
MARINA PORTO MORAES, FERNANDA CABRAL OLIVEIRA, ELI MANSOUR

Cartas ao Editor / *Letters to the Editor*

- O papel dos fluxos médios e terminais na avaliação das pequenas vias aéreas 479
The role of mid- and terminal-expiratory flows in the assessment of small-airway function
MAURÍCIO DOMINGUES-FERREIRA, ROBERTO RODRIGUES-JUNIOR
- A necessidade de reconhecimento da área de atuação em Erros Inatos da Imunidade no Brasil 481
The need for official recognition of Inborn Errors of Immunity as a clinical subspecialty in Brazil
MAURÍCIO DOMINGUES-FERREIRA, DALTON LUIS BERTOLINI, DEWTON MORAES-VASCONCELOS
- Candidíase vulvovaginal recorrente: novos determinantes patogênicos, imunológicos e genéticos 483
Recurrent vulvovaginal candidiasis: emerging pathogenic, immunological, and genetic determinants
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA
- Skincare na infância: alertar é preciso 487
Skincare in childhood: the need for awareness
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO, MARJORIE ÜBER,
ISABELLA LUÍSA FEIJÓ BELLUCO, KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2025/2026

Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

1ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

2º Vice-Presidente

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor Secretário

Marcelo Vívolto Aun (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Marisa Rosimeire Ribeiro (SP)

Diretora Financeira

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Adriana Teixeira Rodrigues (SP)

Diretor Científico

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretora Científica Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretora de Pesquisa Adjunta

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

Diretora de Educação Médica a Distância Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Integração Nacional

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo (MS)

Diretora de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora do Título de Especialista

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Editores dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia - AAAI

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Conselho Fiscal

Raul Emrich Melo (SP)

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nelson Guilherme Bastos Cordeiro (RJ)

Membros suplentes:

Maria das Graças Franco Daguer (PA)

Sérgio Duarte Dorts Junior (RJ)

Cármino Caliano (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Roseli Marino (SP)



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editores da Revista

Pedro Giavina-Bianchi

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

Ekaterini Simões Goudouris

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

Editor Adjunto

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

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

Ernesto Akio Taketomi

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

Fábio Chigres Kuschner

Univ. do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunoallergy Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Atualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriça

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiania, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

Departamentos Científicos

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

Alergia a Drogas

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

Alergia Alimentar

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

Alergia na Infância e Adolescência

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

Alergia Ocular

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

Anafilaxia

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

Angioedema Hereditário

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

Asma

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

Dermatite Atópica

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

Dermatite de Contato

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

Erros Inatos Da Imunidade

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

Imunizações

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

Imunobiológicos

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

Imunossenescência

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



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

Departamentos Científicos

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

Imunoterapia

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

Rinite

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

Urticária

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

Comissões Estatutárias

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

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

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

Ligas Acadêmicas

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

Comissão de Ética, Defesa Profissional e Conformidade

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

Comissão de Título de Especialista

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

Comissões Especiais

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

Alérgenos e Provas Diagnósticas

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

Jovem Especialista

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

Tecnologia, Inovação e IA

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

Assuntos Comunitários

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

Políticas de Saúde

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

Biodiversidade, Poluição, Clima

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

Saúde e Espiritualidade

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

Regionais da ASBAI – Biênio 2025/2026

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Secretário: Sidney Souteban Maranhão Casado
Tesoureiro: Renato Leão Praxedes Araújo
Científica: Andréa Almeida de Souza Teófilo
Ética e Defesa Profissional: Andréa Araújo Pereira
Rua Epaminondas Gracindo, 22 – CXPST 275 – Pajuçara
CEP 57030-101 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338-1020 | E-mail: asbaial@asbai.org.br

Amazonas

Presidente: Maria Aparecida Ribeiro
Secretária: Paola Lizane Bazílio Dalmácio Ricci
Tesoureira: Nádia de Melo Betti
Científica: Luís Felipe Ramos Berbel Angulski
Ética e Defesa Profissional: Joana Araújo Simões
Av. Jornalista Humberto Calderaro, 455 – Sala 1012
60057-015 – Manaus – AM
Tel.: (92) 4101-3355 | E-mail: asbaiam@asbai.org.br

Bahia

Presidente: Paula Dantas Meireles Silva
Secretária: Mila Macedo Almeida Celli Serafim
Tesoureira: Mayra Vaz Coutinho Andrade
R. Alceu Amoroso Lima, 786, S. 311 – Caminhos das Árvore
41820-770 – Salvador – BA
Tel. (71) 99696-2105 | E-mail: asbaiba@asbai.org.br

Ceará

Presidente: Nathalia Siqueira Robert de Castro
Secretária: Kaila Barroso Medeiros Bulgarelli
Tesoureira: Mariana Castiglioni
Científica: Fatima Teresa Lacerda Brito de Oliveira
Ética e Defesa Profissional: Judith Marinho de Arruda
Rua Dr. Gilberto Studart, 55 – S. 1317, Torre 2 – Cocó
60192-105 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 3246-0401 | E-mail: asbaice@asbai.org.br

Distrito Federal

Presidente: Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Secretária: Mariana Graça Couto Miziara
Tesoureira: Franciane Paula da Silva
Científica: Cláudia França Cavalcanti Valente
Ética e Defesa Profissional: Guilherme J. B. Soares
SEPS, 715/915 – Edifício Pacini, Bloco D –
Salas 501, 502, 504, 523 e 524 – Asa Norte
70390-155 – Brasília – DF
Tel.: (61) 99145-0842 | E-mail: df.asbai@gmail.com

Espírito Santo

Presidente: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Secretária: Claudia Rabello Vieira
Tesoureira: Karla Delevedove Taglia Ferre
R. José Alexandre Buaiz, 160 – S. 216 – Enseada do Suá
29050-545 – Vitória – ES
Tel.: (27) 99758-3737 | E-mail: asbaies@asbai.org.br

Goiás

Presidente: Maria Leticia Freitas Silva Chavarria
Secretário: Júlio César Gontijo Júnior
Tesoureiro: Darlan de Oliveira Andrade
Científica: Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz
Ética e Defesa Profissional: Bárbara L. B. Cançado
Av. Portugal, 1140 – Sala 3104B – Setor Marista
74150-030 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 98591-9933 | E-mail: asbaigo@asbai.org.br

Maranhão

Presidente: Raphael Coelho Figueredo
Secretária: Alanna Batalha Pereira
Tesoureira: Luana Pereira Maia
Rua Urbano Santos, 155, Ed. Aracati Office, Sala 303
65900-410 – Imperatriz – MA
Tel.: (99) 98404-4730 | E-mail: asbaima@asbai.org.br

Mato Grosso

Presidente: Luiz Augusto Pereira Inês de Almeida
Secretária: Amanda Brólio de Sousa
Tesoureira: Ana Carolina Alves F. de Sousa Santos
Científica: Olga Akiko Takano
Ética e Defesa Profissional: Lorena Bonotto Horvatic
Rua Marechal Floriano Peixoto, 49 – Centro Norte
78005-210 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 3623-9337 | E-mail: asbairmt@asbai.org.br

Mato Grosso do Sul

Presidente: Adolfo Adami
Secretário: Leandro Silva de Britto
Tesoureira: Adriana Márcia da Silva Cunha Barbosa
Científica: Stella Arruda Miranda
Ética e Def. Profissional: Elke Christine F. Mascarenhas
Rua Paraná, 100 – Jardim dos Estados
79020-290 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 99983-6587 | E-mail: asbaims@asbai.org.br

Minas Gerais

Presidente: Rozana de Fátima Gonçalves
Secretária: Cláudia Rosa e Silva
Tesoureira: Paula Wanderley Leva Martin
Científica: Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos
Ética e Defesa Profissional: Marisa Lages Ribeiro
Av. João Pinheiro, 161 – Centro
30130-183 – Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3247-1600 | E-mail: asbaimg@ammg.org.br

Pará

Presidente: Carolina Tavares de Alcântara
Secretária: Nathalia Barroso Acatuassu Ferreira
Tesoureira: Bianca da Mota Pinheiro
Passagem Bolonha, 134 – Nazaré
66053-060 – Belém – PA
Tel. (91) 99166-5092 | E-mail: asbaipa@asbai.org.br

Paraíba

Presidente: Raiff de França Vasconcelos
Secretária: Tâmis Carmellitana Cipriano da Silva
Tesoureira: Gabriele Moreira Fernandes Camilo
Científica: Nayara Madruga Marques
Ética e Def. Profissional: Maria do Socorro V. Silva de Sá
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 475
Ed. Royal Trade Center, Sala 702 – Bairro dos Estados
58030-000 – Campina Grande – PB
Tel.: (83) 3225 6095 | E-mail: asbaipb@asbai.org.br

Paraná

Presidente: Paula Bley Strachman
Secretário: Heverton Luiz Bozzo Silva dos Santos
Tesoureira: Loraine Farias Landgraf
Científico: Herberto José Chong Neto
Ética e Defesa Profissional: Mariana Nadal Cardoso
Rua Cândido Xavier, 575 – Água Verde
80240-280 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 98833-3081 | E-mail: asbaipr@gmail.com

Pernambuco

Presidente: Adriana Azoubel Antunes
Secretária: Juliana Guimarães de Mendonça
Tesoureira: Alana Ferraz Diniz
Científica: Dayanne Mota Veloso Bruscky
Ética e Defesa Profissional: Luiz Alexandre R. da Rocha
Rua Silveira Lobo, 32 – CXPST 900 – Poço
52061-030 – Recife – PE
Tel.: (81) 3265-9400 | E-mail: asbaipe@asbai.org.br

Piauí

Presidente: Giordana Portela Lima
Secretária: Mariana Lima Mousinho Fernandes
Tesoureiro: Daniel Bruno Aimores Sousa
Científica: Ana Maria Carvalho Fontenele
Ética e Defesa Profissional: Carlos A. Bezerra Filho
Rua Aviador Irapuan Rocha, 1430 – Jockey
64049-740 – Teresina – PI
Tel.: (86) 99844 8022 | E-mail: alergiaipi@gmail.com

Rio de Janeiro

Presidente: Albertina Varanda Capelo
Secretária: Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
Tesoureiro: José Leonardo Sardenberg
Científica: Cláudia Soido Falcão do Amaral
Ética e Defesa Profissional: Andreia Albuquerque Garcês
Rua Siqueira Campos, 43 – Salas 927/928 – Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 97386-0532 | E-mail: asbairj@asbairj.org.br

Rio Grande do Norte

Presidente: Simone Leite Diniz
Secretária: Eliane Paiva de Macedo Oliveira
Tesoureira: Raissa Monteiro Soares dos Anjos Roque
Científico: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Ética e Defesa Profissional: Valéria Soraya F. Sales
Av. Amintas Barros, 3700 – Torre B – Sala 1206
Lagoa Nova
59075-810 – Natal – RN
Tel.: (84) 98701-2606 | E-mail: asbairn@asbai.org.br

Rio Grande do Sul

Presidente: Renan Augusto Pereira
Secretária: Susana Lopes Rodrigues Frasson
Tesoureira: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Científica: Bruna Gehlen
Ética e Defesa Profissional: Regina S. Watanabe Di Gesu
Rua Miguel Tostes, 201 – Sala 905 – Rio Branco
90430-061 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 99650-8686 | E-mail: asbairs@asbai.org.br

Santa Catarina

Presidente: Gil Bordini Alves
Secretária: Andressa Zanandrea
Tesoureira: Jane da Silva
Científica: Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz
Ética e Defesa Profissional: Leda das Neves A. Sandrin
Rod. José Carlos Daux, 3854 – Saco Grande
88032-005 – Florianópolis – SC
Tel.: (47) 99214-8220 | E-mail: asbaisc@asbaisc.org.br

São Paulo

Presidente: Rosana Câmara Agondi
Secretário: Fausto Yoshio Matsumoto
Tesoureira: Veridiana Aun Rufino Pereira
Científica: Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
Ética e Defesa Profissional: Octavio Grecco
Rua Domingos de Moraes, 2187, Bloco Xangai,
3º andar – Sala 317 – Vila Mariana
04035-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575-6888 | E-mail: regionalsp@asbai.org.br

Sergipe

Presidente: Maria Eduarda Cunha Pontes de Castro
Secretária: Julianne Alves Machado
Tesoureira: Isadora França de A. Oliveira Guimarães
Científica: Gabriella Melo Fontes Silva Dias
Ética e Defesa Profissional: Patrícia Océa de A. Araújo
Av. Paula VI, 227 – Conj. Beira Rio – Inácio Barbosa
49040-460 – Aracaju – SE
E-mail: asbaise@asbai.org.br

Tocantins

Presidente: Lorena Carla Barbosa Lima Lucena
Secretária: Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara
Tesoureira: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Diretora Científica: Karla Michely Inácio de Carvalho
Ética e Defesa Profissional: Ludmila Franco
Quadra 401 Sul – Av. Joaquim Teotônio Segurado,
Espaço Médico Empresarial – Sala 1007
77015380 – Palmas – TO
Tel.: (63) 98495-1162 | E-mail: asbaito@asbai.org.br

Inteligência Artificial como aliada para abordagem de Erros Inatos da Imunidade: uma experiência pioneira no Brasil

Artificial intelligence as an ally in the approach to inborn errors of immunity: a pioneering experience in Brazil

Marina Mayumi Vendrame Takao¹, Marta Duran Fernandez^{1,2,3},
Marcos Tadeu Nolasco da-Silva¹, Adriana Gut Lopes Riccetto¹

A aplicação da Inteligência Artificial (IA) na área médica apresentou notável expansão na última década, auxiliando no aperfeiçoamento da prática clínica e na melhora de desfechos, sobretudo nas especialidades de oncologia, neurologia e cardiologia¹. Em Alergia e Imunologia, a tendência se manteve, com crescente quantidade de publicações científicas sobre o uso de IA na especialidade a partir de 2010. Entretanto, estudos focados primariamente em Erros Inatos da Imunidade (EIs) ainda são escassos: uma revisão sistemática de agosto/2025 identificou apenas 23 estudos que aplicam IA na identificação e manejo de pacientes portadores de EIs².

O desenvolvimento de ferramentas de IA direcionadas aos EIs é, ao mesmo tempo, um terreno fértil e um campo cheio de obstáculos. A raridade da maioria das doenças, sua apresentação clínica heterogênea e a dificuldade no estabelecimento do diagnóstico genético, associados ao massivo volume de dados, em geral fragmentados em múltiplas fontes e não padronizados, são desafios ao desenvolvimento de modelos de IA generalizáveis^{1,3,4}. Soma-se a isso a necessidade de tratamento criterioso dos dados,

envolvendo curadoria, limpeza, integração e anonimização, de modo a garantir qualidade, consistência e conformidade ética, sem comprometer a representatividade clínica do fenômeno estudado.

Por outro lado, estas mesmas características são o que tornam os modelos de IA tão valiosos para a abordagem de EIs, já que a propedêutica tradicional apresenta cada vez mais limitações ao diagnóstico precoce das doenças do grupo, à medida que o conhecimento avança. Tal complexidade oferece, ainda, várias janelas de oportunidade para aplicação da IA, incluindo: classificação de fenótipos e genótipos, identificação de biomarcadores, predição de risco, análise de desfechos e suporte terapêutico individualizado, entre outros¹⁻³.

Frente a este contexto, em 2019, nosso grupo iniciou um projeto para desenvolver um sistema baseado em IA para detecção do risco de EIs em crianças suspeitas, com intuito de viabilizar uma ferramenta para identificação precoce de EIs no contexto brasileiro, dirigida para médicos não imunologistas. Em 2022, um primeiro trabalho foi publicado, avaliando o desempenho de modelos de *Machine learning* (ML)

1. Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria - Área de Alergologia e Imunologia Pediátrica - Campinas, SP, Brasil.

2. Clarity Healthcare Desenvolvimento de Sistemas - Campinas, SP, Brasil.

3. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Computação - Campinas, SP, Brasil.

– uma técnica de IA – em prever o risco de EII em crianças com suspeita clínica, a partir da avaliação de dados clínico-laboratoriais de 128 crianças; o estudo demonstrou uma alta *performance* dos modelos de IA, notadamente o modelo *Random forest*⁵. A partir de então, novos estudos foram realizados, culminando com o lançamento de plataforma TAMIS-IA (aprovados pelo Comitê de Ética Institucional - CAAE 22418919.6.0000.5404, parecer 3.660.580, 24/10/2019 e CAAE 46454821.6.0000.5404, parecer 4.881.50, 03/08/2021).

O desenvolvimento de TAMIS-IA envolveu inicialmente a expansão da amostra para 369 crianças acompanhadas no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica de um hospital universitário terciário, entre 2018-2024, portadoras ou não de EIs. Foram compilados dados clínico-laboratoriais marcadores de EIs, a partir da anamnese, exame físico e exames laboratoriais da triagem imunológica básica. Os dados foram utilizados para o desenvolvimento de um algoritmo de IA utilizando três técnicas robustas (*Random Forest*, *Grid Search* e *CatBoost*), escolhidas porque, combinadas, são capazes de: identificar padrões complexos entre sintomas, exames e histórico de infecções; otimizar os hiperparâmetros do modelo, garantindo o bom desempenho em termos de acurácia, sensibilidade e especificidade; lidar com dados categóricos (por exemplo: tipo de infecção, uso prévio de antibióticos) de forma eficiente, reduzindo vieses e melhorando a explicabilidade do modelo; justificar suas decisões de forma interpretável ao médico, mostrando os fatores que mais contribuíram para o alerta de risco. O sistema foi produzido de acordo com preceitos da *Security by Design*, em que as camadas de segurança são aplicadas a cada etapa do desenvolvimento, e com os preceitos da Lei Geral de Proteção de Dados, sobretudo considerando tratar-se de um sistema que trabalha com dados sensíveis.

Resultados preliminares demonstraram que o modelo atingiu acurácia de 88,6%, sensibilidade de 88,6%, precisão e *recall* de 88,5%. Esses índices permitem obter uma avaliação objetiva e comparável do desempenho, aumentando a transparência e confiança nos resultados. Sem métricas de desempenho bem definidas, torna-se inviável determinar se o modelo agrega valor clínico ou se suas decisões são meramente aleatórias. Em cenários como o diagnóstico de doenças raras, nos quais há forte desbalanceamento entre as categorias (doente e não doente), a simples acurácia global pode ser insuficiente, reforçando a

necessidade de uma avaliação multidimensional do desempenho. Assim, tais métricas ajudam a evitar interpretações equivocadas e reduzem o risco de adoção de modelos que apresentem bom desempenho aparente, mas baixa utilidade clínica. Após a etapa de desenvolvimento do algoritmo, elaborou-se uma plataforma para utilização em *desktops* (versão web) e *smartphones*, a qual foi disponibilizada gratuitamente nas lojas virtuais de aplicativos do celular.

É fundamental pontuar que, apesar da alta *performance* e da disponibilidade da plataforma, o modelo foi treinado com uma amostra pequena (o que já é previsto para doenças raras em geral), portanto é adequado ampliar a capacidade de generalização do modelo, sobretudo em um país de dimensões continentais. Compreendemos que estamos em um momento histórico inédito e que a divulgação para uma ampla utilização do sistema no país, alimentando o algoritmo com novos dados das diferentes localidades do país, contribuirá significativamente para representatividade e diversidade populacional.

Por fim, o suporte que a IA pode oferecer ao médico alergologista e imunologista e o espaço que esta tecnologia vem ocupando é tão significativo que, em 2022, o Relatório de Grupo de Trabalho do Comitê de Informática em Saúde, Tecnologia e Educação da Academia Americana de Asma, Alergia e Imunologia⁶ recomenda ao especialista se envolver com desenvolvimento, validação e implementação da IA na especialidade. Neste sentido, TAMIS-IA é uma ferramenta criada por imunologistas pediátricos e cientistas da computação, cuja etapa de desenvolvimento foi bem-sucedida. Atuando como uma sentinela digital ao integrar dados clínicos complexos, conhecimento especializado e técnicas analíticas avançadas, TAMIS-IA demonstra potencial para reduzir atrasos diagnósticos, apoiar a tomada de decisão médica e promover intervenções mais precoces e assertivas. A experiência relatada evidencia a importância de iniciativas pioneiras que abram caminho para soluções escaláveis, éticas e clinicamente relevantes no enfrentamento das doenças raras.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os colaboradores que participaram da construção do aplicativo: alunos, residentes, médicos, professores e cientistas da computação.

Referências

1. Martinson AK, Chin AT, Butte MJ, Rider NL. Artificial Intelligence and Machine Learning for Inborn Errors of Immunity: Current State and Future Promise. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Oct;12(10):2695-704. doi: 10.1016/j.jaip.2024.08.012.
2. Taietti I, Votto M, Colaneri M, Passerini M, Leoni J, Marseglia GL, et al. Application of Artificial Intelligence in Inborn Errors of Immunity Identification and Management: Past, Present, and Future-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2025 Aug 23;14(17):5958. doi: 10.3390/jcm14175958.
3. Rivière JG, Soler-Palacín P, Peng XP, Butte MJ. Artificial intelligence applications in immunodeficiencies: current state and future challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(4):878-89. doi:10.1016/j.jaci.2025.06.015.
4. Soler-Palacín P, Rivière JG, Burns SO, Rider NL. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence. *Front Immunol.* 2025;16:1593897. doi:10.3389/fimmu.2025.1593897.
5. Takao MMV, Carvalho LSF, Silva PGP, Pereira MM, Viana AC, da Silva MTN, et al. Artificial Intelligence in Allergy and Immunology: Comparing Risk Prediction Models to Help Screen Inborn Errors of Immunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(11):1226-30. doi: 10.1159/000526204.
6. Khoury P, Srinivasan R, Kakumanu S, Ochoa S, Keswani A, Sparks R, et al. A framework for augmented intelligence in allergy and immunology practice and research: a work group report of the AAAAI Health Informatics, Technology, and Education Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1178-88. doi:10.1016/j.jaip.2022.08.041.

Relatos de casos em Alergia e Imunologia: relevância e estruturação

Case reports in Allergy and Immunology: relevance and structure

Ekaterini Simões Goudouris¹

RESUMO

Os relatos de caso, embora estejam na base da pirâmide de evidências científicas, constituem um formato clássico da literatura médica, fundamentais para o avanço do conhecimento e para a educação em saúde. Este artigo revisa a importância e as limitações dos relatos de caso, apresenta diretrizes de estruturação e propõe recomendações práticas para a especialidade de Alergia e Imunologia. Trata-se de uma revisão narrativa apoiada em ferramentas de inteligência artificial e com curadoria humana. Embora apresente limitações metodológicas e haja um viés de publicação de dados positivos, os relatos de casos são vitais para a educação médica, tanto no processo de formação quanto na educação continuada. São importantes também na farmacovigilância, no estudo de condições raras, na descoberta de novas doenças e de novos tratamentos, bem como na geração de hipóteses a serem testadas por meio de métodos de estudo mais rigorosos. A inconsistência na qualidade levou ao desenvolvimento das diretrizes CARE, em 2013, cujo uso é crucial para garantir a precisão, a completude e a transparência dos relatos de casos. Na Alergia e na Imunologia, os relatos são essenciais para descrever erros inatos da imunidade, novos alérgenos e desfechos da imunoterapia, entre outros. Quando conduzidos e relatados com rigor metodológico, seguindo diretrizes estruturadas, os relatos de caso em Alergia e Imunologia mantêm elevado valor científico e educacional, sendo uma fonte indispensável de inovação e aprimoramento da prática clínica.

Descritores: Relatos de casos, guia, metodologia, alergia e imunologia, síndromes de imunodeficiências.

ABSTRACT

Although they are at the bottom of the scientific evidence hierarchy, case reports remain a classic format in medical literature and play a key role in advancing knowledge and health education. This article reviews the importance and limitations of case reports, presents guidelines for their structure, and proposes practical recommendations for the specialty of allergy and immunology. This is a narrative review developed with the support of artificial intelligence tools and human curation. Although they have methodological limitations and are subject to publication bias toward positive data, case reports are vital for medical education, both during training and in continuing education. They also play a crucial role in pharmacovigilance, the study of rare conditions, the discovery of new diseases and treatments, and the generation of hypotheses to be tested using more rigorous study methods. Inconsistent reporting quality led to the development of the CARE guidelines in 2013, which are fundamental for ensuring the accuracy, completeness, and transparency of case reports. In allergy and immunology, case reports are essential for describing inborn errors of immunity, novel allergens, and immunotherapy outcomes, among others. When conducted and reported with methodological rigor and adherence to structured guidelines, case reports in allergy and immunology have high scientific and educational value, serving as an indispensable source of innovation and improvement in clinical practice.

Keywords: Case reports, guideline, methods, allergy and immunology, inborn errors of immunity.

Introdução

Relatos de casos constituem um formato clássico da literatura médica, com papel histórico na descoberta de novas doenças, de eventos adversos e de mecanismos fisiopatológicos¹. Embora posicionados

na base da pirâmide hierárquica da medicina baseada em evidências, continuam a ser uma estratégia fundamental para o avanço do conhecimento médico².

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 27/11/2025, aceito em: 11/12/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):382-90.

Frequentemente ofuscado pelo poder estatístico dos grandes ensaios clínicos randomizados e controlados e das metanálises, o estudo de caso ou de casos é, por vezes, erroneamente classificado como “evidência anedótica” ou de menor valor científico. No entanto, essa é uma visão reducionista que ignora a natureza e o histórico das descobertas na medicina.

No entanto, a ausência de padronização metodológica pode comprometer a utilidade e a reprodutibilidade. A qualidade inconsistente e a falta de transparência de relatos publicados em revistas científicas, levaram ao desenvolvimento de diretrizes para os relatos, como a declaração CARE (CAse REport) de 2013, que estabelece um padrão de completude e rigor metodológico³.

O número de revistas que publicam relatos de casos vem aumentando e, atualmente, supera 200 periódicos indexados⁴. Uma demonstração da crescente valorização deste tipo de estudo foi a publicação de uma proposta de passos para conduzir uma revisão sistemática de relatos de casos⁵.

Este artigo tem como objetivo revisar a importância e as limitações dos relatos de caso na área da saúde, apresentar as diretrizes reconhecidas para sua estruturação e propor recomendações práticas para autores, visando promover o seu uso criterioso e metodológico em Alergia e Imunologia.

Métodos

O presente artigo constitui uma revisão narrativa apoiada em ferramentas de IA.

A autora utilizou ferramentas de Inteligência Artificial (IA) (OpenEvidence, Undermind, Consensus, AnswerThis e SciSpace) para a recuperação de publicações sobre diretrizes metodológicas e sobre as evidências do impacto educacional e científico dos relatos de caso. A pesquisa bibliográfica por meio de ferramentas de IA não se baseia em palavras e termos booleanos, e sim em perguntas. A autora usou a seguinte pergunta: “Como elaborar um relato de caso para publicações científicas e qual é a sua relevância?” As bases bibliográficas utilizadas por estas ferramentas de IA são PubMed e Semantic Scholar.

A síntese e a curadoria dos dados foram realizadas pela autora, com o auxílio de ferramentas de processamento de linguagem natural (NotebookLM), assegurando que a interpretação final e as recomendações práticas para a especialidade de alergia e imunologia refletissem a experiência clínica e o julgamento crítico humano.

Definições e histórico

Um relato de caso na área da saúde é uma narrativa detalhada que descreve, para fins profissionais, científicos ou educacionais, um problema vivenciado por um ou mais pacientes^{3,6}. Essencialmente, descreve uma ocorrência inesperada ou nova em um relatório detalhado dos achados, do curso clínico e do prognóstico de um ou mais pacientes.

Em sua maioria, são retrospectivos, mas podem ser desenhados prospectivamente, por exemplo, para avaliar a aplicação de uma nova abordagem diagnóstica ou terapêutica¹.

O relato de um caso clínico é parte integrante da literatura médica ao longo da história. O exemplo preservado mais antigo data de um papiro egípcio de 1600 a.C., que tratava do manejo de uma mandíbula deslocada. Desde as histórias de casos de Hipócrates (“Epidemias”, 400 a.C.) até os relatos de Galeno no século II d.C. e a vasta coleção do estudioso muçulmano Al-Razi (865-929 d.C.), os relatos de caso têm sido o principal meio de comunicação de observações clínicas¹. Sir William Osler, reconhecido como o pai da medicina moderna, valorizava e estimulava os médicos a anotar, registrar e publicar “o incomum”⁷.

Alguns episódios exemplificam como bons relatos de casos podem desencadear mudanças importantes na prática clínica. A associação entre o uso de talidomida para náuseas na gravidez e a focomelia foi inicialmente descrita em um relato de caso de 1962. Uma carta ao editor da *The Lancet*, em 1961, também foi crucial para expor a tragédia. Similarmente, o reconhecimento da eficácia do propranolol sistêmico em hemangiomas infantis baseou-se em uma série de casos publicada em periódico de alto impacto, o que catalisou estudos randomizados posteriores⁸.

Com o advento da medicina baseada em evidências, na segunda metade do século XX, os relatos de casos clínicos passaram a ocupar uma posição paradoxal na hierarquia das evidências^{2,9}. Embora situados no nível mais baixo de rigor metodológico, continuam a ser publicados regularmente em periódicos científicos de prestígio e mantêm relevância considerável para a prática clínica contemporânea⁹.

Relevância

Embora os ensaios clínicos randomizados (ECRs) e as revisões sistemáticas ocupem o topo da pirâmide de evidências, os relatos de caso desempenham um papel crucial e complementar no progresso da ciência e da educação nas áreas da saúde^{10,11}.

Deteção de novidades e geração de hipóteses

A principal vantagem dos relatos de caso é sua capacidade de identificar novidades. Eles são frequentemente o único meio de apresentar observações não controladas e incomuns sobre sintomas, achados clínicos, curso da doença, associações de doenças e efeitos das intervenções. Eles servem como a “primeira linha de evidência”, onde tudo começa^{1,12}.

A partir de um ou de vários relatos de caso, novas hipóteses podem ser formuladas e, a seguir, testadas por meio de métodos de pesquisa mais rigorosos. Um estudo com relatos publicados na *The Lancet* mostrou que, dentre 103 relatos, 24 foram seguidos por ensaios clínicos randomizados¹.

Farmacovigilância: identificação de efeitos adversos

Relatos de caso são indispensáveis para a vigilância de medicamentos, sendo uma fonte principal para a detecção de efeitos colaterais raros^{9,12}. Estimou-se que cerca de 40% de todos os efeitos colaterais são descobertos por meio de relatos de caso⁸.

A maioria das recentes retiradas de medicamentos do mercado, de agentes de redução de peso a anti-inflamatórios não esteroidais, foi motivada por relatos de caso.

Pesquisa em doenças raras

Para doenças raras, a realização de ECRs pode ser muito difícil devido ao número insuficiente de pacientes. Nesses cenários, relatos de caso e séries de casos tornam-se a principal fonte de evidência disponível para orientar a prática clínica e as pesquisas mais aprofundadas^{2,9}.

Educação médica

Relatos de caso constituem uma estratégia valiosa na educação médica^{11,13}. O aprendizado clínico baseia-se, em grande parte, em casos, e com múltiplas faces, como descrito a seguir.

- *Raciocínio diagnóstico*: casos bem relatados, que detalham a abordagem diagnóstica, os diagnósticos diferenciais e a conduta terapêutica, são imprescindíveis no processo de formação e de educação continuada. Além disso, o hábito de buscar um caso relatável fomenta uma observação “crítica e intencional”, que pode levar a

uma perspectiva diagnóstica mais ampla e clara, aprimorando as habilidades de reconhecimento de padrões¹⁴.

- *Desenvolvimento de habilidades*: para estudantes de medicina, residentes e *fellows*, escrever um relato de caso é frequentemente a primeira experiência na redação médica. O processo desenvolve habilidades de pensamento crítico, revisão de literatura e colaboração. Os relatos também podem contribuir para a compreensão do cuidado centrado no paciente quando incluem a perspectiva dele e a de seus cuidadores¹⁵.
- *Aprendizagem ativa*: relatos de caso oferecem uma oportunidade para jovens autores participarem da preparação de um manuscrito, aplicando os passos da medicina baseada em evidências: formular uma questão clínica, identificar a melhor evidência, avaliá-la criticamente e aplicá-la ao paciente^{1,16}.

Limitações e desafios

A utilidade científica de um caso é diretamente proporcional à sua qualidade metodológica e à clareza de sua descrição.

Relatos incompletos, que falham em descrever diagnósticos diferenciais excluídos (resultados negativos) ou carecem de dados objetivos sobre a intervenção, contribuem pouco para o avanço do conhecimento e enfrentam crescentes barreiras editoriais. Um erro frequente em manuscritos submetidos é a omissão de exames normais¹⁷.

Todavia, ainda que bem estruturados, os relatos de caso apresentam limitações metodológicas significativas em sua essência.

Viés de publicação e risco de superinterpretação

Há uma forte tendência dos periódicos a favorecer achados com desfechos positivos. Uma pesquisa mostrou que 90% dos relatos de caso e de séries de casos publicados relatavam sucesso, em comparação com 10% que relatavam falhas¹⁸.

Há também o risco de superinterpretação, ou seja, a tendência a generalizar quando não há justificativa para tanto¹². O apelo emocional de uma história pode levar o leitor a concluir prematuramente que há uma conexão causal⁹.

Impossibilidade de generalização e inferência causal

As principais limitações metodológicas dos relatos de caso são:

- *impossibilidade de generalização*: como os pacientes não são selecionados de amostras populacionais representativas, os achados não devem ser generalizados^{2,11};
- *impossibilidade de inferência causal*: a causalidade não pode ser inferida a partir de uma observação não controlada. Uma associação observada pode ser mera coincidência^{2,17};
- *ausência de denominador*: relatos de caso apresentam um numerador sem denominador, o que impede o cálculo de taxas epidemiológicas, como a incidência e a prevalência^{2,9,11}.

Impacto em fatores de citação e políticas editoriais

Relatos de caso são citados com menos frequência do que outros tipos de artigos de pesquisa, o que pode reduzir o fator de impacto de um periódico¹⁹. Essa realidade leva muitos editores a relutarem em publicá-los ou a removê-los por completo de seus periódicos. Em resposta, surgiram diversos periódicos de acesso aberto dedicados exclusivamente à publicação de relatos de caso.

Estudos que avaliaram a completude dos relatos de caso indicam que a adesão às diretrizes da CARE é inconsistente. Um estudo com 114 relatos de caso publicados em periódicos de alto impacto encontrou uma mediana geral de completude de 81%. A completude foi maior em periódicos que endossavam as diretrizes CARE do que naqueles que não as endossavam (77% vs. 65%)¹⁷.

Adicionalmente, relatos de caso podem gerar falsos alarmes. Um produto farmacêutico para enjoo matinal, composto por três medicamentos (diciclomina, doxilamina e piridoxina), foi retirado do mercado dos Estados Unidos da América (EUA) devido a relatos de casos que sugeriam malformações fetais, porém, avaliações cuidadosas posteriores não confirmaram o risco¹².

Relevância dos relatos de casos em Alergia e Imunologia

Exemplos de relatos relevantes para a especialidade incluem: (a) apresentação atípica de uma do-

ença alérgica conhecida, como dermatite atópica; (b) documentação de um novo alérgeno ou uma reação cruzada não previamente conhecida; (c) efeito adverso não previamente descrito de uma medicação amplamente utilizada na especialidade; (d) registro de raras reações de hipersensibilidade a medicamentos, imunobiológicos, vacinas ou imunoterapia; (e) desfechos clínicos de abordagens terapêuticas inovadoras; (f) fenótipo clínico ou genético distinto de um EII ou imunodeficiência secundária; (g) eficácia terapêutica inesperada de um medicamento de uso corrente em um contexto clínico diferente do habitual; (h) interação entre alergia e outra condição clínica que altera significativamente sua expressão clínica^{2,9,11,12,14}.

A farmacovigilância depende criticamente de relatos sentinela para identificar reações de hipersensibilidade raras ou paradoxais a imunoterapias, agentes biológicos e pequenas moléculas, muito antes que estudos de coorte possam detectá-las¹⁰.

A identificação de novos EII inicia-se invariavelmente com a descrição minuciosa de um único paciente ou de uma família, cuja investigação molecular desvenda novas vias de sinalização celular². Além disso, novos fenótipos de EII e de imunodeficiências secundárias são descritos, bem como a abordagem diagnóstica e terapêutica de casos raros.

Estrutura recomendada baseada nas diretrizes CARE

Para enfrentar a inconsistência na qualidade e a falta de rigor nos relatos de caso, um grupo de especialistas desenvolveu as diretrizes CARE (CAsE REport) em 2013. Estas diretrizes foram criadas por um grupo internacional de especialistas, por meio de um processo de consenso, para fornecer um *framework* que atenda às necessidades de precisão, completude e transparência nos relatos de caso publicados^{3,20}. Posteriormente, elas foram endossadas pela Rede EQUATOR e por múltiplos periódicos médicos, incluindo revistas de impacto na área de Alergia e Imunologia, visando melhorar a confiabilidade e o valor da pesquisa em saúde.

Componentes estruturais essenciais^{3,21}

Página de título

O título deve ser descritivo e sucinto, focando no fenômeno de maior interesse clínico (sintoma, achado

diagnóstico, diagnóstico específico e/ou diferenciais, intervenção, desfecho). Deve evitar denominações genéricas que podem dificultar a recuperação adequada em bases de dados. Deve também incluir a expressão “relato de caso”.

Resumo

O resumo deve conter 150-250 palavras, estruturado em subseções ou não, conforme as regras do periódico-alvo. Não deve incluir referências bibliográficas nem abreviaturas não padronizadas.

Contexto ou introdução: informações básicas da literatura sobre o tema em questão, com justificativa pela qual o caso particular merece relato, enfatizando sua novidade ou raridade relativa.

Apresentação do caso: descrição concisa do cenário clínico, incluindo dados demográficos essenciais, quadro clínico e laboratorial, diagnóstico, intervenção e desfecho.

Conclusões: síntese das lições aprendidas e implicações para a prática clínica ou para a pesquisa futura.

Palavras-chave: incluir entre duas e cinco palavras que identifiquem diagnósticos e intervenções, bem como o termo “relatos de casos” (“case reports”). Deve-se sempre consultar as listas de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e de Medical Subject Headings (MeSH).

Introdução

Esta seção contextualiza o relato em relação ao conhecimento existente. Deve incluir: (a) uma breve visão geral do problema que o caso aborda; (b) citações relevantes de literatura que estabeleçam o estado atual do conhecimento; (c) uma explicação de por que o caso merece ser relatado. A introdução frequentemente termina com uma única frase que descreve o paciente e sua principal condição.

Em Alergia e Imunologia, a introdução deve fundamentar claramente a raridade ou a natureza educacional do caso: trata-se de uma apresentação atípica de doença conhecida? Trata-se de um alérgeno previamente não documentado? Um efeito adverso não relatado anteriormente com intervenção terapêutica tradicional ou nova na especialidade? Um novo EII ou uma nova mutação em um gene já conhecido? Um fenótipo atípico de um EII conhecido?

Apresentação do caso

Esta é a seção mais importante do relato e abrange a maior parte do conteúdo. Deve descrever sistematicamente o episódio clínico seguindo cronologia que reflita o encontro clínico real e a forma como os dados foram obtidos, conforme descrição a seguir.

Informações demográficas relevantes: idade, sexo, procedência geográfica, ocupação, quando relevante, e antecedentes familiares significativos. Sexo e raça devem ser explicitados quando pertinentes ao tema a ser discutido.

História clínica: apresentação inicial, sintomas principais e associados, duração dos sintomas antes do atendimento, fatores precipitantes reconhecidos.

História médica pregressa: doenças alérgicas prévias, outras condições médicas relevantes, medicações em uso, alergias medicamentosas ou alimentares previamente documentadas.

Exame físico: achados pertinentes ao caso, quantificados quando possível. Deve-se documentar não apenas anormalidades, mas também achados negativos clinicamente pertinentes.

Investigação diagnóstica: exames laboratoriais e de imagem, incluindo métodos, quando cabível. Incluir uma sequência lógica de testes, com resultados específicos. Para casos de alergia: resultados de testes cutâneos (*prick test*, intradérmico), dosagem de IgEs específicas, testes de ativação de basófilos e de provocação, quando realizados. Para EII: contagem de linfócitos T e B, dosagem de imunoglobulinas, testes de função específicos, sequenciamento genético. Todos os valores devem ser quantificados e comparados a valores de referência apropriados.

Diagnóstico diferencial: deve constituir uma narrativa explicativa sobre por que hipóteses alternativas foram consideradas e, posteriormente, descartadas, e não uma simples listagem de diagnósticos possíveis.

Conduta instituída: abordagem terapêutica implementada, incluindo estratégias não medicamentosas, bem como o esquema posológico e o tempo de uso dos medicamentos. Se houver mudanças, explicá-las.

Evolução e seguimento: forma como o paciente foi monitorado e evolução clínica e laboratorial. Eventos adversos ou não esperados, bem como a adesão e a tolerância ao tratamento, também devem ser descritos. Quando disponíveis, incluir ferramentas para graduar a gravidade, voltadas ao médico.

A perspectiva do paciente e/ou de seus cuidadores deve ser descrita por meio de ferramentas para graduar experiências e desfechos centrados no paciente (*Patient-Reported Experience Measures* – PREMs, *Patient-Reported Outcome Measures* – PROMs), sempre que disponíveis.

Cronograma visual: recomenda-se uma tabela ou uma figura que apresente a sequência temporal dos principais eventos clínicos, facilitando a compreensão integrada do caso.

Discussão

A discussão amplia o significado clínico do caso em relação ao conhecimento estabelecido. Deve ser composta dos elementos descritos a seguir.

Resumo da apresentação: recapitulação breve dos aspectos mais relevantes do caso.

Revisão da literatura relevante: discussão de relatos anteriores de apresentações similares, comparação com as características documentadas da condição, identificando convergências e divergências. Deve-se evitar a reprodução extensa da literatura e focar em uma síntese crítica que explique por que o caso relatado traz novo conhecimento.

Discussão de mecanismos: quando apropriado, abordagem dos possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes, particularmente se o caso sugere novos *insights* sobre mecanismos já conhecidos.

Implicações para a prática clínica: explicação clara de como os achados do caso podem modificar a conduta diagnóstica ou terapêutica tradicionais, ou quais questões futuras o caso suscita.

Limitações: reconhecimento honesto das limitações do relato individual na geração de evidências generalizáveis.

Conclusões

Síntese breve dos pontos-chave abordados, reafirmando a relevância do caso para a comunidade científica.

Consentimento informado e aspectos éticos

Elemento essencial frequentemente não adequadamente apresentado ou enfatizado. Deve-se obter consentimento informado por escrito do paciente (ou do responsável legal, no caso de menores) antes da submissão. Este consentimento deve ser específico para a publicação. A anonimização completa

do paciente é obrigatória, evitando: nomes, iniciais, números de registro médico, datas exatas de atendimento ou de nascimento (usar apenas idade ou mês/ano, quando necessário). Fotografias devem ser cuidadosamente editadas para não revelar identidade; idealmente, não devem incluir a face do paciente.

Referências bibliográficas

Não existe um número ideal, mas as referências devem ser suficientes para fundamentar adequadamente a discussão. Frequentemente, 15 a 25 referências são apropriadas para relatos de complexidade moderada. Devem priorizar-se as fontes primárias e as publicações em periódicos revisados por pares de reputação estabelecida. A formatação deve seguir estritamente as normas do periódico-alvo.

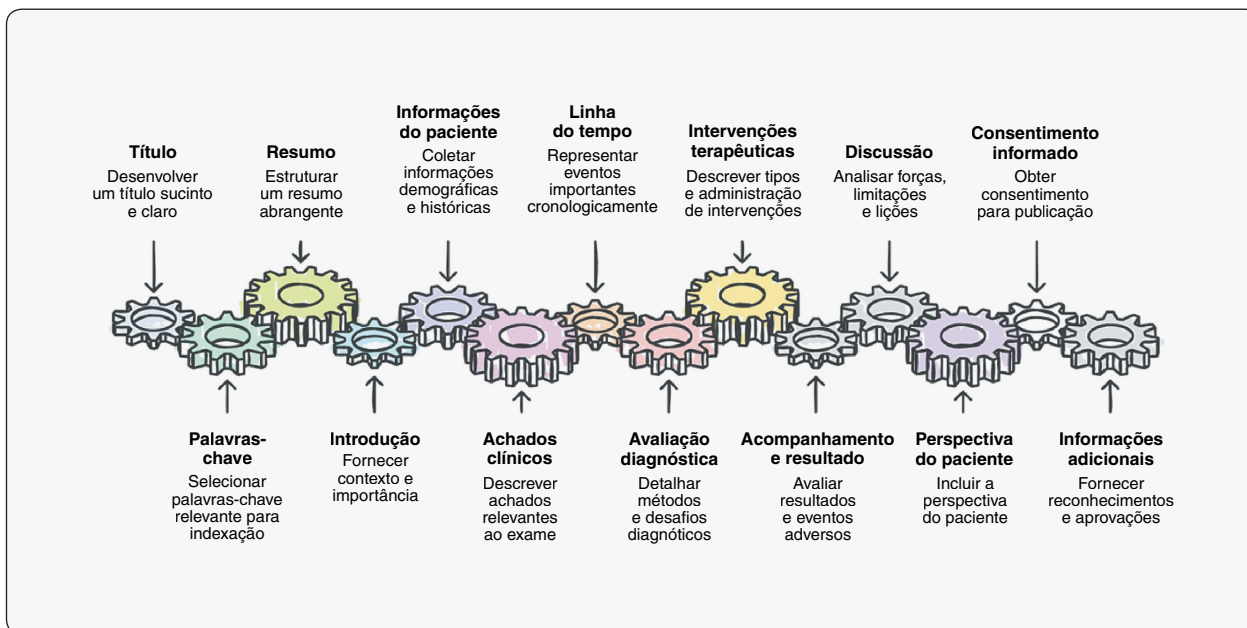
Declarações obrigatórias

Periódicos costumam exigir uma seção de “declarações”, incluindo: aprovação pela comissão de ética (quando aplicável), consentimento informado (obrigatório), disponibilidade de dados, conflitos de interesse, fontes de financiamento e contribuições de cada autor. A Figura 1 apresenta um resumo do *checklist* CARE.

Particularidades para relatos em Alergia e Imunologia

Periódicos especializados em Alergia e Imunologia estabelecem critérios específicos para aceitabilidade de relatos de casos. Estas regras devem ser analisadas sempre, antes da submissão. Em geral, demandam que os relatos contribuam substancialmente para o conhecimento médico e apresentem valor educacional claro, ou que destaquem a necessidade de mudança nas abordagens diagnósticas ou prognósticas.

Alguns pontos merecem especial atenção para que não sejam omitidos: a inclusão de dados imunológicos detalhados (IgE total e específica, testes cutâneos e biomarcadores; a apresentação cronológica da exposição, dos sintomas e da intervenção (*timeline*) é particularmente relevante na descrição de alergia alimentar ou medicamentosa; a descrição de resposta à imunoterapia, aos imunossuppressores ou aos biológicos nas diversas condições clínicas da especialidade; considerações éticas e consentimento especial para condições raras, como os EII.

**Figura 1**

Resumo infográfico das etapas na redação de um relato de caso. Elaborado pela autora com a ferramenta Napkin a partir do CARE guidelines

Recomendações práticas para autores

- Utilizar o *checklist* CARE como guia – uma aplicação *online* gratuita, disponível em <https://care-writer.com/>, auxilia autores na organização sistemática de informações em consonância com as diretrizes CARE, facilitando a conformidade com padrões internacionais de relato.
- Evitar linguagem especulativa.
- Anexar dados complementares, imagens de alta qualidade e exames laboratoriais.
- Garantir a anonimização e obter o consentimento explícito.
- Para fortalecer a qualidade, inserir uma linha do tempo visual, medidas objetivas, um repositório de materiais suplementares (protocolos, escalas, cronologias) e a perspectiva do paciente.
- Antes da submissão, o manuscrito deve sofrer rigorosa autoavaliação quanto a:
 - clareza*: o leitor compreende facilmente a sequência clínica?;
 - completude*: todos os dados clínicos relevantes foram incluídos?;
 - novidade*: o que este caso acrescenta ao conhecimento existente?;

honestidade: as limitações foram adequadamente reconhecidas?;

anonimização: a identidade do paciente está completamente protegida?

- Não desanime com rejeições; aproveite o *feedback* dos revisores para melhorar seu texto e considere submetê-lo a outros periódicos.

A adesão ao CARE é particularmente baixa nos itens que visam aumentar a transparência e a perspectiva do paciente¹⁷. São, portanto, itens para os quais a atenção deve ser priorizada.

Nas Figuras 2 e 3, apresentamos itens aos quais se deve estar especialmente atento, tanto a fazer quanto a não fazer⁴.

Conclusão

Apesar de sua posição inferior na hierarquia das evidências, os relatos de caso continuam a ser uma fonte indispensável de informação, descoberta e educação na área da saúde. Eles oferecem uma perspectiva narrativa que complementa os dados quantitativos, enriquecendo a base de evidências e aprimorando o cuidado aos pacientes.

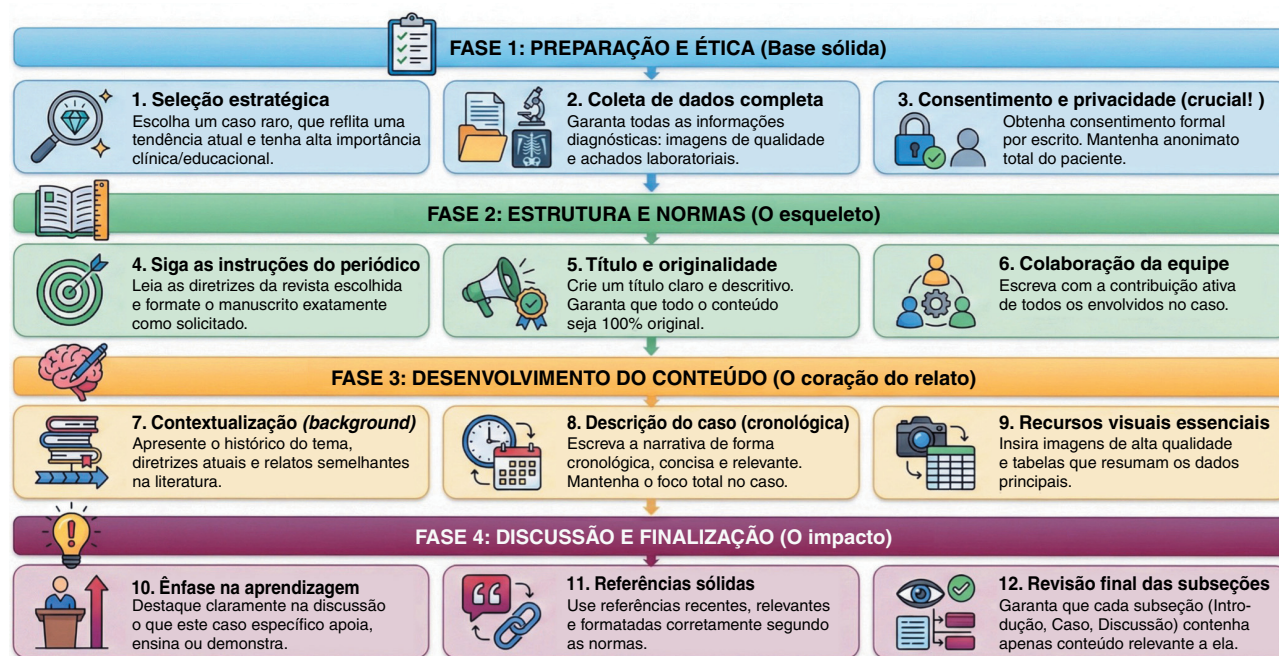


Figura 2

Dicas sobre o que se deve fazer. Elaborado pela autora utilizando a ferramenta de construção de infográficos do NotebookLM, a partir de informações de Parums DV⁴

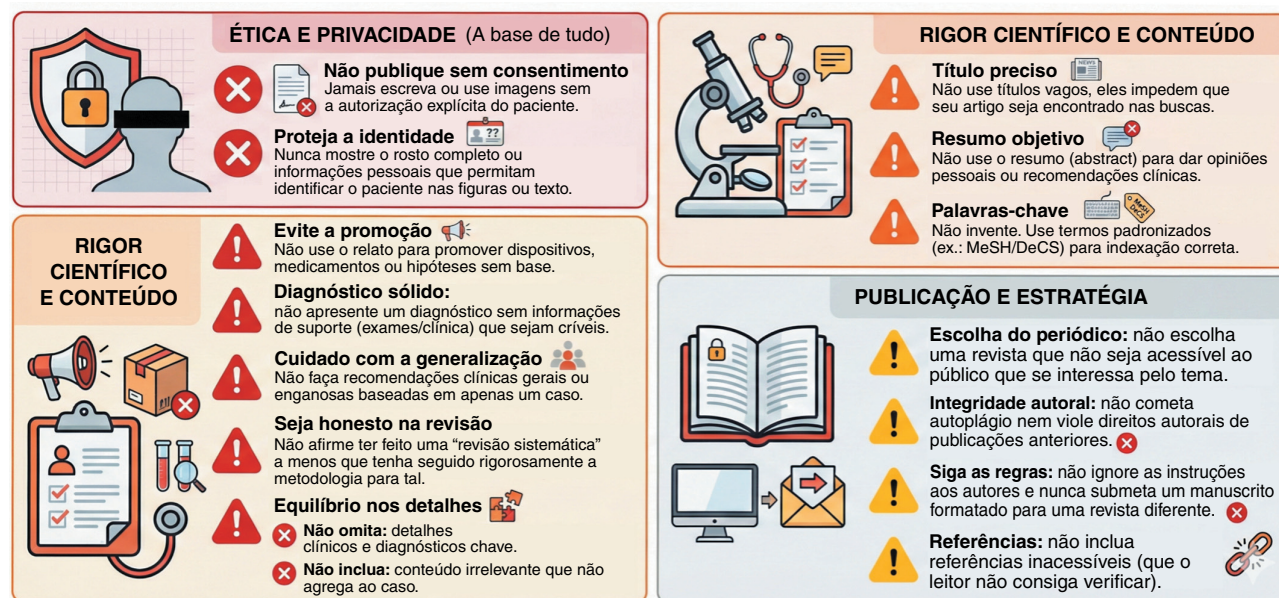


Figura 3

Dicas sobre o que não se deve fazer. Elaborado pela autora utilizando a ferramenta de construção de infográficos do NotebookLM, a partir de informações de Parums DV⁴

A adoção de diretrizes de relato, como as CARE guidelines, é crucial para maximizar seu valor, garantindo que essas observações clínicas sejam apresentadas com o rigor, a transparência e a completude necessários. Ao reconhecer tanto seus mé-

ritos quanto suas limitações, a comunidade médica deve continuar a utilizar os relatos de caso de forma eficaz para impulsionar o conhecimento e a prática clínica em Alergia e Imunologia.

Referências

1. Alsaywid BS, Abdulhaq NM. Guideline on writing a case report. *Urol Ann*. 2019;11(2):126-31.
2. Carey JC. The importance of case reports in advancing scientific knowledge of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:77-86.
3. Cagnier JJ, Kienle G, Altman D, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Journal of Medical Case Reports*. 2013;7:223-8.
4. Parums DV. Editorial: The Increasing Relevance of Case Reports in Medical Education and Clinical Practice - and How to Write Them. *Am J Case Rep*. 2023;24:e942670.
5. Taha MJJ, Abuawwad MT. Integrating case reports into systematic reviews: methodological strategies and challenges. *Syst Rev*. 2025;14(1):208-17.
6. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60-3.
7. Caban-Martinez AJ, Beltran WF. Advancing medicine one research note at a time: the educational value in clinical case reports. *BMC Res Notes*. 2012;5:293-5.
8. Thoumazet F, Léauté-Labrèze C, Colin J, Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):370-4. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300047.
9. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*. 2014;7:264-70.
10. Vandembroucke JP. In defense of case reports and case series. *Annals of internal medicine*. 2001;134(4):330-4.
11. Suvvari TK. Are case reports valuable? Exploring their role in evidence based medicine and patient care. *World J Clin Cases*. 2024;12(24):5452-5.
12. Albrecht J, Werth VP, Bigby M. The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):412-8.
13. Sayre JW, Toklu HZ, Ye F, Mazza J, Yale S. Case Reports, Case Series - From Clinical Practice to Evidence-Based Medicine in Graduate Medical Education. *Cureus*. 2017;9(8):e1546.
14. Carleton HA, Webb ML. The case report in context. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):93-6.
15. Packer CD, Katz RB, Iacopetti CL, Krimmel JD, Singh MK. A Case Suspended in Time: The Educational Value of Case Reports. *Acad Med*. 2017;92(2):152-6.
16. Florek AG, Dellavalle RP. Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *J Med Case Rep*. 2016;10:86-8.
17. Calvache JA, Vera-Montoya M, Ordonez D, Hernandez AV, Altman D, Moher D. Completeness of reporting of case reports in high-impact medical journals. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(4):e13215.
18. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1227-32.
19. Neely JG, Karni RJ, Nussenbaum B, Paniello RC, Fraley PL, Wang EW, et al. Practical guide to understanding the value of case reports. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(3):261-4.
20. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-35.
21. CARE Guidelines. CARE Checklist online. Disponível em: <https://www.care-statement.org/checklist>. Acessado em: 30/11/2025.

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

Correspondência:
Ekaterini Simões Goudouris
E-mail: egoudouris@gmail.com

Imunoterapia no Transtorno do Espectro Autista: uma visão crítica de especialistas em Imunologia Clínica

Immunotherapy in Autism Spectrum Disorder: a critical view from Clinical Immunology experts

Ekaterini Simões Goudouris¹, Carolina Sanchez Aranda², Adriana Azoubel Antunes³, Alex Isidório Prado⁴, Ana Carla Augusto Moura Falcão³, Antonio Condino-Neto⁵, Carolina Cardoso de Mello Prando⁶, Cristina Maria Kokron⁴, Fabíola Scancetti Tavares⁷, Fernanda Pinto-Mariz¹, Gesmar Rodrigues Silva-Segundo⁸, Helena Fleck Velasco⁹, Irma Cecilia Douglas Paes Barreto¹⁰, Luciana Araújo Oliveira Cunha¹¹, Maria Luiza Oliva Alonso¹², Mariana de Gouveia Pereira Pimentel², Mayra de Barros Dorna¹³, Regina Sumiko Watanabe Di-Gesu¹⁴

RESUMO

Pesquisas têm sugerido que a disfunção imune possa desempenhar um papel central no desenvolvimento, ao menos em um subgrupo de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Diversos tratamentos têm sido propostos com base nessas pesquisas. Nosso objetivo foi analisar criticamente as evidências sobre intervenções baseadas no sistema imune propostas para o tratamento do TEA. Foi realizada uma revisão de escopo assistida por inteligência artificial, utilizando cinco ferramentas diferentes, submetida posteriormente à leitura crítica por especialistas do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (*human-in-the-loop*). Uma estratégia inovadora que conta com o rigor acadêmico necessário. Diversas abordagens foram revisadas, incluindo imunoglobulina intravenosa, IL-2 em baixa dose, terapias celulares e modulação do microbioma. Embora relatos de casos e estudos abertos sugiram benefícios comportamentais, os poucos ensaios clínicos randomizados disponíveis apresentaram resultados

ABSTRACT

Research suggests that immune dysfunction may play a central role in the development of autism spectrum disorder (ASD), at least in a subset of individuals. Several treatments have been proposed based on these findings. Our objective was to critically analyze the evidence regarding immune system-based interventions proposed for the treatment of ASD. An artificial intelligence-assisted scoping review was conducted using five different tools, followed by a critical review by experts from the Scientific Department of Inborn Errors of Immunity of the Brazilian Association of Allergy and Immunology, using a human-in-the-loop approach, a strategy that combines innovation with the required academic rigor. Several approaches were reviewed, including intravenous immunoglobulin, low-dose IL-2, cell therapies, and microbiome modulation. Although case reports and open-label trials suggest potential behavioral benefits, the few randomized clinical trials available have yielded mixed and inconclusive results. Most studies identified have significant methodological

1. UFRJ, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. UNIFESP, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
3. UFPE, Centro de Ciências Médicas - Recife, PE, Brasil.
4. FMUSP, HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
5. USP, ICB - São Paulo, SP, Brasil.
6. Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Medicina Translacional - Curitiba, PR, Brasil.
7. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
8. UFU, Departamento de Pediatria - Uberlândia, MG, Brasil.
9. Hospital Moinhos de Vento, Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.
10. Centro Universitário do Estado do Pará, Alergia e Imunologia Pediátrica - Belém, PA, Brasil.
11. HCUFG, Serviço de Alergia e Imunologia - Belo Horizonte, MG, Brasil.
12. HUCFF- UFRJ, Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
13. IC-FMUSP, Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
14. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Serviço de Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.

Submetido em: 27/11/2025, aceito em: 11/12/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):391-9.

mistos e inconclusivos. A grande maioria das publicações identificadas apresenta limitações metodológicas importantes, como amostras pequenas, prioritariamente de população pediátrica, acompanhamento de curto prazo, sem especificação de critérios diagnósticos e de estratificação da gravidade do TEA, e falta de padronização de desfechos clínicos. As imunoterapias para TEA são consideradas experimentais e não recomendadas para uso rotineiro, devendo limitar-se a ensaios clínicos aprovados por comitês de ética em pesquisa. O futuro do tratamento do TEA, baseado em intervenções que envolvem o sistema imune, depende da medicina de precisão e da validação de biomarcadores preditivos. Atualmente, as intervenções comportamentais e educacionais permanecem como o padrão-ouro de cuidado.

Descritores: Relatos de casos, guia, metodologia como assunto, alergia e imunologia, síndromes de imunodeficiência.

limitations, including small sample sizes, predominantly pediatric populations, short follow-up periods, lack of specification in diagnostic criteria or stratification of ASD severity, and lack of standardization of clinical outcomes. Immunotherapies for ASD should be considered experimental and are not recommended for routine use—their application should be restricted to clinical trials approved by research ethics committees. The future of immune-based interventions for ASD treatment depends on precision medicine and the validation of predictive biomarkers. Currently, behavioral and educational interventions remain the gold standard of care.

Keywords: Case reports, guideline, methods, allergy and immunology, immunologic deficiency syndromes.

Introdução

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é complexa e envolve a interação entre predisposição genética e fatores ambientais. Pesquisas têm sugerido que a disfunção imune possa desempenhar um papel central nessa interação, tanto no desenvolvimento pré-natal quanto no pós-natal, ao menos em um subgrupo de indivíduos com TEA.

O ambiente imune intrauterino poderia influenciar profundamente o neurodesenvolvimento fetal, aumentando o risco de TEA. Estudos sobre alterações imunológicas pré-natais identificaram como possivelmente envolvidos os mecanismos relacionados abaixo.

- Ativação imune materna (AIM): o modelo AIM postula que infecções maternas durante a gestação (ex.: rubéola, influenza) poderiam aumentar o risco de TEA no feto. O mecanismo central não é o patógeno em si, e sim a resposta inflamatória materna. Estudos em animais demonstraram que a ativação imune por agentes como o poli (I:C) pode induzir fenótipos semelhantes ao autismo na prole, incluindo déficits sociais e comportamentos repetitivos^{1,2}.
- Papel das citocinas maternas: citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-17a (IL-17a), são mediadores-chave no modelo AIM. Níveis elevados dessas citocinas na mãe podem atravessar a barreira placentária e alterar processos críticos do desenvolvimento cerebral fetal, como a proliferação neuronal, a migração e a poda sináptica^{1,3}.

- Autoanticorpos maternos específicos do cérebro fetal: um subfenótipo distinto de TEA, descrito como “autismo associado a autoanticorpos maternos” (MAR-ASD), foi identificado em 20-23% dos casos. Mães de crianças com MAR-ASD apresentam autoanticorpos IgG circulantes que reagem a um conjunto específico de proteínas cruciais para o desenvolvimento do cérebro fetal (LDH, STIP1, CRMP1, etc.). A exposição passiva a esses autoanticorpos durante a gestação demonstrou causar alterações cerebrais e comportamentais em modelos animais¹.

Após o nascimento, alguns indivíduos com TEA podem apresentar um perfil de desregulação imune, tanto sistêmica quanto central. As principais alterações propostas no período pós-natal são descritas a seguir.

- Estado pró-inflamatório crônico: há evidências de um estado inflamatório crônico de baixo grau, com níveis periféricos e centrais elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ , e de quimiocinas como MCP-1, além da redução da citocina anti-inflamatória TGF- β ⁴⁻⁶.
- Desequilíbrio de células T: outro achado é o desequilíbrio entre as subpopulações de linfócitos T CD4+. Observou-se uma diminuição na proporção ou na função das células T reguladoras (Tregs), cruciais para a supressão de respostas imunes excessivas, e um aumento relativo de células T efetoras pró-inflamatórias, como as células Th1 e Th17^{7,8}.

- Disfunção de células imunes inatas: no sistema nervoso central, a microglia (as células imunes residentes do cérebro) é frequentemente observada em estado de atividade em tecidos cerebrais *post-mortem* de indivíduos com TEA. Perifericamente, as células *natural killer* (NK) podem apresentar atividade citolítica basal elevada, mas resposta diminuída à estimulação, indicando um estado de exaustão funcional¹.
- Eixo intestino-cérebro: a disbiose do microbioma intestinal é comum em indivíduos com TEA e frequentemente está associada a sintomas gastrointestinais. A alteração da microbiota poderia levar a um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo que metabólitos microbianos e moléculas inflamatórias (como o LPS) entrem na circulação sistêmica, promovendo inflamação de baixo grau e afetando a função cerebral^{3,9}.

Diversos tratamentos têm sido propostos com base nesses e em muitos outros estudos sobre alterações imunológicas em pessoas com diagnóstico de TEA.

Nosso objetivo foi apresentar sucintamente as principais intervenções terapêuticas baseadas no sistema imune (imunoterapia) propostas para o tratamento do TEA, bem como as evidências científicas disponíveis atualmente, seguidas de uma visão crítica dos membros do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Metodologia

O presente texto foi concebido como uma revisão crítica da literatura, conduzida por um grupo de trabalho especializado da ASBAI, associando uma revisão de escopo (*scoping review*) assistida por inteligência artificial (IA) à estratégia de “humano no comando” (*human-in-the-loop*). Ferramentas de IA foram usadas para acelerar e apoiar as etapas de busca, triagem, extração e síntese, mantendo o julgamento crítico humano como elemento central, constituindo uma metodologia inovadora que preserva o rigor científico necessário.

A estratégia de busca de referências, realizada em outubro de 2025, com o termo “*immunotherapy for autistic spectrum disorder*”, adotou uma abordagem multimodal assistida por IA. Foi aplicado um ecossistema de ferramentas de IA voltadas para a pesquisa acadêmica (AnswerThis, Consensus, OpenEvidence,

SciSpace e Undermind), permitindo uma varredura semântica abrangente nas bases de dados PubMed e Semantic Scholar, bem como nos diretórios de *preprints*.

As cinco ferramentas de IA utilizadas possuem funções complementares de descoberta e análise semântica: Undermind e AnswerThis foram utilizados para busca profunda (*deep search*) e identificação de artigos que poderiam escapar à indexação convencional; Consensus e OpenEvidence foram empregados para avaliar o consenso científico atual e extrair respostas baseadas em evidências diretas, com foco na redução de alucinações; e SciSpace foi usado para a extração estruturada de dados e análise comparativa das publicações identificadas.

Após a etapa de recuperação de publicações, foi aplicada uma triangulação de resultados, ou seja, as referências identificadas por uma ferramenta foram cruzadas com as identificadas pelas demais ferramentas.

Foram incluídos estudos com indivíduos de qualquer idade com diagnóstico de transtorno do espectro autista; que propunham intervenções imunológicas ou imunomoduladoras; em qualquer cenário clínico ou de pesquisa; publicados nos últimos 10 anos. Foram considerados elegíveis artigos originais (ensaios clínicos, estudos observacionais, séries de casos ou relatos de casos), revisões sistemáticas, revisões de escopo e diretrizes/trabalhos de consenso que abordassem imunoterapia em TEA. Foram excluídos editoriais, cartas sem dados primários, resumos de congresso sem texto completo, opiniões não fundamentadas em dados e estudos que focassem em outras formas de tratamento do TEA.

A seguir, o grupo de trabalho realizou a leitura crítica integral dos artigos selecionados, seguindo os preceitos consolidados da Medicina Baseada em Evidências. Os resultados apresentados, portanto, refletem as buscas realizadas por meio de ferramentas de IA e a interpretação crítica dos especialistas sobre os artigos identificados relacionados às principais modalidades de tratamento propostas.

Resultados

Abordagens terapêuticas imunomoduladoras: evidências e mecanismos

A possibilidade de uma base imune do TEA levou à investigação de várias terapias com o objetivo de modular ou suprimir a imunodesregulação.

Imunoglobulina Intravenosa (IVIG)

A IVIG é um produto derivado do plasma humano que contém uma ampla gama de anticorpos e possui efeitos imunorreguladores complexos, incluindo a neutralização de autoanticorpos, a modulação da função de citocinas e células imunes, e a inibição da ativação do complemento. As evidências clínicas encontradas estão descritas a seguir.

O estudo de série de casos de Connery e cols. (2018) avaliou 82 crianças com TEA para encefalopatia autoimune e tratou 31 com IVIG. A maioria dos pais (90%) relatou alguma melhora, com 71% observando avanços em dois ou mais sintomas¹⁰.

Houve melhoras estatisticamente significativas nas escalas de comportamento *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) e *Social Responsiveness Scale* (SRS). A resposta ao tratamento foi significativamente associada a biomarcadores específicos do painel Cunningham no líquido cefalorraquidiano (LCR), como os anticorpos antirreceptor de dopamina D2L e antitubulina. No entanto, estudos menores, randomizados e controlados por placebo, apresentaram resultados mistos ou não evidenciaram benefícios claros, o que destaca a importância da seleção de pacientes¹¹.

Em relação à segurança, efeitos adversos foram comuns (62% no estudo de Connery), geralmente leves e transitórios, como cefaleia, vômito e febre durante a infusão.

Terapia com Interleucina-2 de Baixa Dose (Ld-IL-2)

A Ld-IL-2 é uma terapia emergente que visa corrigir o desequilíbrio imune por meio da expansão seletiva da população de células Tregs, essenciais à manutenção da tolerância imunológica.

As evidências clínicas encontradas baseiam-se em um relato de caso publicado por Chen e cols. (2025), que tratou quatro crianças autistas com disfunção imune com Ld-IL-2. Foram observadas melhorias nas pontuações das escalas *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Aberrant Behavior Checklist* (ABC), *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) e *Krug's Autism Behavior Scale* (CABS). As melhorias comportamentais foram associadas a modulações imunes; três dos quatro pacientes apresentaram aumento na proporção de células Treg e redução das células T citotóxicas 1 (Tc1)⁷.

Evidências pré-clínicas, em modelo animal, foram apresentadas em um estudo de Li e cols. (2025) em

camundongos BTBR (um modelo animal de autismo) demonstrou que o tratamento com Ld-IL-2 melhorou significativamente os sintomas nucleares, incluindo comportamentos sociais e repetitivos. O mecanismo foi diretamente associado ao aumento das células Treg periféricas e centrais, à restauração do equilíbrio Th17/Treg e Tfh/Treg, e à diminuição da neuroinflamação (redução de citocinas pró-inflamatórias e estabilização da polarização microglial M1/M2). A depleção experimental de células Treg aboliu os efeitos terapêuticos do Ld-IL-2, confirmando seu papel central⁸.

Quanto à segurança, o tratamento foi considerado seguro e bem tolerado nos estudos disponíveis.

Terapias celulares (células-tronco)

As terapias celulares, utilizando sangue de cordão autólogo e alogênico, células-tronco mesenquimais (MSCs) e células mononucleares da medula óssea (BMMNCs), são investigadas por suas propriedades imunomoduladoras e neuroprotetoras. Acredita-se que essas células atuem por meio da secreção de fatores anti-inflamatórios (IL-10, TGF- β) e neurotróficos (BDNF, GDNF), modulando a resposta imune e favorecendo a reparação neural.

As evidências clínicas obtidas em metanálises de estudos, em sua maioria abertos, mostram melhoras em escalas como ABC e CARS. No entanto, a alta heterogeneidade entre os estudos constitui uma limitação importante¹²⁻¹⁴.

Um ensaio clínico randomizado de fase II mostrou que BMMNCs combinadas à intervenção educacional resultaram em maior redução da gravidade do TEA e em melhora das habilidades adaptativas, em comparação com a educação isolada, embora a falta de cegamento limite a confiança nos resultados¹⁵.

Em contraste, o ensaio de fase II da Duke University com sangue de cordão umbilical autólogo (NCT01638819), um dos mais rigorosos até hoje, não demonstrou benefício significativo no desfecho primário na coorte completa¹⁶.

A resposta clínica parece correlacionar-se com alterações em biomarcadores, como os perfis de citocinas no LCR.

O perfil de segurança em curto prazo mostrou-se aceitável, com eventos adversos comuns, como febre, hiperatividade e cefaleia. Riscos mais sérios, embora raros, incluem convulsões (especialmente em pacientes com risco pré-existente) e aloimuniza-

ção (desenvolvimento de anticorpos contra células alogênicas). A segurança em longo prazo é desconhecida e requer monitoramento contínuo.

Modulação do microbioma

Intervenções que visam o microbioma intestinal, como o transplante de microbiota fecal (TMF) e o uso de probióticos, buscam corrigir a disbiose e modular o eixo intestino-cérebro. A restauração de uma microbiota saudável pode reduzir a inflamação intestinal, melhorar a integridade da barreira intestinal, aumentar a produção de metabólitos benéficos, como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e, por fim, possivelmente modular a neuroinflamação.

Evidências clínicas sobre o TMF baseiam-se em metanálises de estudos abertos que relatam melhorias significativas nas pontuações ABC e CARS, bem como em sintomas gastrointestinais¹⁷⁻²⁰. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) estão atualmente em andamento (NCT04706611, NCT04014413) para confirmar esses achados.

Quanto aos probióticos, ECRs com *Lactobacillus reuteri* demonstraram melhorias significativas na função social em crianças com TEA. Acredita-se que o mecanismo envolva a modulação da via do nervo vago e a liberação de ocitocina. Os resultados de estudos com outros probióticos, prebióticos e simbióticos são mistos e inconclusivos³.

Probióticos são considerados muito seguros. O TMF, por outro lado, carrega riscos potenciais de transmissão de patógenos e efeitos metabólicos em longo prazo, exigindo triagem rigorosa e regulamentada de doadores.

Outros agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores

A Tabela 1 resume outras terapias com mecanismos anti-inflamatórios investigadas no TEA.

Outras estratégias propostas que ainda carecem de estudos clínicos amplos e de boa qualidade que apresentem dados de eficácia, efetividade e segurança em longo prazo são: dieta anti-inflamatória, ácido fólico, inibidores da JAK, resveratrol, palmitoiletanolamida, agmantina, inibidores de mTOR, vitamina D, modulação da via do triptofano, terapia com células CAR-T (receptor de antígeno quimérico).

Discussão

Uma visão crítica das evidências

Apesar do otimismo, o campo da imunoterapia para o TEA enfrenta desafios significativos que precisam ser abordados para que essas estratégias se traduzam em tratamentos clínicos eficazes e seguros. A crítica aos estudos sobre a imunoterapia para o TEA baseia-se em limitações metodológicas, cujos pontos principais a levantar estão relacionados a seguir.

- *Escassez de estudos robustos*: a literatura ainda está em sua fase inicial e é dominada por relatos de caso, séries de casos e estudos abertos (não cegos). Há uma carência de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (RCTs). No momento, não existem protocolos de ensaios clínicos randomizados registrados em bases de dados como ClinicalTrials.gov que avaliem o uso de interleucina-2 em baixa dose (LdIL-2) ou de imunoglobulina intravenosa (IVIG), especificamente em pacientes com TEA.
- *Tamanho amostral reduzido*: a maioria dos estudos, incluindo RCTs, apresenta tamanhos amostrais baixos (muitos com menos de 100 participantes), o que limita significativamente o poder estatístico para confirmar achados ou generalizar os resultados.
- *Resultados inconsistentes e viés*: embora estudos abertos frequentemente relatem ganhos comportamentais substanciais, quando são introduzidos controles e cegamento, os efeitos geralmente são menores, inconsistentes ou ausentes. Adicionalmente, resultados conflitantes entre estudos distintos sobre a mesma terapia são frequentes.
- *Seguimento por curto período*: o período de acompanhamento é frequentemente curto, com a mediana inferior a seis meses nos estudos, o que limita a avaliação da eficácia e da segurança em longo prazo. A durabilidade dos benefícios e os potenciais efeitos adversos em longo prazo permanecem, em grande parte, desconhecidos.
- *Ausência de critérios diagnósticos e de estratificação de gravidade do TEA*: a natureza altamente heterogênea, com etiologia multifatorial, ampla gama de manifestações clínicas e diferentes níveis de gravidade, constitui o maior desafio, pois dificulta a comparação entre os estudos, a identificação de alvos imunológicos específicos e a previsão da resposta ao tratamento.

Tabela 1

Algumas estratégias anti-inflamatórias investigadas em pessoas com transtorno do espectro autista

Terapia	Mecanismo principal	Resumo das evidências
Corticosteroides	Imunossupressão de amplo espectro	Relatos de caso e estudos abertos sugerem benefícios na linguagem e comportamento, especialmente em crianças < 5 anos com histórico de regressão e marcadores inflamatórios elevados
Celecoxibe	Inibidor da COX-2	Um ECR, duplo-cego, com 40 pacientes, melhora significativa na irritabilidade, retraimento social e comportamento estereotipado (adjuvante à risperidona)
Tioperamida (e outros)	Antagonista do receptor de histamina H3	O estudo dos H3R antagonistas está ligado à pesquisa mais ampla sobre a microglia e doenças neuroinflamatórias. Não há ECR com TEA
N-Acetilcisteína (NAC)	Derivado N-acetil sintético do aminoácido endógeno L-cisteína. Antioxidante, agente anti-inflamatório, pode modular vias como PI-3K/Akt/mTOR	Alguns ECR com pequeno número de pacientes investigaram a eficácia do tratamento (complementar) com NAC na melhoria dos sintomas centrais e associados em indivíduos com TEA
Ácidos Graxos Ômega-3	Imunorregulador e anti-inflamatório	As revisões sistemáticas e metanálises de ECR têm fornecido achados mistos ou inconclusivos sobre sua eficácia
Pioglitazona	Agonista do PPAR γ , medicamento antidiabético da classe das tiazolidinedionas	Um ECR, duplo-cego, com 44 pacientes, melhora significativa na hiperatividade, irritabilidade e letargia (adjuvante à risperidona)
Luteolina	Flavonoide natural com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias	Estudo aberto com 50 pacientes, benefício no funcionamento adaptativo (VABS) e no comportamento geral (ABC)
Suramina	Antagonismo de receptores purinérgicos, restauração mitocondrial	Um ECR de prova de conceito mostrou melhora na <i>Clinical Global Impression</i> (CGI-I) com uma dose de 10 mg/kg
Sulforafano	Ativação da via antioxidante Nrf2, anti-inflamatório	Um ECR mostrou melhora na escala ABC relatada por cuidadores e alterações em biomarcadores. Resultados mistos no desfecho primário
Minociclina	Antibiótico tetraciclínico com efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores (inibe a ativação da microglia)	ECRs produziram resultados mistos, sem benefícios consistentes nos sintomas nucleares do TEA
Rituximabe	Anticorpo monoclonal que deprime as células B CD20+	Usado com sucesso em um subgrupo muito específico de TEA associado à malabsorção hereditária de folato e autoanticorpos antineuronais
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal anti-IL-6R	O medicamento tem sido estudado em outras condições neuropsiquiátricas, como esquizofrenia e depressão. Não há ensaios clínicos controlados para a sua indicação no TEA

ECR: Ensaios Clínicos Randomizados, TEA: Transtorno do Espectro Autista, PPAR: Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma.

Fontes: referências 2, 3, 4, 5, 9, 21, 22 e 23.

- *Ausência de padronização de intervenções*: há grande variabilidade nos protocolos de tratamento (tipos de células, doses, vias de administração) e nas ferramentas de avaliação dos resultados, o que dificulta a comparação entre estudos e a realização de metanálises robustas.
- *Medidas de resultado/defeitos inconsistentes*: há heterogeneidade de medidas de desfecho (utilização variável de escalas como ABC, CARS, CGI, etc.) e disparidade nas ferramentas de avaliação psicológica, o que dificulta a comparação entre os achados de diferentes estudos.
- *Ausência de estratificação por biomarcadores*: a maioria dos ensaios clínicos incluiu populações heterogêneas, sem fenotipagem imunológica prévia. A ausência de biomarcadores validados para diagnóstico, estratificação, e previsão de resposta ao tratamento é um obstáculo importante.
- *Foco em subgrupos limitados*: os resultados podem ser aplicáveis apenas a um pequeno subgrupo de indivíduos com TEA.
- *Foco etário limitado*: quase todos os ensaios foram realizados em crianças e adolescentes, e os achados podem não ser aplicáveis a adultos com TEA.
- *Presença de fatores de confundimento*: o uso de medicamentos psiquiátricos e/ou tratamentos comportamentais concomitantes, permitido em vários estudos, pode ter influenciado os resultados, dificultando a atribuição do benefício à imunoterapia.
- *Eficácia em sintomas centrais nem sempre identificada*: muitas intervenções visam principalmente os sintomas associados ao TEA (como irritabilidade, hiperatividade ou letargia), demonstrando eficácia limitada nos sintomas centrais do TEA (como déficits na comunicação social ou comportamentos repetitivos).
- *Risco de eventos adversos*: as imunoterapias, especialmente as mais invasivas, apresentam riscos e efeitos adversos frequentes que devem ser considerados. Por exemplo, a imunoglobulina intravenosa (IVIG) apresentou efeitos adversos comuns, embora geralmente limitados ao período de infusão. Algumas terapias, como a administração intratecal de células mononucleares de medula óssea, envolvem riscos do procedimento e riscos neurológicos (como convulsões em

subgrupos com risco pré-existente), e o uso de produtos celulares alogênicos (de doadores) pode levar à aloimunização.

- *Falha de tradução pré-clínica*: muitos tratamentos que se mostraram promissores em modelos animais pré-clínicos não conseguiram traduzir esses benefícios para ensaios clínicos em humanos, o que destaca a necessidade de modelos animais mais preditivos e de uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes no TEA.

Implicações para a prática clínica

Com base nas evidências atuais, são propostas as diretrizes relacionadas a seguir.

- As imunoterapias para o TEA devem ser consideradas em fase experimental. Portanto, não devem ser recomendadas para uso rotineiro e devem ser conduzidas apenas no contexto de ensaios clínicos aprovados por comitês de ética.
- Uma avaliação imunológica abrangente deve ser considerada para pacientes com TEA que apresentam: regressão real do desenvolvimento (perda de habilidades linguísticas ou sociais) e não atraso no diagnóstico; infecções graves ou recorrentes; comorbidades autoimunes (pessoais ou familiares); ou convulsões refratárias ao tratamento padrão.
- É fundamental que as famílias recebam informações equilibradas sobre a condição experimental, os riscos conhecidos e desconhecidos, os custos e a falta de cobertura pelo SUS e pela saúde suplementar. Os médicos assistentes devem desencorajar a busca por tratamentos não regulamentados que prometem cura.
- As intervenções comportamentais e educacionais baseadas em evidências (ex.: ABA, fonoaudiologia, terapia ocupacional) devem permanecer como a base do tratamento para todos os indivíduos com TEA.

Visão de medicina de precisão e pesquisas futuras

O futuro do tratamento do TEA reside na medicina de precisão, abandonando a abordagem *one-size-fits-all*, em favor de terapias direcionadas a mecanismos fisiopatológicos específicos.

As prioridades de pesquisa no campo estão elencadas a seguir.

- Validação de biomarcadores: identificar e validar biomarcadores capazes de prever a resposta a tratamentos específicos (ex.: perfis de citocinas, autoanticorpos, assinaturas do microbioma).
- ECRs estratificados: conduzir ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em subgrupos clinicamente bem definidos de TEA e, de preferência, com base em biomarcadores.
- Registros de longo prazo: estabelecer registros obrigatórios para todos os participantes de ensaios de imunoterapia para monitorar a segurança e a durabilidade dos efeitos por um a cinco anos.
- Harmonização de desfechos: desenvolver e adotar um conjunto de desfechos centrais para ensaios clínicos em TEA, incluindo medidas objetivas, a fim de permitir a comparação e a síntese de dados.

É preciso salientar as limitações da metodologia adotada neste texto. O uso de IA nesse cenário é recente e passa por transformações quase diariamente. Há possibilidade de viés nos algoritmos das ferramentas de IA e de problemas de reprodutibilidade nas buscas. As ferramentas podem mudar ao longo do tempo. A mesma busca, feita na mesma ferramenta em momentos diferentes, pode produzir resultados distintos. Adicionalmente, a busca na literatura não foi sistemática, nem a análise do material.

Conclusão

Em relação a diferentes estratégias de imunoterapia no TEA, melhorias têm sido relatadas em sintomas comportamentais associados, como irritabilidade e hiperatividade, e, em alguns casos, em sintomas nucleares, como interação social e comunicação. No entanto, os efeitos são marcadamente heterogêneos, com resultados mais robustos em estudos abertos do que em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. A evidência emergente sugere que a resposta ao tratamento está associada a biomarcadores imunes específicos, como autoanticorpos e perfis de citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR), o que indica que a estratificação de pacientes é crucial para avaliar as terapias.

A maioria dos tratamentos investigados apresenta um perfil de segurança aceitável em curto prazo, mas os dados sobre a duração dos efeitos e a segurança em longo prazo permanecem limitados.

O campo ainda está em sua infância. A baixa qualidade dos estudos e a heterogeneidade dos resul-

tados destacam a necessidade crítica de abandonar as abordagens empíricas e avançar para uma era de medicina de precisão. O sucesso futuro dependerá da capacidade de estratificar pacientes com base em biomarcadores, permitindo que a terapia adequada seja administrada ao paciente certo.

Até que ensaios clínicos rigorosos, em larga escala e estratificados confirmem a eficácia e a segurança em longo prazo, as imunoterapias para o TEA devem permanecer no domínio da pesquisa. Portanto, as imunoterapias para o TEA, no momento, devem ser consideradas tratamentos experimentais.

As intervenções comportamentais e educacionais continuam sendo e devem ser enfatizadas como padrão-ouro de cuidado e base fundamental do tratamento para o TEA.

Referências

1. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):284-98.
2. Hafizi S, Tabatabaei D, Lai MC. Review of Clinical Studies Targeting Inflammatory Pathways for Individuals With Autism. *Front Psychiatry*. 2019;10:849.
3. Jyonouchi H. Autism spectrum disorder and a possible role of anti-inflammatory treatments: experience in the pediatric allergy/immunology clinic. *Front Psychiatry*. 2024;15:1333717.
4. Thom RP, McDougle CJ. Immune Modulatory Treatments for Autism Spectrum Disorder. *Semin Pediatr Neurol*. 2020;35:100836.
5. Erbescu A, Papuc SM, Budisteanu M, Arghir A, Neagu M. Re-emerging concepts of immune dysregulation in autism spectrum disorders. *Front Psychiatry*. 2022;13:1006612.
6. Uptegrove R, Corsi-Zuelli F, Couch ACM, Barnes NM, Vernon AC. Current Position and Future Direction of Inflammation in Neuropsychiatric Disorders: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(10):1030-46.
7. Chen H, Li M, Yao P, Nie Z, Xu L, Zhang Y, et al. Observed improvements in immune parameters and behavioral symptoms following low-dose IL-2 treatment in four autistic children with immune dysfunction. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):991.
8. Li M, Kui X, Yang S, Nie Z, Chen H, Yao P, et al. LdlL-2 treatment in ASD: a novel immunotherapeutic approach targeting Th/Treg dysfunction and neuroinflammation. *Transl Psychiatry*. 2025;15(1):376.
9. Marchezan J, Winkler Dos Santos EGA, Deckmann I, Riesgo RDS. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(5-6):300-19.
10. Connery K, Tippet M, Delhey LM, Rose S, Slattery JC, Kahler SG, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):148.
11. Rossignol DA, Frye RE. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIg) in Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2021;11(6):488.
12. Tamouza R, Volt F, Richard JR, Wu CL, Bouassida J, Boukouaci W, et al. Possible Effect of the use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Review. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:809686.

13. Akat A, Karaöz E. Cell therapies for autism spectrum disorder: a systematic review of clinical applications. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):94.
14. Nabetani M, Mukai T, Taguchi A. Cell Therapies for Autism Spectrum Disorder Based on New Pathophysiology: A Review. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231163217.
15. Nguyen LT, Nguyen PM, Nguyen HP, Bui HT, Dao LTM, Van Pham M, et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cell administration combined with educational intervention in the treatment of autism spectrum disorder: a randomized, open-label, controlled phase II clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):268.
16. Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(4):333-41.
17. Estrella Porter PD, Guzmán Freire LE, Adatty Molina JP, Burneo Raza MV, Carrión Celi HA, Espinosa Borja IM, et al. Efficacy and safety of microbiota transfer therapy for the management of autism spectrum disorder in children: a systematic review. *F1000Research*. 2020;9:48.
18. Inchingolo AM, Patano A, Piras F, Mancini A, Inchingolo AD, Paduanelli G, et al. Interconnection between Microbiota-Gut-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder Comparing Therapeutic Options: A Scoping Review. *Microorganisms*. 2023;11(6):1477.
19. Zhang P. The Role of Diet and Nutrition in Allergic Diseases. *Nutrients*. 2023;15(17):3683.
20. Liber A, Wiech M. The Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients*. 2025;17(13):2250.
21. Tsilioni I, Taliou A, Francis K, Theoharides TC. Children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e647.
22. Arteaga-Henriquez G, Gisbert L, Ramos-Quiroga JA. Immunoregulatory and/or Anti-inflammatory Agents for the Management of Core and Associated Symptoms in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2023;37(3):215-29.
23. Thomas SD, Abdalla S, Eissa N, Akour A, Jha NK, Ojha S, et al. Targeting Microglia in Neuroinflammation: H3 Receptor Antagonists as a Novel Therapeutic Approach for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Autism Spectrum Disorder. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(7):831.

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

Correspondência:
Ekaterini Simões Goudouris
E-mail: egoudouris@gmail.com

Eventos adversos associados ao dupilumabe no tratamento de doenças inflamatórias crônicas tipo 2

Adverse events associated with dupilumab in the treatment of chronic type 2 inflammatory diseases

Aldo José Fernandes Costa¹, Marcelo Vivolo Aun^{1,2,3},
Sergio Duarte Dortas-Junior^{1,4}, Fabrício Prado Monteiro^{1,5}, Filipe Wanick Sarinho^{1,6},
Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci¹, Martti Anton Antila^{1,7},
João Negreiros Tebyriça¹, Nelson Augusto Rosario-Filho^{1,8}, Norma de Paula M. Rubini^{1,9}

RESUMO

Os imunobiológicos revolucionaram o manejo das doenças inflamatórias crônicas do tipo 2 (T2). Até setembro de 2025, estão aprovados no Brasil o uso do omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, dupilumabe, tezepelumabe e lebrikizumabe para tratamento de uma ou mais dessas condições alérgicas que envolvem a inflamação T2. Embora muito seguros, eventos adversos associados ao uso dessas terapias podem ocorrer. Os membros do Departamento Científico de Imunobiológicos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) no biênio 2025-2026 consideraram compilar dados da literatura científica acerca desses eventos adversos, e ao longo dos próximos números escreverão artigos sobre esse tópico. Nessa primeira revisão, apresentamos e discutimos os possíveis eventos adversos associados ao uso do dupilumabe.

Descritores: Anticorpos monoclonais, produtos biológicos, efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos, segurança.

ABSTRACT

Biologic agents have revolutionized the management of chronic type 2 (T2) inflammatory diseases. As of September 2025, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab, and lebrikizumab had been approved in Brazil for the treatment of one or more allergic conditions associated with T2 inflammation. Although these therapies are generally very safe, adverse events may occur. The members of the Scientific Department of Biologic Agents of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) for the 2025–2026 term proposed compiling data from the scientific literature regarding these adverse events and, over the coming issues of this journal, will publish articles on this topic. In this first review, we present and discuss the potential adverse events associated with dupilumab therapy.

Keywords: Dupilumab, monoclonal antibodies, biologic agents, adverse drug reactions, safety, type 2 inflammation

Imunobiológicos com ação na inflamação tipo 2 e seu perfil de segurança

Os imunobiológicos constituem um grupo diverso de medicamentos que incluem fatores de crescimento, moduladores imunológicos, anticorpos monoclo-

nais (mAbs) e vacinas. Em geral, são moléculas de elevado peso molecular, eminentemente proteicas, sintetizadas por organismos vivos, que interagem com o sistema imunológico por meio da ligação a determinantes específicos^{1,2}.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico de Imunobiológicos - São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein - São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Serviço de Imunologia Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da Universidade Vila Velha, Disciplina de Imunologia e Genética - Vila Velha, ES, Brasil.
6. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Pesquisa em Alergia e Imunologia (HC-UFPE) - Recife, PE, Brasil.
7. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Programas de Residência Médica em Dermatologia, Pediatria e Otorrinolaringologia - Sorocaba, SP, Brasil.
8. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Divisão de Alergia e Imunologia - Curitiba, PR, Brasil.
9. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Disciplina de Alergia e Imunologia da Escola de Medicina e Cirurgia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 13/09/2025, aceito em: 29/01/2026.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):400-7.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define uma reação adversa ou evento adverso a um medicamento como “qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças”. As reações adversas a medicamentos são classificadas como: previsíveis (Tipo A), aquelas relacionadas aos efeitos diretos do fármaco, e imprevisíveis (Tipo B), que são dependentes da suscetibilidade individual e não relacionadas diretamente aos efeitos do fármaco³.

Atualmente, há seis imunobiológicos licenciados no Brasil para uso em doenças inflamatórias crônicas do tipo 2 (T2): dupilumabe, omalizumabe, benralizumabe, mepolizumabe, tezepelumabe e lebriquizumabe. Embora todas essas terapias sejam consideradas muito seguras e eficazes, dentre os eventos adversos associados ao seu uso podemos identificar tanto reações do tipo A como do tipo B. O Departamento Científico de Imunobiológicos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) vem realizando uma extensa revisão da literatura acerca dos eventos adversos possivelmente associados aos biológicos com ação nas doenças T2 e publicará artigos de revisão narrativa sobre o tema.

Nesse primeiro manuscrito, apresentamos e discutimos os potenciais eventos adversos do dupilumabe. Para tal, fizemos buscas na literatura utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, buscando artigos publicados em inglês e português, utilizando os termos “dupilumabe” (ou “dupilumab”), “inflamação do tipo 2 (ou T2)” (ou “type 2 inflammation”), “efeitos adversos” (ou “adverse effects”) e “eventos adversos” (ou “adverse events”). Foram selecionados artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, revisões narrativas e séries de casos. Aqueles considerados pelos autores como mais relevantes foram incluídos e apresentados nos itens 3 a 6 deste manuscrito.

Os eventos adversos relacionados aos demais imunobiológicos que têm como alvo a inflamação T2, serão apresentados em outros artigos a serem publicados nos Arquivos de Asma Alergia e Imunologia.

Dupilumabe

O dupilumabe foi licenciado inicialmente em 2017, pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica (DA) moderada a grave.

Ao longo dos anos teve a sua utilização expandida na DA para pacientes acima de 6 meses de vida e para outras indicações, como asma (> 6 anos), rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN, nos ≥ 18 anos), esofagite eosinofílica (EEo, em ≥ 1 ano), urticária crônica espontânea (UCE, nos ≥ 12 anos), prurigo nodular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e penfigoide bolhoso. Atualmente, esse biológico já atingiu a marca mundial de um milhão de pacientes em uso, considerando as diversas indicações e faixas etárias.

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua bloqueando o receptor alfa da interleucina (IL)-4 (IL-4R-alpha)⁴, que é um componente compartilhado das vias de sinalização de IL-4 e IL-13. Essas citocinas são mediadores-chaves da inflamação T2, que impulsionam a patogênese de várias doenças inflamatórias, tanto alérgicas como não alérgicas, ou seja, mediadas ou não mediadas pela imunoglobulina E (IgE). Os principais eventos adversos relatados nos ensaios clínicos foram reações no local da injeção, conjuntivite e nasofaringite⁴⁻⁸.

À medida que o dupilumabe se tornou mais utilizado na prática clínica, novas evidências se tornaram disponíveis sobre potenciais eventos adversos relacionados ao seu uso. Este artigo tem como objetivo compilar os dados mais recentes sobre o assunto.

Principais eventos adversos associados ao dupilumabe

Reações no local da aplicação

As reações no local da injeção são os eventos adversos mais comuns¹. Geralmente leves e transitórias, incluem dor, eritema, edema e prurido. A frequência dessas reações tende a diminuir com a continuidade do tratamento. O tratamento é tipicamente sintomático, com compressas frias ou analgésicos tópicos ou orais.

Manifestações oculares

A conjuntivite é o efeito adverso ocular mais reportado em pacientes com DA em uso de dupilumabe, variando de leve a grave². Pode ser acompanhada de prurido, lacrimejamento e, em casos raros, inflamação da córnea (ceratite) e inflamação nas pálpebras (blefarite)². Os mecanismos subjacentes a essas reações não são completamente elucidados, mas hipóteses sugerem que o bloqueio das citocinas IL-4 e

IL-13 possa alterar a homeostase da superfície ocular, afetando a produção de muco e a imunidade local. Uma revisão recente destacou que o bloqueio da IL-13 pelo dupilumabe diminui drasticamente a densidade das células caliciformes conjuntivais e a produção de mucina (MUC5AC), levando à instabilidade do filme lacrimal, secura da superfície ocular e disfunção da barreira epitelial⁹.

Algumas casuísticas de pacientes com DA em uso de dupilumabe descreveram acometimento ocular com frequência variando de 7,4 a 15,8%^{10,11}. Uma publicação recente, baseada nos dados de relato de eventos adversos da FDA, descreveu uma razão de chances reportada (ROR) de 18,9 e uma razão reportada proporcional (PRR) de 18,8¹².

Em geral, o manejo da conjuntivite associada ao dupilumabe pode envolver o uso de colírios lubrificantes, anti-histamínicos e, em casos mais graves, corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina tópicos. É recomendável o acompanhamento com um oftalmologista nos casos mais graves¹³.

Eosinofilia

O dupilumabe pode causar um aumento transitório nos níveis de eosinófilos, que muitas vezes se estabiliza ou retorna aos níveis basais com a continuação do tratamento. Eosinofilia, definida como um aumento no número de eosinófilos no sangue periférico, > 500 células/mm³, é um efeito adverso comum, mas geralmente não significativo clinicamente¹. A eosinofilia clinicamente relevante (hipereosinofilia) é rara, mas pode estar associada a condições como pneumonia eosinofílica ou vasculite compatível com poliangeíte com granulomatose eosinofílica (GEPA), anteriormente denominada Síndrome de Churg-Strauss^{1,5}.

No estudo pivotal publicado sobre a eficácia do dupilumabe na asma, o aumento da contagem absoluta de eosinófilos foi encontrado em 4,1% dos indivíduos do grupo tratamento *versus* 0,6% do grupo placebo¹⁴. Recentemente, em estudo multicêntrico de vida real avaliando pacientes com asma grave que receberam dupilumabe durante cinco anos, a contagem média de eosinófilos no sangue aumentou significativamente de 332/mm³ para 1.309/mm³ durante o primeiro ano de tratamento, e, então, diminuiu progressivamente, embora tenha permanecido acima dos níveis basais ao longo de cinco anos¹⁵.

Estudos mais novos mostram que algum grau de eosinofilia pode ocorrer em até 55% dos pacientes com doença respiratória (asma ou rinossinusite

crônica com pólipos nasais), com até 14,9% de hipereosinofilia^{16,17}. Dessa forma, a monitorização dos níveis de eosinófilos é recomendada, especialmente em pacientes com histórico de eosinofilia pré-tratamento, ou naqueles que desenvolvem sintomas sistêmicos durante o tratamento.

Manifestações cutâneas paradoxais

Alguns pacientes, especialmente aqueles com DA, podem desenvolver um eritema paradoxal na face e no pescoço, denominado na literatura como *redness face*. Essa reação, embora rara, pode ser persistente e não relacionada à exposição solar. Outras manifestações cutâneas menos frequentes incluem a exacerbação de psoríase, dermatite seborreica ou o surgimento de pênfigo. A patogênese dessas reações ainda é objeto de pesquisa, mas pode envolver um aumento na resposta imune mediada por células Th1/Th17, como resultado da inibição das vias inflamatórias T2.

Uma revisão sistemática investigou a ocorrência de dermatite facial e/ou cervical em pacientes com DA em tratamento com dupilumabe, compilando dados de 16 estudos. A maioria dos estudos incluídos foram relatos de casos e séries de casos. Dentre os estudos incluídos, encontra-se um registro com 1.000 pacientes nos quais a frequência de dermatite facial e/ou cervical foi de 4,2%. Foram identificados no total de estudos avaliados, 101 pacientes que evoluíram com dermatite facial e/ou cervical. Um total de 52 (52%) tinha envolvimento facial ou cervical de DA basal, e 45 (45%) relataram sintomas cutâneos diferentes de DA preexistente, possivelmente sugerindo uma etiologia diferente. As etiologias sugeridas incluíram rosácea, dermatite alérgica de contato e dermatite facial e em pescoço. Os tratamentos mais comumente usados incluíram corticosteroides tópicos, inibidores tópicos de calcineurina e agentes antifúngicos^{1,18}.

Os mecanismos sugeridos para o desenvolvimento desta dermatite incluem a hipersensibilidade mediada por T *helper* 1 (Th1) contra microrganismos comensais, como *Malassezia furfur* ou *Demodex*, que se concentram principalmente na cabeça, devido a supressão da inflamação mediada por T *helper* 2 (Th2), resultando em uma reação semelhante à rosácea ou à dermatite seborreica, respectivamente.

Alguns pacientes com *redness face* respondem a agentes antifúngicos¹⁹. As opções de tratamento utilizadas incluem agentes tópicos, como inibidores de calcineurina, corticosteroides, ivermectina, antibióticos

(metronidazol, mupirocina) e antifúngicos (oxiconazol, terbinafina, cetoconazol); e agentes orais, incluindo antibióticos (doxiciclina, azitromicina), corticosteroides e antifúngicos (fluconazol, itraconazol)¹⁸.

Lesões psoriasiformes foram relatadas em 3 a 4,25% dos pacientes. Essas reações assemelham-se à psoríase, clínica e histologicamente, e tendem a estarem temporalmente relacionadas ao início do dupilumabe. Acredita-se que essas lesões ocorrem da inibição da IL-4, resultando em inflamação mediada por linfócitos Th1 e IL-17/IL-23, e finalmente em placas psoriasiformes¹⁹. Foi descrito um intervalo de quatro a seis meses entre o início do tratamento com dupilumabe e o aparecimento dessas lesões, dependendo da idade do paciente e se há histórico de psoríase. Um histórico pessoal ou familiar de psoríase parece ser um fator de risco^{20,21}.

O tratamento depende da gravidade e pode envolver terapias tópicas para psoríase (corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D e inibidores da calcineurina) para doença mais leve, mas pode exigir escalonamento da terapia (terapia UVB de banda estreita (NB-UVB), ciclosporina, metotrexato ou delgocitinibe tópico) para casos mais graves. Pode ser necessário interromper o uso de dupilumabe em casos graves e, nesses casos, tralokinumabe (inibidor seletivo de IL-13), ustekinumabe (inibidor de IL-12/23), upadacitinibe (inibidor de JAK 1) e baricitinibe (inibidor de JAK 1/2) foram usados com sucesso para tratar a erupção psoriasiforme¹⁹.

Outros eventos adversos

Infecções

O risco de infecções é geralmente baixo, sendo as infecções do trato respiratório superior e herpes oral as mais comuns. O dupilumabe, ao contrário de biológicos com ação supressora de populações Th1 ou Th17, não parece aumentar o risco de infecções oportunistas graves. Dados agrupados dos ensaios clínicos sugerem que, embora o dupilumabe esteja associado a taxas ligeiramente mais altas de infecções pelo vírus herpes, as taxas de eczema herpético clinicamente importante são significativamente menores com o dupilumabe que com o placebo²².

Os estudos clínicos pivotais documentaram menor incidência de infecções cutâneas não herpéticas em adultos e crianças em uso de dupilumabe, quando comparados aos grupos placebos. Além disso, foi descrita a redução significativa da colonização cutâ-

nea por *Staphylococcus aureus* em pacientes adultos em uso de dupilumabe a partir de duas semanas de tratamento²³. Esse conjunto de dados corrobora a segurança do dupilumabe com relação ao risco de infecções graves.

Artrite e dor nas articulações

Alguns relatos de caso e estudos de vida real descreveram a ocorrência de dor articular ou artrite inflamatória em pacientes em uso de dupilumabe. A relação causal ainda está sob investigação. Os sintomas geralmente surgem nos primeiros quatro meses de tratamento¹⁹. Embora a maioria dos pacientes desenvolva sintomas generalizados, foram relatadas apresentações oligoarticulares e focais envolvendo as mãos, tornozelo e o joelho. A ultrassonografia pode revelar entesite, mais comumente nos epicôndilos laterais, tendões calcâneos ou tendões patelares^{24,25}. A frequência desse evento nos usuários de dupilumabe não está bem definida, tampouco se sabe com certeza se alguma das indicações para o uso desse biológico está mais associada. Um estudo em pacientes com rinossinusite crônica mostrou a ocorrência de artralgia em 14% dos pacientes tratados com dupilumabe²⁶. Outro levantamento, em pacientes com DA, mostrou que apenas 3,8% dos indivíduos procuraram atendimento por dor articular²⁷. Um estudo recente tentou comparar o risco deste evento de acordo com a indicação do dupilumabe, e encontrou uma maior prevalência nos pacientes com rinossinusite crônica (11.2%) em comparação com asma (8.7%) e DA (4.7%)²⁸.

Nos casos leves a moderados está indicado o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais. Nos casos moderados, existe também relato na literatura de redução da frequência de aplicação do dupilumabe. Nos casos graves, é recomendada a suspensão do dupilumabe, um curso curto de corticosteroide oral e encaminhamento para reumatologista²⁹.

Reações de hipersensibilidade

Reações anafiláticas e angioedema são eventos raros, mas graves, que exigem a interrupção imediata do medicamento.

Eventos adversos em investigação

A relação entre o dupilumabe e o linfoma de células T, especialmente o linfoma cutâneo de células T

(LCCT)^{2,4} em pacientes com DA tem sido objeto de estudo e debate na comunidade médica. É crucial entender que a maioria dos dados disponíveis sobre esse assunto vem de relatos de casos e estudos observacionais retrospectivos, e não de ensaios clínicos controlados e prospectivos, que seriam o padrão-ouro para estabelecer uma relação de causa e efeito. Isso significa que, embora haja uma associação observada, a causalidade direta ainda não foi definitivamente comprovada.

A DA grave, por si só, já é associada a um discreto aumento do risco de desenvolver linfoma, particularmente o LCCT. Isso ocorre porque a inflamação crônica da pele pode levar a alterações nas células T. Muitas vezes, o LCCT em seu estágio inicial pode ser confundido com DA, e o diagnóstico só é feito anos mais tarde.

Foram descritos casos de LCCT diagnosticados após o início do tratamento com dupilumabe em pacientes previamente classificados como portadores de DA. Nesses casos, levanta-se a hipótese de que o dupilumabe poderia ter contribuído para a detecção clínica de um linfoma cutâneo preexistente, possivelmente mascarado até então por manifestações clínicas semelhantes às da DA. Outra hipótese é que, eventualmente, o dupilumabe possa ter acelerado a evolução de uma neoplasia já em curso, mas ainda não reconhecida clinicamente^{2,4}.

Foi analisado o risco ou probabilidade de relatar LCCT/MF (Micose Fungoide) em indivíduos que receberam dupilumabe (181.575 relatos exclusivos de eventos adversos relacionados ao dupilumabe) em comparação com outros medicamentos no sistema de notificação de eventos adversos da FDA/FAERS, de acordo com o protocolo padrão de farmacovigilância norte-americano. Ao agrupar os medicamentos por sua classe terapêutica, dupilumabe, ustekinumabe, inibidores de IL-23 e inibidores de IL-17 apresentaram os sinais mais altos para LCCT por PRR e ROR³⁰. Um sinal de desproporcionalidade inesperadamente robusto para LCCT está presente com dupilumabe em comparação com outros biológicos e pequenas moléculas comumente usados para doenças inflamatórias da pele. Este estudo de farmacovigilância e transcritômica sugere que dupilumabe possa estar associado ao desmascaramento ou progressão do LCCT. Se a DA de um adulto piorar durante o uso de dupilumabe, isso deve levantar a suspeita de LCCT³⁰.

A inflamação na DA é impulsionada pelas vias de sinalização de IL-4 e IL-13, que o dupilumabe bloqueia. No entanto, em alguns subtipos de linfoma

de células T, essas vias podem ter um papel de supressão tumoral. Ao bloquear essas vias com o dupilumabe, a proliferação do linfoma poderia ser facilitada. Em alguns relatos, pacientes com suspeita de DA apresentaram uma melhora inicial com dupilumabe, seguida de um agravamento dos sintomas de pele e do surgimento de outros sinais de linfoma, como aumento do volume dos gânglios linfáticos.

O linfoma T é um evento raro, ainda não se sabe se existe um real aumento de incidência em usuários desse fármaco. Encontramos apenas dois estudos, partindo de bases de dados de grandes coortes multicêntricas, e a prevalência desse desfecho oscilou entre 0,18 e 0,36% dos usuários^{31,32}. Por outro lado, no levantamento que incluiu asmáticos em tratamento com ou sem dupilumabe, o fármaco foi associado a menor taxa de mortalidade por todas as causas, confirmando sua segurança³².

A maioria dos estudos de vigilância de longo prazo em grandes grupos de pacientes tratados com dupilumabe em ensaios clínicos e na prática real, em geral, não encontrou um aumento significativo no risco de malignidades, incluindo linfomas. Dessa forma, sabendo que a incidência de linfoma de células T continua sendo um evento raro e possivelmente não relacionado ao uso desse fármaco, o acompanhamento clínico laboratorial é mandatório.

Os principais eventos adversos possivelmente associados ao uso do dupilumabe, bem como a frequência de aparecimento e o manejo da ocorrência estão sumarizados na Tabela 1.

Gestação

O dupilumabe é considerado de categoria B para uso na gestação, segundo o FDA. Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico indicou que a exposição ao dupilumabe entre as 2^a a 24^a semanas de gestação pode estar associada a um risco aumentado de desfechos adversos na gravidez, incluindo aborto ou anomalias embrionárias, embora não tenham sido encontrados efeitos estatisticamente significativos. Entretanto, Avallone e cols. observaram que o uso de dupilumabe durante a gravidez foi associado à melhora da DA e a um risco muito baixo de desfechos adversos³³. Uma revisão publicada em 2024 sobre o uso dos biológicos T2 na gestação, levantou os estudos existentes até aquele momento, descrevendo o uso de dupilumabe nesse período. Embora a maioria dos estudos tenha descrito a suspensão da droga no perí-

Tabela 1

Eventos adversos descritos como possivelmente associados ao tratamento com dupilumabe

Evento adverso	Indicação associada a maior risco	Frequência (%)	Manejo
Conjuntivite	DA	8,4	Lubrificante, Anti-H1T, CST
Eosinofilia	Asma, RSCcPN	22 a 55	Monitoramento até suspensão do fármaco
Redness face	DA	4,2	Inibidores de calcineurina, CST, antiparasitários, ATB, antifúngicos
Artralgia	RSCcPN(? ^a)	3,8 a 14	AINE, CSO, até suspensão do fármaco
Linfoma cutâneo ^b	DA (?)	0,18 a 0,36	Suspensão do fármaco, tratamento com oncohematologista

^a Poucos dados disponíveis, mas um estudo sugeriu frequência maior em RSCcPN em comparação à asma e DA.^b A real associação entre dupilumabe e ocorrência de linfoma de células T ainda não está definida, mas a maior parte dos casos relatados ocorreu em indivíduos com DA.

DA: dermatite atópica, RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais, H1T: anti-histamínico tópico, CST: corticosteroide tópico, ATB: antibiótico, AINE: anti-Inflamatório não esteroidal, CSO: corticosteroide oral.

odo gestacional frente à falta de dados de segurança, nas séries de casos em que as pacientes mantiveram o uso do medicamento, basicamente para doenças cutâneas, o dupilumabe se mostrou seguro³⁴.

Vacinação em crianças

As diretrizes preconizadas pela FDA recomendam não usar vacinas com vírus vivos atenuados devido aos dados de segurança limitados³⁵⁻³⁷. Um estudo retrospectivo recente, que incluiu crianças entre seis meses e 10 anos de idade com diagnóstico de DA e usando dupilumabe, observou um risco mínimo de reações adversas nessas crianças que tomaram vacinas com vírus vivos atenuados (MMR e Varicela), incluindo um evento adverso sério, mas supostamente não associado à imunização em questão (internação por bronquiolite)³⁸. Esses dados estão de acordo com uma diretriz recentemente publicada, pelo *American College of Allergy, Asthma and Immunology*, no qual vacinas (incluindo vacinas atenuadas) podem ser administradas a pacientes recebendo dupilumabe em tomada de decisão compartilhada, demonstrando assim a segurança do medicamento³⁹.

Limitações do estudo

Esse texto possui algumas limitações. Inicialmente trata-se de uma revisão narrativa, sem sistematização completa dos métodos de busca ou mesmo de metanálise quantitativa. Isso pode acarretar perda de dados relevantes ou superestimativa de dados irrelevantes. Além disso, como se trata de uma medicação relativamente nova e há um aumento exponencial do seu uso na prática clínica, podem aparecer novos eventos adversos significativos e que ainda não estejam citados neste estudo. Contudo, informações não publicadas advindas do laboratório produtor dão conta de que, até 2025, mais de um milhão de pacientes já haviam sido tratados com dupilumabe, sugerindo que a maioria dos reais eventos adversos que possam não ter sido reportados nos estudos até fase III já devam ter sido descritos até o presente momento.

Considerações finais

Dupilumabe é uma terapia segura e eficaz para o tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas T2, com ampla utilização e com efetividade

documentada em estudos de vida real, tendo proporcionado uma melhora significativa na qualidade de vida para milhares de pacientes com doenças imunológicas graves.

Os eventos adversos mais comuns são as reações no local da injeção e a conjuntivite, sendo a maioria de natureza leve a moderada e não requecendo a suspensão do biológico. Embora a hipereosinofilia associada ao dupilumabe com manifestações clínicas seja rara, é importante o monitoramento laboratorial durante a terapia com este imunobiológico. Em pacientes com contagem de eosinófilos sanguíneos basal superior a 1.500 células/mm³, com doenças que tenham outras opções terapêuticas, como a asma e a RSCcPN, o dupilumabe não deve ser a primeira escolha nessa população.

Eventos adversos menos frequentes, tais como reações cutâneas paradoxais e entesites, mas que comprometem a qualidade de vida do paciente devem ser detectados e tratados adequadamente, visando a manutenção da terapia imunobiológica. Nos casos graves e refratários ao tratamento específico, o dupilumabe deve ser suspenso.

Uma possível associação entre o dupilumabe e o linfoma de células T foi descrita em relatos de casos, não existindo evidências científicas que comprovem uma relação de causalidade até o momento. O mais provável é que o dupilumabe tenha revelado um linfoma preexistente que estava mascarado por sintomas semelhantes aos de DA. De qualquer modo, é importante manter a vigilância, e é fundamental que o diagnóstico de DA grave seja estabelecido criteriosamente antes do início da terapia com dupilumabe. O acompanhamento clínico e laboratorial periódico dos pacientes em tratamento com imunobiológicos é fundamental para monitorar a segurança e permitir melhor manejo desses pacientes.

Referências

- Sarinho FW, Rubini NPM, Costa AJF, Silva ECF, Monteiro FP, Serpa FS, et al. Practical guide for the use of immunobiologics in allergic diseases – ASBAI. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):339-66. doi:10.5935/2526-5393.20230054-en.
- Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: an EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(1):39-54. doi:10.1111/all.14984.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-9. doi:10.1056/NEJMoa1314768.
- Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40-52. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-9.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48. doi:10.1056/NEJMoa1610020.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52). *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31899-8.
- Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate dupilumab efficacy and safety in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-48. doi:10.1007/s12325-018-0701-0.
- Boscia G, Spataro F, Desantis V, Solimando AG, Vacca A, Ria R, Savastano A. Ocular side effects of dupilumab: a comprehensive overview of the literature. *J Clin Med*. 2025;14(7):2487. doi:10.3390/jcm14072487.
- Yap AXY, Tan D, Koh MJ, Yang LY, Zhe KY, Wee LW. Dupilumab-associated ocular surface disease in pediatric atopic dermatitis: a single-center Asian experience. *Pediatr Dermatol*. 2025;42(3):481-6. doi:10.1111/pde.70050.
- Franklin JM, Marcus AF, Sultan I, Howell A, Sinnott SJ, Green J, et al. Incidence of conjunctivitis and keratitis among individuals with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab in the United States. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(4):889-901. doi:10.1007/s13555-025-01367-5.
- Li X, Sun YQ, Liu MM, Tang JF. Real-world pharmacovigilance analysis of drug-related conjunctivitis using the FDA adverse event reporting system database. *Sci Rep*. 2025;15(1):13407. doi:10.1038/s41598-025-92796-x.
- Achten R, Thijs J, van der Wal M, van Luijk C, de Graaf M, Bakker D, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2023;78(8):2266-76. doi:10.1111/all.15717.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96. doi:10.1056/NEJMoa1804092.
- Chauvin A, Belhadi D, Dupin C, Guilleminault L, Boudjemaa A, Ghourabi N, et al. Long-term effectiveness and safety of dupilumab in severe asthma: a 5-year real-world multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;S2213-98(25)00527-6. doi:10.1016/j.jaip.2025.05.050.
- Caminati M, Maule M, Bagnasco D, Beghè B, Braido F, Brussino L, et al. Profiling blood hypereosinophilia in patients on dupilumab treatment for respiratory conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(6):1367-74. doi:10.1016/j.jaip.2025.01.014.
- Strong A, Lin T, Sverrild A, Mackay A, Lee J, Zubrinich C, et al. Dupilumab-associated hypereosinophilia in severe asthma. *ERJ Open Res*. 2024;10(4):00048-2024. doi:10.1183/23120541.00048-2024.
- Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1339-47. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.067.
- Larney C, Foley P, Wu J, Daniel BS. Real world side-effects of dupilumab: a narrative review. *Australas J Dermatol*. 2025. doi:10.1111/ajd.14557.

20. Napolitano M, Scalvenzi M, Fabbrocini G, Cinelli E, Patruno C. Occurrence of psoriasiform eruption during dupilumab therapy for adult atopic dermatitis: a case series. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13142. doi:10.1111/dth.13142.
21. Maronese CA, Valenti M, Moltrasio C, Romagnuolo M, Ferrucci SM, Gilliet M, et al. Paradoxical psoriasis: an updated review. *J Invest Dermatol*. 2024;144(11):2364-76. doi:10.1016/j.jid.2024.05.011.
22. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443-456. doi:10.1007/s40257-019-00447-3.
23. Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T, Lussier S, Boguniewicz M, Hata T, et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1179-95. doi:10.1016/j.jaci.2023.05.026.
24. Napolitano M, Ruggiero A, Patruno C. Dupilumab-associated inflammatory arthritis: a literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(4):307-12. doi:10.1111/ced.15371.
25. Woodbury MJ, Smith JS, Merola JF. Dupilumab-associated arthritis: a dermatology-rheumatology perspective. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(6):859-64. doi:10.1007/s40257-023-00768-5.
26. Dorling M, Hernaiz-Leonardo JC, Pascual A, Janjua A, Thamboo A, Javier A. Real-world adverse events after type 2 biologic use in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2024;134(7):3054-9. doi:10.1002/lary.30718.
27. Schneeweiss MC, Wyss R, Schneeweiss S, Anand P, Jin Y, Dicesare E, et al. Joint pain in patients with atopic dermatitis receiving dupilumab. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(1):134-7. doi:10.1016/j.jaad.2023.08.047.
28. Annadata VS, Huynh PP, Liang J. Arthritis-related adverse reactions of dupilumab in treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2025 Dec;135(12):4571-7. doi: 10.1002/lary.32439.
29. Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: an approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep*. 2022;21:14-8. doi:10.1016/j.jdcr.2022.06.022.
30. Cabrera-Perez JS, Carey VJ, Odejide OO, Singh S, Kupper TS, Pillai SS, et al. Integrative epidemiology and immunotranscriptomics uncover a risk and potential mechanism for cutaneous lymphoma with dupilumab therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(5):1584-94. doi:10.1016/j.jaci.2024.11.027.
31. Hasan I, Parsons L, Duran S, Zinn Z. Dupilumab therapy for atopic dermatitis and risk of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(2):255-8. doi:10.1016/j.jaad.2024.02.008.
32. Ma SK, Brumbaugh B, Saff RR, Phipatanakul W, Tsai YC, et al. Dupilumab and lymphoma risk among patients with asthma. *Eur Respir J*. 2025;2500139. doi:10.1183/13993003.00139-2025.
33. Avallone G, Cavallo F, Tancredi A, Maronese CA, Bertello M, Fraghi A, et al. Association between maternal dupilumab exposure and pregnancy outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(9):1799-1808. doi:10.1111/jdv.19012.
34. Palumbo CM, Aun MV. Type 2 inflammatory diseases: safety profile of biologics and small molecules during pregnancy. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(4):377-90. doi: 10.5935/2526-5393.20240051-en.
35. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) package insert. Tarrytown (NY): Regeneron Pharmaceuticals; 2023.
36. Siegfried EC, Lee LW, Spergel JM, et al. A case series of live attenuated vaccine administration in dupilumab-treated children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2023;188(Suppl 2):ljac140.036. doi:10.1093/bjd/ljac140.036.
37. Martinez-Cabriaes AS, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for vaccination in children with atopic dermatitis treated with dupilumab. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):443-55. doi:10.1007/s40257-021-00607-6.
38. Bruess GES, Barry KK, Olsen GM, Foschi CM, Cook E, Liegl M, et al. Evaluating Outcomes of Live-Attenuated Vaccine Administration in Pediatric Patients on Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2026 Mar-Apr;43(2):330-2. doi: 10.1111/pde.70033.
39. Lieberman JA, Chu DK, Ahmed T, Dribin TE, Abrams EM, Anagnostou A, et al. A systematic review and expert Delphi Consensus recommendation on the use of vaccines in patients receiving dupilumab: A position paper of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Sep;133(3):286-94. doi: 10.1016/j.anai.2024.05.014.

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

Correspondência:
Marcelo Vivolo Aun
E-mail: marcelovivoloaun@gmail.com

Considerações sobre rinossinusite crônica com pólipos nasais em pediatria

Considerations on chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in pediatrics

Victtoria Ribeiro de Alencar Araripe Ferreira¹, Priscila Novaes Ferraiolo¹,
Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro¹, André Welisson Marques de Araújo²,
Solange Oliveira Rodrigues Valle³, Sergio Duarte Dortas-Junior^{3,4}

RESUMO

A rinossinusite crônica com pólipos nasais em pediatria é uma condição inflamatória rara, porém clinicamente relevante, associada a comprometimento significativo da qualidade de vida. Seu diagnóstico é desafiador devido à sobreposição de sintomas com outras doenças comuns na infância, como hipertrofia adenóideana, rinite alérgica e infecções respiratórias recorrentes. A presença de pólipos nasais deve sempre levantar suspeita de comorbidades como fibrose cística, discinesia ciliar primária e imunodeficiências. A classificação atual da rinossinusite crônica baseada em fenótipos e endótipos permite uma abordagem mais individualizada. O tratamento ainda é predominantemente clínico, com uso criterioso de corticosteroides tópicos e lavagem nasal. Imunobiológicos como o dupilumabe emergem como alternativa terapêutica para casos refratários a partir dos 12 anos, embora ainda haja escassez de evidências em pediatria. Esse artigo revisa os principais diagnósticos diferenciais e considerações terapêuticas da rinossinusite crônica com pólipos nasais na população pediátrica, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar.

Descritores: Produtos biológicos, pólipos nasais, rinossinusite, pediatria.

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the pediatric population is a rare but clinically significant inflammatory condition, often associated with substantial impairment in quality of life. Diagnosis is challenging due to symptom overlap with other common childhood conditions, such as adenoid hypertrophy, allergic rhinitis, and recurrent respiratory infections. The presence of nasal polyps should prompt investigation for underlying comorbidities, such as cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and inborn errors of immunity. The current classification of chronic rhinosinusitis into phenotypes and endotypes enables a more individualized approach to management. Treatment remains primarily clinical, with intranasal corticosteroids and nasal saline irrigation as the mainstays. Biologic agents such as dupilumab are emerging as therapeutic options for refractory cases in patients aged 12 years and older, although pediatric-specific data remain limited. This article reviews the main differential diagnoses and therapeutic considerations related to chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children, emphasizing the importance of a multidisciplinary approach.

Keywords: Biologic agents, nasal polyps, rhinosinusitis, pediatrics.

Introdução

A rinossinusite crônica (RSC) é definida pela *Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation* como uma inflamação persistente da mucosa nasossinusal com duração de 12 semanas ou

mais¹. Caracteristicamente, é definida pela presença, neste período, de dois ou mais sintomas nasossinuais incluindo obstrução nasal, rinorreia purulenta, tosse, dor ou pressão facial, que apresentem endos-

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE) - Petrópolis, RJ, Brasil.

Submetido em: 04/09/2025, aceito em: 03/12/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):408-17.

copia nasal ou tomografia computadorizada dos seios paranasais confirmando os achados sugestivos¹.

A compreensão da real prevalência da doença em crianças permanece obscura devido às dificuldades específicas na realização da endoscopia nasal na faixa etária pediátrica e às preocupações envolvendo a necessidade de uso de sedação para diagnóstico por imagem². Não obstante, ainda que amplamente estudada, a RSC na faixa etária pediátrica apresenta antagonismos para seu diagnóstico preciso, relacionadas, sobretudo, com a dificuldade em diferenciar a RSC de outros quadros, como hipertrofia da tonsila faríngea, adenoidite e rinite alérgica³.

A prevalência da RSC é cerca de 2,1% a 4% nas crianças, acometendo especialmente crianças entre 10 e 15 anos de idade⁴. De acordo com o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2020, a *National Health Interview Survey* nos Estados Unidos, em 1996, afirma que jovens com menos de 18 anos são afetados por RSC a uma taxa de 63,9 por 1.000 indivíduos^{5,6}.

Possíveis fatores predisponentes incluem diferenças anatômicas em relação aos adultos ou variações anatômicas da normalidade, hipertrofia adenoideana, infecções virais, rinite alérgica, asma, tabagismo passivo, doença do refluxo gastroesofágico, imunodeficiências, fibrose cística e discinesia ciliar primária⁷. Tais fatores, sejam eles sistêmicos, locais ou determinados pelas condições ambientais, ainda apresentam incerteza quanto ao seu papel como predisponentes ou como fator comum na patogênese da RSC em crianças⁶.

A qualidade de vida dos pacientes pediátricos com diagnóstico de RSC pode ser significativamente comprometida⁸. Estudos indicam que cerca de 5,6 milhões de visitas aos atendimentos ambulatoriais nacionais por ano nos EUA, entre pacientes de 0 a 20 anos de idade, principalmente na faixa etária entre 5 e 10 anos e entre 10 e 15 anos, num período avaliado de sete anos, decorreram de quadros de RSC⁴. Aspectos mais afetados incluem aulas perdidas e concentração na escola, qualidade de sono, saúde física e emocional⁹.

Um estudo realizado pelo *Massachusetts Eye and Ear Infirmary* em 2000 utilizou o *Child Health Questionnaire* (CHQ), Questionário de Saúde da Criança, em crianças entre 4-18 anos e seus pais e evidenciou que, de acordo com a percepção dos pais, as crianças com RSC apresentam significativa diminuição nas funções: físicas (atividades como an-

dar, tomar banho, e praticar esportes extenuantes); psicossociais, socioemocional e no comportamento (trabalhos escolares ou atividades com amigos)¹⁰.

Além dessas funções, foi afetada a saúde geral (percepção sobre a própria saúde e doença), incluindo dor corporal (intensidade e frequência de dor ou desconforto corporal), e a saúde emocional dos pais ou responsáveis, com limitações no tempo pessoal devido à condição da criança. Quando determinadas pela autoavaliação da criança, foram descritas pontuações mais baixas em funções psicossociais e dor corporal, mesmo quando comparada a RSC com outras doenças crônicas pediátricas como asma, epilepsia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e artrite reumatoide¹⁰.

A RSC isolada é infrequente em crianças, sendo que na maioria dos casos, principalmente naquelas refratárias ao tratamento médico apropriado, deve-se avaliar a possibilidade de comorbidades, incluindo alergia, fibrose cística, discinesia ciliar primária e imunodeficiência (erro inato da imunidade)^{6,7}.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão dos diagnósticos diferenciais da RSC em pacientes pediátricos, com ênfase na rinossinusite crônica com pólipos nasais.

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo e exploratório. As buscas foram feitas em bases de dados que incluíram PubMed, Embase, SciELO e Scopus, sem restrição de período de publicação, a partir de termos-chave pertinentes a cada seção. Incluiu-se apenas publicações em inglês ou português. Amostras dos termos utilizados e as bases buscadas em cada uma estão dispostas na Tabela 1.

Classificação da RSC

Em adição à classificação proposta para RSC em adultos, onde os pacientes eram classificados fenotipicamente nas categorias de rinossinusites crônicas com pólipos nasais e rinossinusites crônicas sem com pólipos nasais, atualmente os conceitos não só de fenótipos (baseado em características clínicas, como a presença de pólipos nasais, comorbidades e achados radiográficos), mas também de endótipos (via biológica ou imunológica distinta implicada na gênese e progressão da doença) permitiram classificações que

Tabela 1

Bases bibliográficas de dados e termos de busca, por tópico

Tópico	Bases de dados/Fontes	Termos MeSH abrangidos
Introdução	PubMed, SciELO, Embase, Livros em formato físico ou digital	“Rhinosinusitis”, “Sinusitis”, “Chronic Disease”, “Child”, “Pediatrics”, “Quality of Life”
Classificação da RSC	PubMed, SciELO, Embase	“Rhinosinusitis”, “Sinusitis”, “Chronic Disease”, “Child”, “Pediatrics”, “Nasal Polyps”, “Th1 Cells”, “Th2 Cells”, “Th17 Cells”, “Allergic Fungal Sinusitis”
Diagnósticos diferenciais	PubMed, Embase, Scopus, Livros em formato digital	“Rhinosinusitis”, “Sinusitis”, “Chronic Disease”, “Child”, “Pediatrics”, “Cystic Fibrosis”, “Ciliary Motility Disorders”, “Primary ciliary dyskinesia”, “Kartagener Syndrome”, “Nasal Polyps”, “Paranasal Sinuses”
Tratamentos clínicos e uso de imunobiológicos	PubMed, Embase, SciELO, Livros em formato físico ou digital, Central de Conteúdo ANVISA	“Immunologic Deficiency Syndromes”, “Common Variable Immunodeficiency”, “Primary Immunodeficiency Diseases”, “Dupilumab”

adicionaram fatores à fisiopatogênese, agilizaram e melhoraram os tratamentos em pacientes, bem como permitiram uma melhor análise dos resultados dos tratamentos instituídos^{11,12}.

Dez endótipos diferentes foram descritos, que por sua vez foram subdivididos de acordo com biomarcadores e células T *helper* (Th) encontradas na análise do tecido e muco proveniente da fossa olfatória de pacientes, em tipo 1, tipo 2 e tipo 3, representando respectivamente padrões inflamatórios do tipo Th1, Th2 e Th17¹³.

O padrão inflamatório do tipo 1, originalmente direcionado a patógenos intracelulares, é caracterizado por uma predominância de IFN- γ e TNF- α . O padrão tipo 2, tem como alvo parasitas extracelulares e é caracterizado por uma predominância de secreção de IL-4, IL-5 e IL-13. Por fim, o padrão do tipo 3 tem como alvo bactérias e fungos extracelulares e tem predominância de IL-22 e IL-17. *In vivo*, a resposta imune é comumente mista, mas a RSC pode ser definida histologicamente de acordo com o padrão predominante.

RSC com respostas inflamatórias do tipo 1 e 3 são caracterizadas por infiltrado inflamatório neutrofílico, enquanto que respostas inflamatórias do tipo 2 são caracterizadas por infiltrado inflamatório eosinofílico¹⁴. Tanto os eosinófilos quanto os linfócitos CD4-positivos e os neutrófilos desempenham um papel importante, com linfócitos e neutrófilos sendo mais abundantes nos seios da face de crianças mais novas¹⁴⁻¹⁹. Não obstante, crianças apresentam menos dano tecidual, redução do espessamento da membrana basal e maior hipertrofia e hiperplasia das glândulas submucosas como achados característicos²⁰.

A classificação das RSC mais aceita atualmente compartimenta a patologia em dois principais grandes grupos, primária e secundária (Tabela 2). A RSC primária decorre de uma desordem inflamatória primária, não decorrente de imunodeficiências, doenças autoimunes, alterações genéticas, sinusite odontogênica ou tumorações locais, que acomete exclusivamente a via aérea ou sistema respiratório, sendo subdividida em localizada (acomete mucosa nasossinusal sem extensão para via aérea inferior ou seios paranasais

Tabela 2

Classificação das rinossinusites crônicas

Grupo	Extensão	Padrão inflamatório/ Endótipo	Fenótipo
Primária	Localizada	Tipo 1 ou Tipo 3	Sinusite isolada
		Tipo 2	Rinossinusite fúngica alérgica
	Difusa	Tipo 1 ou Tipo 3	Rinossinusites não eosinofílicas
		Tipo 2	Rinossinusites com pólipos nasais (RSCcPN) [Rinossinusites eosinofílicas], Doença atópica do compartimento central e Rinossinusite fúngica alérgica
Secundária	Localizada	Doença local	Sinusites odontogênicas, bola fúngica e tumores
	Difusa	Mecânico	Fibrose cística e Discinesia ciliar primária
		Inflamatório	Granulomatose com poliangéite e Granulomatose eosinofílica com poliangéite
		Imunidade	Imunodeficiências seletivas

contralaterais) e difusa (distúrbio inflamatório mais amplo, podendo acometer a via aérea superior e inferior), assim como endotipicamente em tipo 2 e não tipo 2¹².

Quando localizada e tipo 2, caracteriza a Rinossinusite fúngica alérgica, e quando não tipo 2, o conceito fenotípico de Sinusite isolada. Quando classificada como difusa e tipo 2, engloba as Rinossinusites com pólipos nasais (RSCcPN) [Rinossinusites eosinofílicas], Doença atópica do compartimento central e Rinossinusite fúngica alérgica, e quando não tipo 2, as Rinossinusites não eosinofílicas.

A RSC secundária decorre de uma doença sistêmica estabelecida ou de uma patologia local, como tumores nasossinusais ou sinusite odontogênica. É também subdividida em local e difusa. Quando localizada, é determinada endotipicamente como doença local, e engloba as Sinusites odontogênicas, Bola fúngica e Tumores. Quando difusa, pode apresentar três endótipos predominantes. No endótipo mecânico estão incluídas a Fibrose cística e a Discinesia ciliar

primária; no endótipo inflamatório a Granulomatose com poliangéite e a Granulomatose eosinofílica com poliangéite; por fim, quando o endótipo é imunidade, apresenta-se fenotipicamente como Imunodeficiências seletivas.

O fenótipo da RSCcPN ocorre em torno de 0,1% das RSC da faixa etária pediátrica¹⁴, e como descrito, transita entre possibilidades diagnósticas primárias e secundárias de RSC. De forma independente, sua presença deve elevar a suspeita clínica de uma possível doença congênita genética, sendo as mais prevalentes a fibrose cística e a discinesia ciliar primária^{2,14}. Na ausência de desordens genéticas, crianças com RSC refratária devem ser avaliadas para a presença de imunodeficiências humorais^{6,15} e vasculites¹⁴.

Estudos demonstrando a fisiopatologia, assim como evidenciando a potencial relevância da classificação em endótipos e fenótipos das RSC na população pediátrica são limitados. A maior parte dos estudos evidencia uma menor prevalência de RSCcPN em crianças em comparação aos adultos¹⁹, com exceção

dos casos em que há diagnóstico de Fibrose cística, Rinossinusite fúngica alérgica e Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina (DREA)²¹⁻²⁵.

Diagnósticos diferenciais

Fibrose cística

A fibrose cística (FC) decorre de mutações no gene CFTR que levam à formação de canais de cloreto homônimos disfuncionais, ou à ausência desses transportadores, no epitélio respiratório, resultando em secreções viscosas espessas que favorecem infecções no trato respiratório²⁶. Trata-se de uma desordem autossômica recessiva, diagnosticada por níveis elevados de cloreto no suor e/ou teste genético⁶.

Secreções persistentes e inflamação tecidual bloqueiam os óstios sinusais, resultando em hipóxia, edema da mucosa e comprometimento adicional da função mucociliar²⁷. Consequentemente, indivíduos com FC apresentam RSC, com ou sem polipose nasossinusal, em 90-100% dos casos²⁸. A obstrução nasal está presente em cerca de 80%, a anosmia, em 25%, e a rinorreia e a cefaleia em mais de 50% dos casos²⁹. Alguns estudos demonstram que a polipose nasossinusal, decorrente do processo inflamatório crônico local, ocorre em até 86% dos pacientes com FC, prevalência que aumenta com a idade^{29,30}. Apesar da alta incidência da RSC em pacientes com FC, apenas 10-15% relatam sintomas nasossinuais³¹.

À tomografia computadorizada de seios da face, indivíduos com FC apresentam tipicamente expansão dos seios paranasais, mais comumente evidenciada como uma pseudomucocele dos seios maxilares, assim como um hipodesenvolvimento dos seios frontal e esfenoidal, sem erosão óssea associada³². Em crianças, a avaliação tomográfica é indicada apenas nas etapas do planejamento cirúrgico, pois não altera a conduta clínica³³. Atualmente, a escolha entre o manejo clínico e a cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) carece de critérios bem definidos, sendo pautada pela experiência do médico e pelas queixas do paciente. Nesse contexto, a baixa incidência de sintomas autorrelatados, a despeito de sinais radiológicos e endoscópicos de acometimento sinusal, evidencia a dificuldade da indicação cirúrgica³⁴.

Análises envolvendo somente a população pediátrica apontam a prevalência de polipose nasossinusal em 5-15,2% dos pacientes com FC^{35,36}. Do ponto de vista propedêutico, há de se adotar um alto índice de suspeição de FC em crianças com polipose nasal e

sinusite, especialmente quando acompanhadas de dificuldade no ganho de peso, alterações gastrointestinais, e doenças respiratórias, com destaque para rinite alérgica e asma⁶. A testagem inclui a triagem neonatal (ou “teste do pezinho”), avaliação de painel genético e o teste de cloreto de suor⁶.

Discinesia ciliar primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é um conjunto de distúrbios que cursam com comprometimento da depuração mucociliar por dismotilidade e/ou redução da quantidade de cílios no epitélio respiratório, decorrente de mutações cuja herança é autossômica recessiva⁶. Clinicamente, a DCP tem predomínio de manifestações na infância, abrangendo sintomas crônicos, como tosse produtiva e obstrução nasal, além de rinite crônica, otite média recorrente e síndrome da angústia respiratória do recém-nascido^{37,38}. A DCP associada a *situs inversus* e bronquiectasias constitui a forma clínica conhecida como Síndrome de Kartagener³⁹.

Em lactentes, crianças, e adolescentes de até 15 anos de idade com DCP, a prevalência de sintomas nasossinuais contínuos é estimada em 35%, similarmente à prevalência de evidências endoscópicas de obstrução nasal, com destaque para alterações da mucosa e hipertrofia de conchas inferiores⁴⁰. A ocorrência de RSC em pacientes adultos com DCP documentada em séries recentes é de 59-100%, e está atrelada a scores SNOT-22 (22-item *Sinonasal Outcome Test*) na faixa ‘moderada’⁴⁰⁻⁴⁴. A RSC consta na tríade típica da Síndrome de Kartagener, determinando uma prevalência mais próxima de 100% nessa forma⁴⁵⁻⁴⁷.

Na população pediátrica, a polipose nasal é menos prevalente, estando presente em menos de 10%, embora a DCP tenha sido associada à RSCcPN em maior frequência (15-33%) dos pacientes em todas as faixas etárias^{6,40,43,48}. Estima-se que a incidência de otite média grave com efusão em crianças com DCP seja próxima de 85%, com relatos de taxas superiores a 92%^{49,50}. O acometimento otológico recorrente incorre em maior frequência de perda auditiva, em especial, condutiva, nesse grupo de pacientes⁵⁰.

A hipótese diagnóstica de DCP deve ser considerada na apresentação de RSC refratária ao tratamento clínico e associada a otite média recorrente³⁹. A investigação que sucede essa suspeita abrange exames histopatológicos, com destaque para a biópsia seguida de microscopia eletrônica; testes genéti-

cos, dentre os quais o sequenciamento completo do exoma (WES, do inglês *Whole Exome Sequencing*) apresenta acurácia própria de 97%; e a medição de óxido nítrico nasal, teste sensível e específico para DCP, a qual tem precisão diagnóstica similar a estes dois métodos, se utilizadas manobras de fechamento palatino^{6,51,52}. Os achados tomográficos nasossinusais mais frequentes em crianças com DCP são a hipoplasia ou aplasia de seios paranasais esfenoidal, frontal, maxilares e/ou etmoidal sendo os mais acometidos, em geral, nessa ordem^{53,54}.

Imunodeficiências primárias (Erros Inatos da Imunidade)

Síndromes relacionadas à imunodeficiência primária, especialmente as relacionadas à imunidade humoral, devem ser consideradas em pacientes pediátricos com quadros de rinossinusites agudas frequentes e persistentes, em casos de rinossinusite crônica ou em casos de rinossinusite associada à otite média, bronquiectasias ou pneumonia^{7,55-57}. Tais pacientes, devido à disfunção ou deficiência de anticorpos, apresentam ainda risco aumentado de infecções invasivas, como meningite, osteomielite e septicemia⁵⁸.

Alguns estudos buscaram avaliar a prevalência de comprometimento da imunidade humoral em crianças, manifestada por baixos níveis de imunoglobulina ou hiporresponsividade à vacina pneumocócica, com resultados que variam entre 21,8% e 34%^{55,56}. Não obstante, em um estudo envolvendo 4.044 crianças diagnosticadas com rinossinusite crônica, 12,3% obteve um diagnóstico consistente com um distúrbio imunológico⁵⁷. Quando avaliados pacientes pediátricos com diferentes tipos de imunodeficiência humoral primária, evidenciou-se RSC com maior prevalência naqueles com diagnóstico de agamaglobulinemia (85,96%), seguidos por aqueles com diagnóstico de disgamaglobulinemia (81,81%) e outras deficiências de anticorpos (72,72%)⁵⁹. A verdadeira incidência de imunodeficiências primárias em pacientes pediátricos com rinossinusite crônica não é conhecida³⁹.

Disfunção imune humoral em pacientes pediátricos pode evidenciar IgG total e subclasses de IgG baixas, IgA baixa e resposta imune inadequada à vacina antipneumocócica, visto que os principais exemplos de imunodeficiências nesta faixa etária incluem a imunodeficiência comum variável, deficiência de subclasses de IgG, deficiência seletiva de IgA e deficiência de anticorpos específica^{7,32,39}. Em crian-

ças em que a sensibilização alérgica é considerada, um IgE total baixo ou ausente deve levar à avaliação de uma possível imunodeficiência primária⁶⁰.

A imunodeficiência comum variável é caracterizada por hipogamaglobulinemia, com redução de níveis IgG e IgA ou IgM, assim como sintomatologia clínica variável, envolvendo principalmente infecções recorrentes de via aérea superior e inferior, com possível desenvolvimento de bronquiectasias com o decorrer da doença⁵⁷. São descritos como possíveis sintomas concomitantes infecções gastrointestinais, diarreia crônica, esplenomegalia, doença hepática, hipertensão portal e condições autoimunes como trombocitopenia, anemia hemolítica e anemia perniciosa^{57,61}. Há maior risco de desenvolvimento de malignidades, com predominância de linfoma de células B^{61,62}. O tratamento requer a reposição de imunoglobulina, com redução da incidência de pneumonias e de hospitalizações⁶³.

A deficiência seletiva de IgA está associada a níveis séricos de IgA diminuídos, com níveis normais de IgG e IgM. Trata-se da imunodeficiência primária mais comum, e sintomas incluem infecções sinusais e pulmonares recorrentes, infecções gastrointestinais e desordens inflamatórias, predisposição à asma e atopia, e anafilaxia na presença de anticorpos anti-IgA. O tratamento envolve o manejo de condições associadas e a consideração do uso de antibioticoprofilaxia⁵⁷.

A deficiência de subclasses de IgG decorre de uma deficiência de um dos quatro isótipos de IgG, com níveis séricos normais de IgG total. Clinicamente pode predispor infecções sinusais e pulmonares de repetição, atopia, deficiência de IgA associada e resposta inadequada à vacinação⁶⁴. Devido ao fato de que a IgG1 corresponde a 60% da IgG total, deficiências dessa subclasse podem gerar queda do IgG total. As deficiências de IgG2 ocorrem de forma mais prevalente em crianças em detrimento aos adultos, e podem estar associadas a infecções recorrentes, visto o seu papel na resposta contra antígenos capsulares polissacarídes. A deficiência de IgG3 é mais comum em adultos, e a de IgG4 é a mais comum na população em geral, estando associada a infecções pulmonares, bronquiectasias e condições autoimunes^{57,65,66}. O tratamento envolve a vacinação conjugada para pneumococo em casos de resposta pobre à vacina não conjugada, antibioticoprofilaxia, e de forma controversa, a reposição de Ig endovenosa^{67,68}.

A deficiência de anticorpos específicos polissacarídes é caracterizada por concentrações séricas normais de IgG, IgM e IgA, com resposta inadequada aos

antígenos polissacarídeos, e é associada clinicamente a quadros de rinite alérgica e infecções recorrentes, como otites médias, sinusites e bronquites^{57,69-71}. A incidência de deficiência de anticorpos específicos em crianças com infecções recorrentes é de 14,9%⁷⁰. É recomendada a vacinação conjugada para pneumococo 13, e em crianças que não apresentaram resposta à vacinação polissacaríde para pneumococo, 80-90% respondem à vacinação conjugada⁷². A antibioticoprofilaxia pode ser indicada, e a reposição de imunoglobulina endovenosa permanece controversa⁵⁷.

O diagnóstico de agamaglobulinemia também deve ser considerado nestes pacientes. A imunodeficiência é decorrente de mutações genéticas, esporádicas ou ligadas ao X, que resultam em deficiência de sinalização celular e alterações na sobrevivência de células B. As manifestações clínicas são descritas ainda no primeiro ano de vida, normalmente sendo relatadas infecções por germes encapsulados, assim como episódios de sinusites e otites médias devido à deficiência de IgA secretada⁵⁷. O tratamento envolve a reposição de Ig endovenosa⁷⁷.

Outros diagnósticos diferenciais devem incluir Síndrome de Wiskott-Aldrich, Doença granulomatosa crônica, Síndrome de Chédiak-Higashi, Imunodeficiência combinada grave, Síndrome de DiGeorge e distúrbios do complemento e ataxia-telangiectasia.

Segundo o EPOS 2020, parece prudente avaliar a função imunológica da criança com rinossinusite crônica ou recorrente com dosagem quantitativa de imunoglobulinas (IgG total e subclasses, IgA, IgM, IgE) e sorologia para tétano e difteria, além de dosagem de anticorpos antipneumocócicos - 23 sorotipos (antes e após 6-8 semanas da imunização com vacina Pneumo-23)⁶.

Tratamentos clínicos e uso de imunobiológicos

No tratamento da rinossinusite crônica na faixa etária pediátrica, embora não haja estudos que mostrem altos níveis de evidências científicas, acredita-se que corticosteroides tópicos nasais possam ser utilizados em vista do seu potencial efeito anti-inflamatório e perfil de segurança. Assim como para os corticosteroides intranasais, os estudos sobre o uso de solução salina nasal na RSC infantil são escassos, e o nível de evidência não é alto. Entretanto, seu uso é geralmente indicado baseando-se no benefício que tem sido demonstrado na população adulta⁷.

A adição de cursos curtos de corticosteroides sistêmicos se mostraram efetivos em pacientes selecionados. Estes cursos são usualmente utilizados para tratamento de distúrbios inflamatórios sinusais não responsivos ao uso de corticosteroides tópicos³⁹. Cabe dizer que o potencial de efeitos adversos do uso de corticosteroides sistêmicos justifica o seu uso limitado aos casos refratários ao tratamento conservador^{74,75}. A Academia Brasileira de Rinologia discorre que o uso sistêmico de corticosteroides de forma gradual decrescente associado ao antibiótico parece ser mais efetivo na RSC em crianças quando comparado ao uso de placebo, mas mantém o posicionamento de não recomendação do uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento de RSC em criança⁷.

Há estudos demonstrando que o uso de antibióticos orais, por períodos de tempo curtos (até 4 semanas) ou longos (12-15 semanas), assim como o uso de antibióticos injetáveis ou tópicos, não é justificado na faixa etária pediátrica^{1,76}. O uso de antibioticoprofilaxia em pacientes com sintomas recorrentes é controverso. Seu uso pode ser benéfico em pacientes com fibrose cística, discinesia ciliar primária ou em pacientes com imunodeficiência primária⁷⁶.

O tratamento cirúrgico é considerado quando há falha do tratamento conservador³⁹. A Academia Brasileira de Rinologia recomenda que as principais intervenções cirúrgicas devam ser direcionadas a procedimentos mais simples, como adenoidectomia e lavagem sinusal, com boas taxas de sucesso. A cirurgia endoscópica nasossinusal é preferencialmente indicada na presença de comorbidades como fibrose cística, discinesia ciliar primária e imunodeficiências, utilizando a técnica e extensão adequadas à doença de base⁷.

Imunobiológicos são uma modalidade de tratamento emergente para a rinossinusite crônica eosinofílica em adultos, tendo como alvo vários mediadores associados à inflamação do tipo 2, incluindo IL-5, IL-4 e IgE¹¹. Há apenas um imunobiológico atualmente aprovado para uso em RSC na faixa etária pediátrica, o dupilumabe, indicado como tratamento de manutenção complementar em paciente com 12 anos ou mais com rinossinusite crônica com pólipos nasais inadequadamente controlada⁷⁷. Sua segurança foi demonstrada em crianças a partir de 6 meses de idade para outras indicações, como dermatite atópica moderada a grave¹¹.

Evidências científicas para o uso de imunobiológicos para rinossinusite crônica na população pediátrica

ainda são escassas. Há apenas um estudo publicado sobre o uso de dupilumabe na população pediátrica com RSC com pólipos nasais, estabelecido no contexto do fenótipo DREA, e é observado apenas um outro ensaio clínico robusto em andamento, com uso de dupilumabe, em programa de uso compassivo².

O dupilumabe teve aprovação da Anvisa para pacientes com 12 anos de idade ou mais em janeiro de 2025 no Brasil. A aprovação é respaldada por evidências de dois ensaios clínicos pivotais (SINUS-24, SINUS-52) positivos em adultos com RSC com pólipos nasais inadequadamente controlada, dados farmacocinéticos de pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com asma moderada a grave e dados de segurança do dupilumabe em adolescentes com 12 anos ou mais com asma moderada a grave. Foram apresentados resultados de uma abordagem de extrapolação dos dados de população pediátrica com asma, dermatite atópica e esofagite eosinofílica e dados de eficácia em adultos com RSC com pólipos nasais⁷⁸.

Conclusão

A RSC em pacientes pediátricos representa um fardo considerável para pacientes e familiares. Embora muitos dos fenótipos e endótipos que constituem a RSC adulta também estejam presentes na infância e na adolescência, principalmente nos casos de RSC com pólipos nasais, temos de estar atentos aos diagnósticos diferenciais.

Em tempos de aprovação de imunobiológico para o tratamento da RSC com pólipos nasais em pacientes com idade a partir de 12 anos, a avaliação de causas secundárias é fundamental a fim de garantir uma terapia eficaz e segura para esse perfil de paciente.

Referências

- Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, Lee JT, Parikh SR, Pena M, et al. Clinical Consensus Statement: Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):542-53. doi: 10.1177/0194599814549302.
- Rahavi-Ezabadi S, Zhou S, Lee SE, Ference E, Magit A, Leuin S, et al. Biologic Therapy in Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;171(1):35-44. doi: 10.1002/ohn.717.
- Kosugi EM, Villa JF, Hoppactah E, Santos JRF, Luz-Matsumoto GR. Rinossinusites Fúngicas: Aspectos Clínicos e Manejo. In: Balsalobre L, Tepedino M, eds. *Rinologia 360°: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Rio de Janeiro: Thieme Revinter. 2021. p. 139-46.
- Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(6):1048-52. doi: 10.1177/0194599817721177.
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10. 1999;(200)1-203.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Supl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Consenso sobre Rinossinusites: Evidências e Experiências. São Paulo: ABORL-CCF; 2024. p. 77-80.
- Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(1):17-26. doi: 10.1067/mhn.2003.41.
- Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology.* 2014;52(3):225-30. doi: 10.4193/Rhin12-011-2.
- Cunningham MJ, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(11):1363-8. doi: 10.1001/archotol.126.11.1363.
- Morgan E, Cunningham MJ, Adil EA. Phenotyping and Endotyping Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;173(1):243-50. doi: 10.1002/ohn.1231.
- Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):831-8. doi: 10.1001/jamaoto.2020.1453.
- Soler ZM, Schlosser RJ, Bodner TE, Alt JA, Ramakrishnan VR, Suh JD, et al. Endotyping chronic rhinosinusitis based on olfactory cleft mucus biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1732-41. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.021.
- Di Cicco ME, Bizzoco F, Morelli E, Comberiati P, Peroni DG. Nasal polyps in children: The early origins of a challenging adulthood condition. *Children (Basel).* 2021;8(11):997. doi: 10.3390/children8110997.
- Baroody FM, Hughes CA, McDowell P, Hruban R, Zinreich SJ, Naclerio RM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(12):1396-402. doi: 10.1001/archotol.1995.01890120054010.
- Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(10):1071-6. doi: 10.1001/archotol.1996.01890220037007.
- Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *J Pediatr* 2004;144(2):206-12. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.11.009.
- Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr.* 2009;154(5):754-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.035.
- Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: Differences and similarities with the adult form. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1):85-90. doi: 10.1177/0194599810390443.
- Brown HJ, Khalife S, Ganesan V, Tewfik MA, Valera F, Solares CA, et al. Histopathologic differences between adult and pediatric patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(1):25-30. doi: 10.1002/alr.23037.
- Baroody FM, Hughes CA, McDowell P, Hruban R, Zinreich SJ, Naclerio RM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(12):1396-402. doi: 10.1001/archotol.1995.01890120054010.

22. Campbell JM, Graham M, Gray HC, Bower C, Blaiss MS, Jones SM. Allergic fungal sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):286-90. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61237-9.
23. Slim MAM, Dick D, Trimble K, McKee G. Pediatric nasal polyps in cystic fibrosis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016214467. doi: 10.1136/bcr-2016-214467.
24. Tuttle KL, Schneider TR, Hendrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):756-8. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.016.
25. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(12 Pt 1):1081-6. doi: 10.1177/000348940211101204.
26. Bush A, Amaral MD, Davies JC, Simmonds NJ, Taylor-Cousar JL, Ranganathan SC, Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. 4^a ed. Boca Raton: CRC Press; 2023. p. 37-65.
27. Mainz J, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):163-74. doi: 10.1007/s11882-012-0250-y.
28. Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1996;106(8):1005-9. doi: 10.1097/00005537-199608000-00018.
29. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(4):323-37.
30. Ryan M. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16(3):231-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282fcd3c5.
31. Lowery AS, Gallant JN, Woodworth BA, Brown RF, Sawicki GS, Shannon CN, et al. Chronic rhino-sinusitis treatment in children with cystic fibrosis: A cross-sectional survey of pediatric pulmonologists and otolaryngologists. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;124:139-42. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.034.
32. Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):29. doi: 10.1007/s11882-020-00924-6.
33. Cavel O, Quintal MC, Marcotte JÉ, Garel L, Froehlich P. Restricting indications for sinonasal computed tomography in children with cystic fibrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan;139(1):54-8. doi: 10.1001/jamaoto.2013.1063.
34. Illing EA, Woodworth BA. Management of the upper airway in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(6):623-31. doi: 10.1097/MCP.000000000000107.
35. Thomé DC, Tomikowa SO, Romano F, Padera F, Adde FV, Voegels RL, et al. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):S5.
36. Schmitt EJ, Neaville W, Pougdee T. Prevalence of cystic fibrosis in children who present with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2 Supl 1):S156. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.078.
37. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
38. Guan Y, Yang H, Yao X, Xu H, Liu H, Tang X, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Children With Primary Ciliary Dyskinesia in China. *Chest*. 2021;159(5):1768-81. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.006.
39. Ramadan HH, Chaiban R, Makary C. Pediatric Rhinosinusitis. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):275-86. doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.002.
40. Lam YT, Papon JF, Alexandru M, Anagiotos A, Armengot M, Boon M, et al. Sinonasal disease among patients with primary ciliary dyskinesia: an international study. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00701-2022. doi: 10.1183/23120541.00701-2022.
41. Sommer JU, Schäfer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383-8. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
42. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, Bassinet L, Honoré I, Legendre M, et al. Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. 2019;8(5):619. doi: 10.3390/jcm8050619.
43. Zawawi F, Shapiro AJ, Dell S, Wolter NE, Marchica CL, Knowles MR, et al. Otolaryngology Manifestations of Primary Ciliary Dyskinesia: A Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;166(3):540-7. doi: 10.1177/01945998211019320.
44. Günaydin RÖ, Eroglu E, Tellioglu B, Emiralioglu N, Özçelik HU, Yalçın E, et al. Evaluation of otorhinolaryngological manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;168:111520. doi: 10.1016/j.ijporl.2023.111520.
45. Ortega HAV, Vega NA, Santos BQ, Maia GTS. Discinesia ciliar primária: considerações sobre seis casos da síndrome de Kartagener. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):602-8.
46. Marzouki NE, Alaoui-Inboui FZ, Slaoui B. Kartagener's Syndrome: A Case Series. *Cureus*. 2024;16(6):e61722. doi: 10.7759/cureus.61722.
47. Kant S, Mishra M, Kumar N, Jaiswal A, Verma A. Kartagener's syndrome: A Case Series. *Lung India*. 2012;29(4):366-9. doi: 10.4103/0970-2113.102831.
48. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(12):986-91. doi: 10.1002/alr.21227.
49. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264-76. doi: 10.1183/09031936.00176608.
50. Kreicher KL, Schopper HK, Naik AN, Hatch JL, Meyer TA. Hearing loss in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;104:161-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.005.
51. Gileles-Hillel A, Mor-Shaked H, Shoseyov D, Reiter J, Tsabari R, Hevroni A, et al. Whole-exome sequencing accuracy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00213-2020. doi: 10.1183/23120541.00213-2020.
52. Oh J, Lee JS, Park MS, Kang YA, Cho HJ, Kim SY, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia via Whole Exome Sequencing and Histologic Findings. *Yonsei Med J*. 2024;65(1):48-57. doi: 10.3349/ymj.2023.0238.
53. Pifferi M, Bush A, Caramella D, Di Cicco M, Zangani M, Chinellato I, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):566-71. doi: 10.1183/09031936.00068810.
54. Pappa AK, Sullivan KM, Lopez EM, Adams KN, Zanation AM, Ebert CS, et al. Sinus Development and Pneumatization in a Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(1):72-6. doi: 10.1177/1945892420933175.
55. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*. 1991;87(3):311-6.
56. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2(4):161-6.
57. Huwyler C, Lin SY, Liang J. Primary Immunodeficiency and Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):233-49. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.003.
58. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med*. 1995;333(7):431-40. doi: 10.1056/NEJM199508173330707.
59. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(9):1587-92. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.04.013.

60. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(7):37. doi: 10.1007/s11882-018-0792-8.
61. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Moulot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1547-54. doi: 10.1086/587669.
62. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945.
63. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):1001-4. doi: 10.1067/mai.2002.124999.
64. Lui CM, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):195-202. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.00058.x.
65. Roifman C, Levison H, Gelfand E. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet.* 1987;1(8541):1075-7. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90494-6.
66. Kim JH, Park HJ, Choi GS, Kim JE, Choi Y, Park HS. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):824-8. doi: 10.3346/jkms.2010.25.6.824.
67. Olander-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Riesbeck K, Gross R, et al. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):44-50. doi: 10.1080/00365540600951192.
68. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra K, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(3):267-74. doi: 10.1159/000199723.
69. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, Grammer LC, Conley DB, Kern RC, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(4):241-4. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3653.
70. Boyle R, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(3):486-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03242.x.
71. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma. Immunol.* 2006;97(3):306-11. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60794-6.
72. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC 3rd, Martinez-Valdez L, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(8): 685-91. doi: 10.1097/00006454-199808000-00005.
73. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabot-Hanin F, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134(5):589-96. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70246-5.
74. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turkas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Allergy Clin Imm.* 2011;128(2):348-52. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.045.
75. Kosugi EM, Saraceni Neto P, Pignatari SS. Rinossinusite aguda. In: Piltcher OB, Costa SS, Selaimen FA. *Rotinas em Otorrinolaringologia.* Vol 1. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 172-7.
76. Kuruvilla M, Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):573-82. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013.
77. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Dupixent®: solução injetável [Bula]. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260335>.
78. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent (dupilumabe): nova indicação [Internet]. Brasília: Anvisa; 2025 Jan 20. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao-6>.

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

Correspondência:
Sergio Duarte Dortas-Junior
E-mail: sdortasjr@medicina.ufrj.br

Pathogenic processes related to IgA deposition

Processos patogênicos relacionados ao depósito de IgA

Victoria Luisa Pereira Aguiar¹, Maria Helena Sampaio Favarato¹

ABSTRACT

Immunoglobulin A (IgA) antibodies play an important role in immunity owing to their structure, glycosylation, location, receptor interactions, and multiple functions. Dysregulation of IgA-mediated immune responses can result in diseases associated with IgA deficiency or inflammation, including diseases characterized by tissue deposition of IgA, such as IgA nephropathy (IgAN), IgA vasculitis (IgAV), and linear IgA bullous dermatosis (LABD). A systematic literature review was conducted to describe the pathogenic mechanisms underlying IgA deposition in IgAN, IgAV, and LABD. Searches were performed in the PubMed, BVS, and LILACS databases, including articles published from 2018 to 2023 in English, Portuguese, Spanish, and French. Results were summarized to correlate key pathogenic mechanisms with relevant clinical findings. A total of 461 articles were identified, of which 46 were included for IgAV, 122 for IgAN, and 3 for LABD. In IgA-V, galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) produced by activated B cells forms immune complexes that activate neutrophils and trigger vascular inflammation. In IgAN, pathogenesis involves the aberrant production of Gd-IgA1, formation of autoantibodies, glomerular and mesangial deposition, and complement activation. In LABD, genetic susceptibility appears to play an important role, particularly through associations with specific human leukocyte antigen (HLA) alleles. Several HLA alleles have also been associated with disease susceptibility. In addition, elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-17, IL-8, and IL-6, as well as dysregulation of immune cells, such as T helper 1 (Th1), Th2, Th17, and regulatory T cells, contribute to disease pathogenesis. This review integrates current knowledge of the pathogenic mechanisms of IgA deposition and dysfunction, correlating them with diverse clinical manifestations observed across IgA-mediated diseases.

Keywords: Immunoglobulin A, IGA glomerulonephritis, IgA vasculitis, immune system diseases, linear IgA bullous dermatosis.

RESUMO

Os anticorpos do isotipo imunoglobulina A (IgA) desempenham um papel importante na imunidade devido à sua estrutura, glicosilação, localização e interações com receptores, bem como às suas múltiplas funções. Disfunções nesse sistema podem levar a doenças associadas à deficiência de IgA ou à inflamação, como doenças relacionadas à deposição tecidual de IgA: nefropatia por IgA (NIgA), vasculite por IgA (VAIgA) e dermatose autoimune bolhosa mediada por IgA (DIgA). Foi realizada revisão sistemática nos bancos de dados PubMed, BVS e LILACS com o objetivo de descrever os processos patogênicos que explicam a deposição de IgA na NIgA, VAIgA e DIgA. A busca por artigos incluiu artigos do período 2018 a 2023 nos idiomas português, inglês, francês e espanhol. Os resultados foram resumidos de forma a correlacionar os pontos-chave da patogênese e os achados clínicos relevantes. Foram encontrados 461 artigos, sendo incluídos 46 para VAIgA, 122 para IgAN e 3 para DIgA. A NIgA envolve produção aberrante de IgA1, formação de autoanticorpos, deposição glomerular e mesangial e ativação do complemento. Na DIgA, destaca-se a influência genética em doenças dermatológicas, como a associação com alguns alelos HLA. Na IgA-V, a Gd-IgA1 produzida por células B ativadas e imunocomplexos ativa neutrófilos, desencadeando inflamação vascular. Os alelos HLA estão associados à suscetibilidade. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-17, IL-8, IL-6, estão elevadas, enquanto células imunes (Th1, Th2, Th17 e Treg), estão desreguladas. Esta revisão de literatura unifica o conhecimento atual sobre a fisiopatologia das doenças relacionadas à deposição e disfunção de IgA, correlacionando-a com as diferentes manifestações clínicas.

Descritores: Imunoglobulina A, glomerulonefrite por IGA, vasculite por IgA, doenças do sistema imunitário, dermatose linear bolhosa por IgA.

1. Universidade Municipal de São Caetano do Sul - São Caetano do Sul, SP, Brazil.

Introduction

Immunoglobulin A (IgA) plays a critical role in the immune response, especially at mucosal surfaces. IgA exists in 2 main forms, commonly classified as monomeric IgA and dimeric IgA. Its structure enables interactions with immune cells and molecules of the complement system through the Fc region of its heavy chains, while the Fab region, composed of light chains, is responsible for recognizing and binding specific antigens. The production of IgA depends on the activation of B cells within mucosa-associated lymphoid tissue (MALT).

B-cell activation is initiated by antigens present on mucosal surfaces, many of which are derived from pathogens.¹ Activated B cells subsequently proliferate and differentiate into IgA-producing plasma cells. Two major pathways are involved in IgA production: the T cell-dependent pathway and the T cell-independent pathway. In the T cell-dependent pathway, interactions between activated B cells and CD4+ T helper (Th) cells are essential for IgA production. Th cells secrete cytokines, such as interleukin (IL)-4 and IL-5, which promote the differentiation of B cells into IgA-producing plasma cells.² In contrast, the T cell-independent pathway occurs without the direct involvement of Th cells. In this mechanism, specific antigens directly activate B cells, leading to IgA production.³ After differentiation, IgA-producing plasma cells secrete IgA, which is subsequently transported across the epithelium to mucosal surfaces.⁴

Although IgA production is a physiological process essential for mucosal immunity, abnormal immune responses involving IgA can contribute to the development of several pathological conditions. These disorders arise from aberrant IgA-mediated mechanisms and include linear IgA bullous dermatosis (LABD), dermatitis herpetiformis, IgA vasculitis (IgAV; formerly known as Henoch-Schönlein purpura), and IgA nephropathy (IgAN; formerly known as Berger's disease).

Several studies have highlighted the importance of understanding the mechanisms underlying IgA deposition in tissues to improve patient care and support the development of targeted therapeutic strategies. Therefore, investigating the formation of IgA deposits and their role in disease pathophysiology is essential for advancing current knowledge of these conditions. The primary objective of this review was to examine the pathogenic mechanisms associated with IgA deposition in different tissues, with a particular

focus on IgAV, IgAN, and LABD. In addition, a practical diagram was developed for health care professionals to summarize the key pathogenic mechanisms and correlate them with their most relevant clinical manifestations.

Methods

A systematic literature review was conducted to describe the pathogenic mechanisms underlying IgA deposition in IgAV, IgAN, and LABD. Literature searches were performed in the PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), and LILACS databases.

For IgAV, the search strategy used was: ("IgA vasculitis" OR "Henoch-Schönlein purpura") AND ("pathogenesis"). For IgAN, the following descriptors were applied: ("IgA nephropathy" OR "Berger's disease") AND ("pathogenesis"). For LABD, the search strategy used was: ("IgA dermatosis" AND ("pathogenesis")). Searches were limited to articles published between 2018 and 2023 and written in English, Portuguese, Spanish, or French.

The retrieved studies were screened to identify the publications most relevant to the research question. Article selection was based on study design and eligibility according to the predefined inclusion and exclusion criteria described below.

After study selection and analysis, a diagram summarizing the main findings was developed as a practical resource for readers. All studies were independently and blindly reviewed by 2 authors based on their original citations. Publications were classified as "relevant," "partially relevant," and "not relevant." Studies categorized as "relevant" underwent full-text review by the same authors. Any disagreements regarding study eligibility or evaluation were resolved through discussion between the authors until consensus was reached.

Studies addressing the main pathogenic mechanisms associated with IgA deposition were considered eligible for inclusion. Case reports, clinical case series, or systematic reviews were excluded, as were articles published before 2018 or in languages other than English, Portuguese, Spanish, and French. Selected studies were grouped according to the disease investigated —IgAV, IgAN, or LABD— to facilitate the analysis of disease-specific pathogenic mechanisms.

Data extracted from the included studies were used to develop a practical diagram integrating the major pathogenic pathways and the main clinical

manifestations of each disease. The methodology used to construct this visual synthesis was based on the propositions described by Rohwer et al.⁵

IgA vasculitis

The literature search using the selected descriptors identified 108 articles, 46 of which met the inclusion criteria. The study selection process is presented in a PRISMA flow diagram (Figure 1).⁶ The diagram summarizing the main findings is shown in Figure 2.

IgAV and IgAN share morphological similarities regarding IgA deposition. However, histopathologically, crescents are more frequently observed in renal biopsies from patients with IgAV than in those with IgAN.^{7,8} Therefore, the frequent presence of crescents is expected in the histological description of IgAV. According to Pillebout,⁹ immunofluorescence in IgAV shows deposition of IgA, IgG, IgM, C3, and fibrin in the mesangium. Light microscopy may reveal mesangial hypercellularity with increased mesangial matrix, endocapillary hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, and cellular crescents.

The pathogenesis of IgAV is still unclear; however, several mechanisms have been proposed to explain disease development. The formation of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) and related immune complexes appears to play a key role in IgAV. In addition, IgA binding to the Fc alpha 1 receptor stimulates neutrophil activation, leading to systemic vascular inflammation and tissue damage.¹⁰ Mucosal antigens can activate B cells in MALT through T cell-dependent or T cell-independent pathways, including activation through Toll-like receptor (TLR) signaling.¹¹ In association with genetic factors, activated B cells differentiate into plasma cells and produce Gd-IgA1. Gd-IgA1 and anti-Gd-IgA1 autoantibodies form circulating immune complexes together with other components. These immune complexes subsequently deposit in target organs and activate inflammatory responses, providing a pathogenic basis for IgAV.¹² Immune complexes also increase the production of C3 and C5 in endothelial cells and induce the expression of IL-8, E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1).

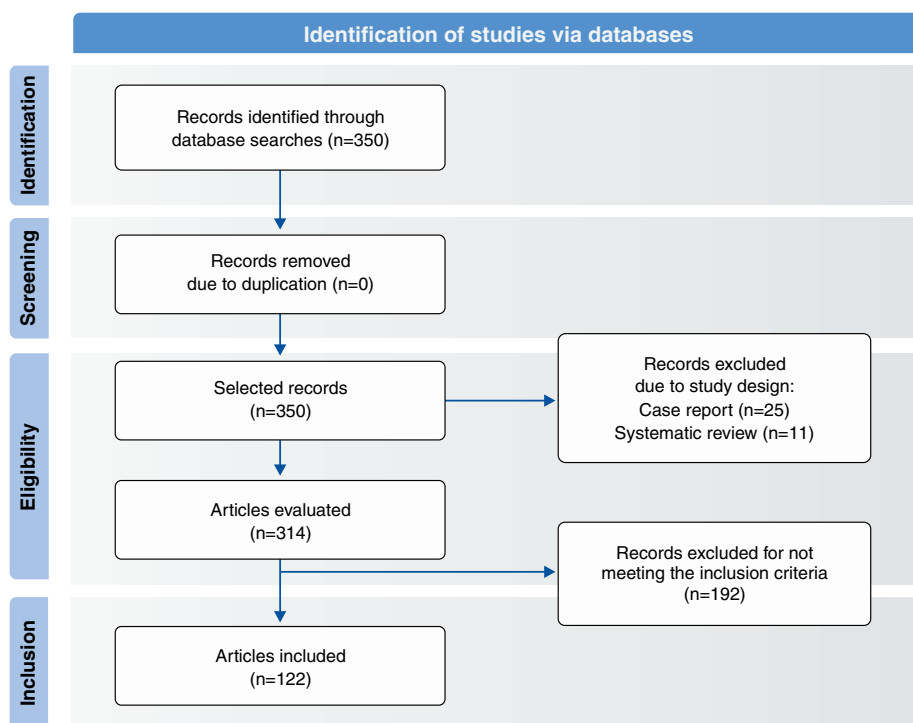
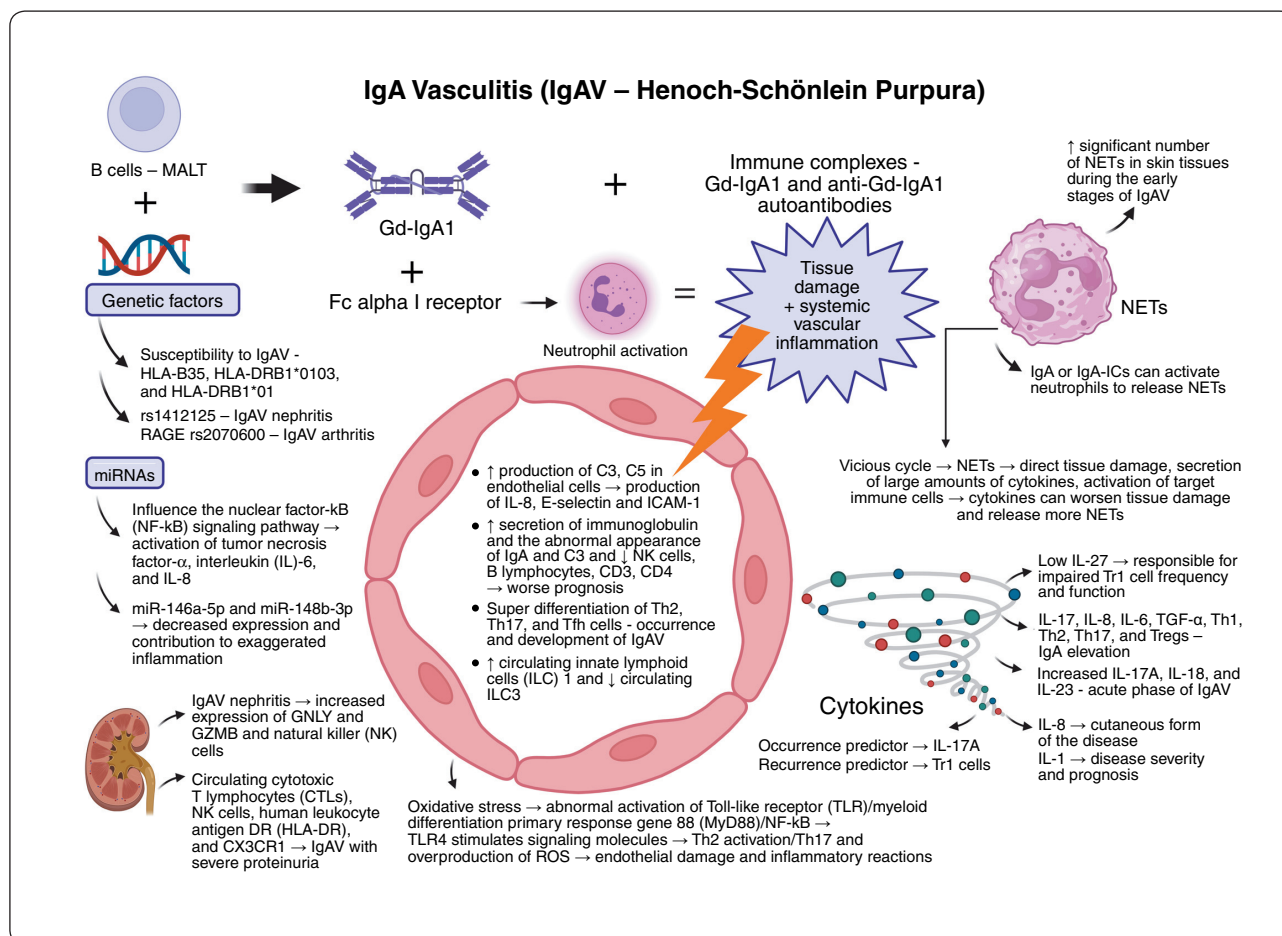


Figure 1
PRISMA flow diagram⁶ of records identified for IgA vasculitis

**Figure 2**

Practical diagram for IgA vasculitis

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; HLA: human leukocyte antigen; miRNA: microRNA; Gd-IgA1: galactose-deficient IgA1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; Th: T helper; Tfh: T follicular helper; ROS: reactive oxygen species; NETs: neutrophil extracellular traps; IgA-ICs: IgA-containing immune complexes; TGF-α: transforming growth factor alpha; Tregs: regulatory T cells.

Created by the author using BioRender software, 2024.

Inflammatory cell infiltration further increases ICAM-1 expression.^{12,13} IgA1 has also been identified as an autoantibody in host immunity. IgA1 promotes immune-complex deposition in blood vessels, leading to complement activation, inflammation exacerbation, and vascular injury.¹⁴ During disease progression, a reduction in natural killer (NK) cells, B lymphocytes, CD3+ cells, and CD4+ cells may occur, along with increased immunoglobulin secretion and abnormal IgA and C3 expression. These alterations may indicate a worse prognosis and increased risk of dedifferentiation.¹⁵ Furthermore, circulating cytotoxic T lymphocytes and NK cells are activated in patients with IgAV and severe proteinuria, with increased surface expression of human leukocyte antigen DR (HLA-DR) and CX3CR1.

Several cell populations are involved in IgAV pathogenesis. Among the inflammatory mediators involved, IL-17, IL-8, IL-6, and transforming growth factor alpha (TGF-α) are particularly relevant,¹⁶ as they are directly associated with increased IgA levels in affected patients. Jiang et al.¹⁷ concluded that p300 plays a crucial role in IgAV pathogenesis. By binding to glucocorticoid receptor alpha (GRα), p300 may negatively regulate the expression of resistance genes, including AP-1 and TGF-β1, thus helping to prevent further renal injury and glucocorticoid resistance. Other immune cells, such as Th1, Th2, Th17, and regulatory T cells, also contribute to IgAV progression. However, the role of NK cells in disease pathogenesis remains poorly defined, although these cells appear to be closely associated with the

renal complications of IgAV.^{18,19} Prieto-Peña et al.²⁰ suggested that the IL-33/IL-1RL1 signaling pathway does not contribute to the activation network underlying vasculitis. Although serum levels of IL-17A, IL-18, and IL-23 increase significantly during the acute phase of IgAV, they do not appear to predict disease course. Conversely, IL-17A may be a useful predictor of IgAV occurrence.²¹

Regarding genetic factors associated with susceptibility and pathophysiology, HLA-B35, HLA-DRB1*0103, and HLA-DRB1*01 have been linked to IgAV susceptibility.^{22,23} Certain polymorphisms have also been associated with the cutaneous form of the disease,²⁴ such as IL-8 polymorphisms, and with disease severity and prognosis, such as IL-1 polymorphisms. The expression of microRNAs (miRNAs) and their relationship with IgAV have also been investigated.

According to Jurcic et al.,¹⁶ most aberrantly expressed miRNAs in IgAV-affected skin influence the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway,²⁵ which is crucial for the activation of key pro-inflammatory genes, including those encoding tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6, and IL-8. In addition, miR-146a-5p and miR-148b-3p, which negatively regulate inflammatory gene expression, show decreased expression and may contribute to exaggerated inflammation.^{26,27} Levin et al.²⁸ reported that dendrin messenger RNA levels and relative nuclear protein concentrations are increased and associated with a more benign phenotype and disease progression in patients with IgAV.

Neutrophil extracellular traps (NETs) have increasingly been implicated in IgAV pathogenesis. Chen et al.²⁹ concluded that NETs are released into the circulation of patients with IgAV and are associated with disease activity, suggesting their potential use as biomarkers of disease activity. In a more recent study by Chen et al.,³⁰ consistent with the findings of Takeuchi et al.,³¹ a significant increase in NETs was observed in skin tissues during the early stages of vasculitis. This study also provided the first confirmation that NETs are involved in IgAV pathogenesis in mice. Another study by Chen et al.³² concluded that IgA or IgA-containing immune complexes can activate neutrophils and induce NET release. NET-related components may directly damage tissues or stimulate the secretion of large amounts of cytokines, thus activating downstream target immune cells. In a vicious cycle, cytokine production may further exacerbate tissue injury and promote neutrophil aggregation. However,

the mechanism by which neutrophils mediate tissue damage in IgAV is not completely understood, nor is the specific IgA/Fc α R signaling pathway involved in regulating NET formation.

IgA nephropathy

The literature search using the selected descriptors identified 350 articles, 122 of which met the inclusion criteria. The study selection process is presented in a PRISMA flow diagram (Figure 3).⁶ The diagram summarizing the main findings is shown in Figure 4.

IgAN is an immune-mediated kidney disease characterized by the deposition of IgA in the mesangial matrix of the renal glomeruli. Its pathogenesis is complex and multifactorial, involving interactions among genetic, environmental, and immunological factors. Suzuki et al.³³ demonstrated that activation of both innate and adaptive immune responses contributes to disease development. Deposition of IgA-containing immune complexes in the mesangium activates complement pathways and inflammatory responses, leading to renal injury and fibrosis. Perse et al.³⁴ identified several inflammatory mediators and cytokines involved in IgAN pathogenesis, including TNF- α , IL-6, IL-17, and TGF- β .

The pathogenesis of IgAN also involves multiple epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modification, miRNA regulation, and other epigenetic alterations.³⁵⁻³⁸ The widely accepted “four-hit hypothesis” proposes 4 sequential pathogenic events: (1) production of Gd-IgA1; (2) formation of IgG or IgA1 anti-Gd-IgA1 autoantibodies and immune complexes; (3) mesangial deposition of these complexes; and (4) inflammation and injury.^{39,40} Aberrantly glycosylated IgA1, produced through reduced activity of β -1,3 galactosyltransferase, triggers the formation of IgG autoantibodies that bind to Gd-IgA1. These immune complexes circulate in the bloodstream via monocytes and are deposited in glomerular mesangial cells via CD71 receptors expressed locally. Subsequent activation of inflammatory pathways involves the alternative complement pathway, T lymphocytes, TLRs, cytokines, and chemokines, ultimately recruiting phagocytic cells to eliminate the deposited immune complexes.⁴¹⁻⁴³ Si et al.⁴⁴ further highlighted that anomalous kinetics of renal Gd-IgA1 deposition contribute to IgAN pathogenesis.

Current evidence suggests that aberrant glycosylation of IgA1 represents the initiating event

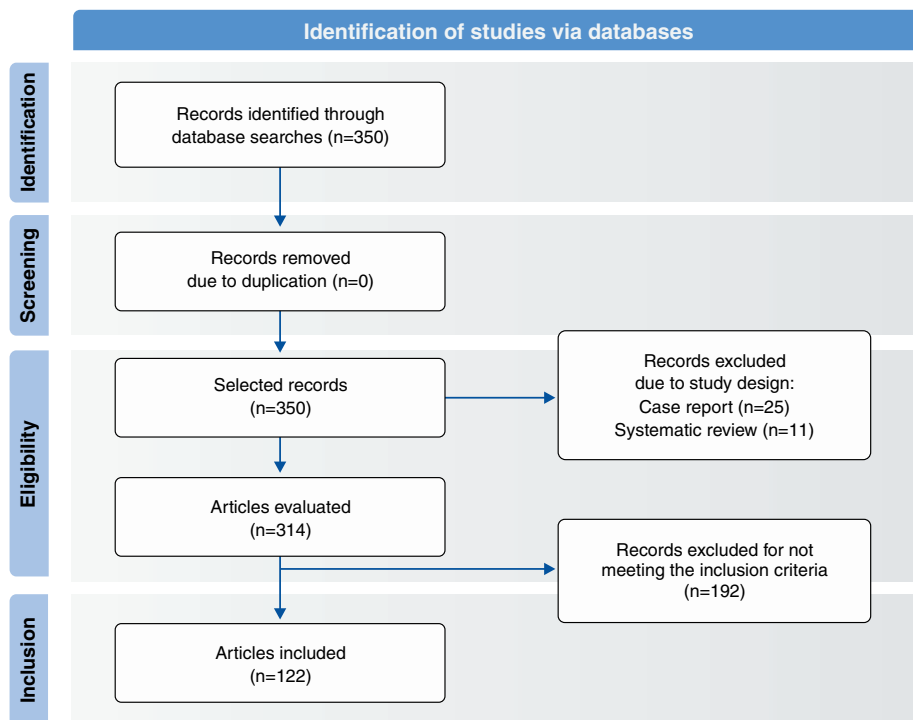


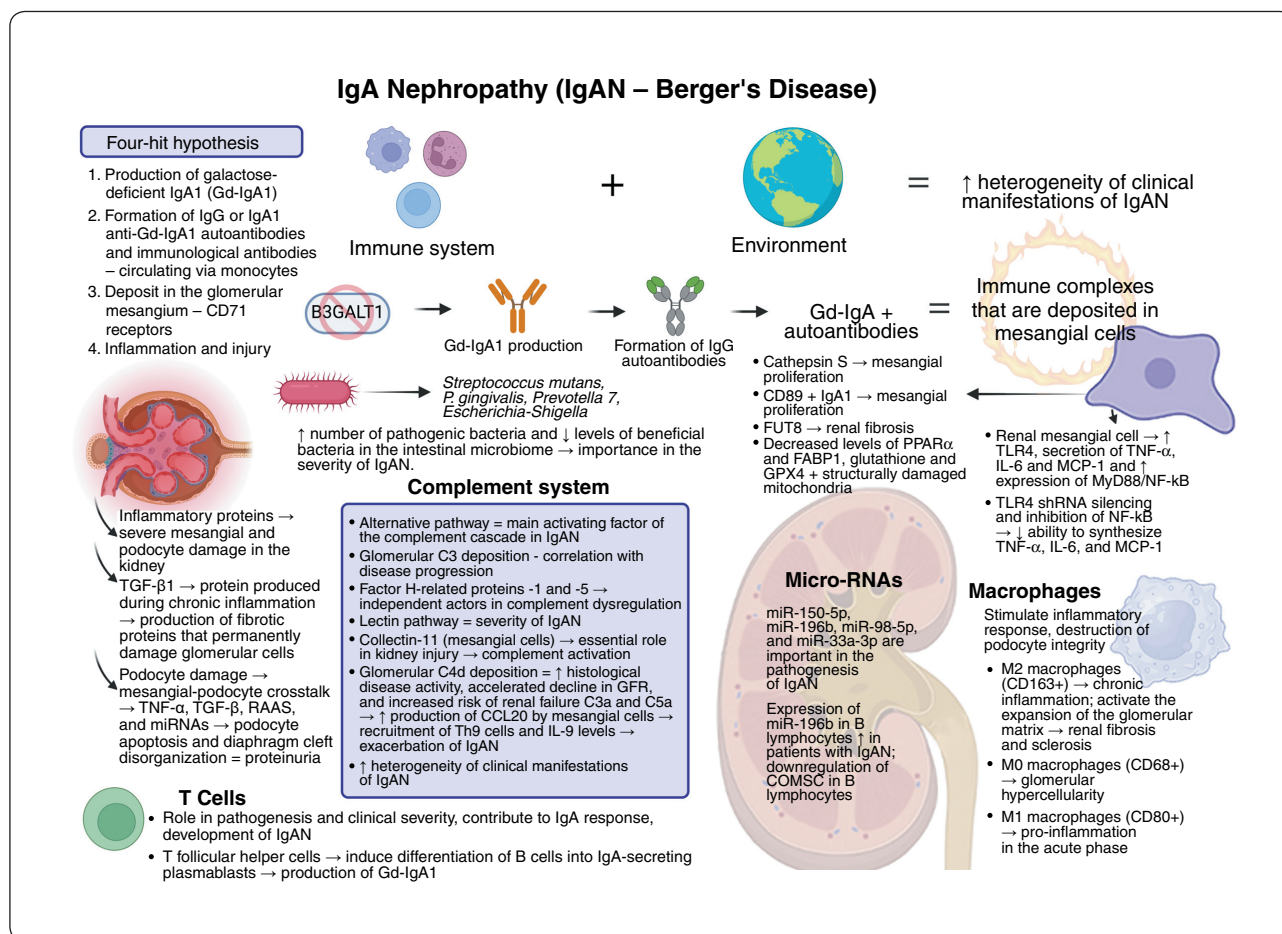
Figure 3
PRISMA flow diagram⁶ of records identified for IgA nephropathy

in IgAN. Multiple structural features of IgA1 and IgA2 N-glycosylation have been associated with disease susceptibility and glomerular dysfunction, including alterations in galactosylation, sialylation, bisection, fucosylation, and N-glycan complexity. In particular, IgA1 O-glycan sialylation has been associated with both disease development and glomerular function.⁴⁵

Glomerular immune deposits are believed to originate from circulating immune complexes containing aberrantly O-glycosylated IgA1, the major autoantigen of IgAN, bound to IgG autoantibodies. This observation suggests a connection between disease pathogenesis, activation of the mucosal immune system in the upper respiratory and gastrointestinal tracts, and altered IgA1 glycosylation. Certain cytokines can increase the production of aberrantly O-glycosylated IgA1 through dysregulated signaling pathways in IgA1-producing cells of patients with IgAN.⁴⁶

Several immune cells, including dendritic cells, NK cells, macrophages, and T- and B-lymphocyte subsets, as well as immune mediators, such as IgA receptors, TLRs, and complement components, are involved in the pathogenesis of IgAN.⁴⁷ Furthermore, abnormal regulation of the mucosal immune system is considered the core of the immunopathogenesis of IgAN.⁴⁸⁻⁵⁰

The role of TNF- α in IgAN remains under investigation. According to Chronopoulou et al.,⁵¹ TNF- α does not appear to be a major determinant of the genetic architecture of the disease, although additional evidence is needed to clarify its precise contribution. Zhang et al.⁵² demonstrated that mesangial cells cultured in the presence of IgA exhibit increased expression of TLR4, enhanced secretion of TNF- α , IL-6, and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and increased expression of myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88)/NF- κ B. TLR4 shRNA silencing and NF- κ B inhibition

**Figure 4**

Practical diagram for IgA nephropathy

TGF-β1: transforming growth factor beta 1; TNF-α: tumor necrosis factor-α; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; miRNA: microRNA; GFR: glomerular filtration rate; Th: T helper; IL: interleukin; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; TLR: Toll-like receptor; MyD88: myeloid differentiation primary response gene 88.

Created by the author using BioRender software, 2024.

reduce the ability of mesangial cells to synthesize TNF-α, IL-6, and MCP-1. These findings suggest that IgA induces high TLR4 expression in mesangial cells, activating downstream signaling pathways that promote cytokine secretion and contribute to renal injury in patients with IgAN. Similarly, Tang et al.¹⁰ reported increased expression of several novel genes in mesangial cells affected by IgAN, including MALAT1, GADD45B, SOX4, and EDIL3, which were associated with cell proliferation and matrix accumulation. In tubular cells, overexpressed genes were mainly enriched in inflammatory pathways, including TNF signaling, IL-17 signaling, and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor signaling pathways.

Complement activation has also been implicated in IgAN pathogenesis.^{53,54} The alternative complement pathway is the main activator of the complement cascade, and glomerular C3 deposition has been associated with disease progression. In addition, activation of the lectin pathway contributes to disease severity. Glomerular C4d deposition has been associated with increased histological disease activity, accelerated decline in estimated glomerular filtration rate, and increased risk of renal failure.⁵⁵

Several genes associated with susceptibility to renal injury in IgAN have been identified. Chen et al.³² reported that ATF3, FOSB, and CXCL6 may serve as potential biomarkers of IgAN. CXCL6 appears particularly relevant, as it may contribute to disease

pathogenesis through the recruitment and enrichment of immune cells.

Gholaminejad et al.⁵⁶ and Hu et al.⁵⁷ identified 11 genes as potentially important contributors to IgAN pathogenesis, including transmembrane proteins such as CD44, TLR1, TLR2, GNG11, CSF1R, TYROBP, ITGB2, and PECAM1, as well as DNMT1, CYBB, and PSMB9. Furthermore, Zhai et al.⁵⁸ demonstrated that HMGB2, a target gene of hsa-miR-590-3p, is associated with IgAN pathogenesis and severity.

Infections are considered important contributors to IgAN pathogenesis, because synpharyngitic hematuria is a characteristic clinical feature of the disease. More recent evidence has also shown that alterations in the intestinal microbiome have a profound effect on host immune responses and may contribute to the development and progression of IgAN.⁵⁹⁻⁶¹ Additionally, specific strains of *Streptococcus mutants*, a pathogen associated

with dental caries, have been associated with IgAN when present in the tonsils.⁶³

Overall, consistent with the conclusions of Xia et al.,²³ interactions among genetic factors, immune dysregulation, and environmental influences appear to lead to the heterogeneity of clinical manifestations observed in patients with IgAN.

Linear IgA bullous dermatosis

The literature search using the selected descriptors identified 3 articles, all of which met the inclusion criteria. The study selection process is presented in a PRISMA flow diagram (Figure 5).⁶ Although relatively few studies specifically addressed the pathogenic mechanisms of IgA deposition in LABD, limiting the availability of preliminary evidence, the importance of this topic and the need for further research remain evident. The diagram summarizing the main findings is shown in Figure 6.

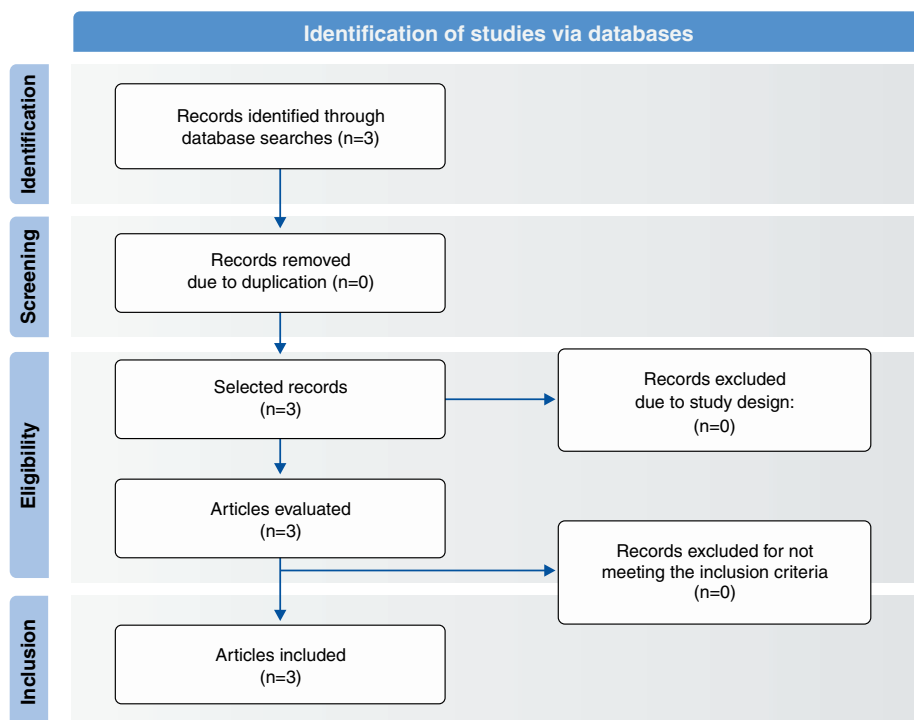


Figure 5
PRISMA flow diagram⁶ of records identified for IgA dermatosis

According to Burnett et al.,⁶⁴ genetic predisposition may contribute to the development of chronic bullous disease of childhood, and several types of HLA alleles have been implicated as harbingers of an increased risk of developing the disease. HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2, and HLA-cw7 are well known for their association with both pediatric and adult forms of LABD.

Perkovic et al.⁶⁵ demonstrated that epidermolysis bullosa acquisita is induced by autoantibodies against type VII collagen, an important component of the anchoring fibrils located at the dermal-epidermal junction (DEJ). Binding of these autoantibodies to type VII collagen results in the detachment of the epidermis and the formation of mucocutaneous blisters.

Costan et al.⁶⁶ described pemphigus as a group of chronic inflammatory diseases characterized by the production of autoantibodies against components

of desmosomes. This process disrupts intercellular adhesion between keratinocytes, resulting in the formation of intraepithelial blisters. The pemphigus group consists of 4 major clinical forms: (1) pemphigus vulgaris, including the variants pemphigus vegetans and pemphigus herpetiformis; (2) pemphigus foliaceus; (3) paraneoplastic pemphigus; and (4) IgA pemphigus, which includes 2 clinical variants: intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis and subcorneal pustular dermatosis.

Genetic susceptibility appears to play an important role in the pathogenesis of these autoimmune blistering disorders. HLA-DR4 (DRB1*0402) and HLA-DRw6 (DQB1*0503) are more frequently observed in patients with pemphigus vulgaris. In paraneoplastic pemphigus, associations have been reported with HLA class II DRB1*0344 and HLA Cw*1445, whereas HLA-DRB1*04:01, HLA-DRB1*04:06,

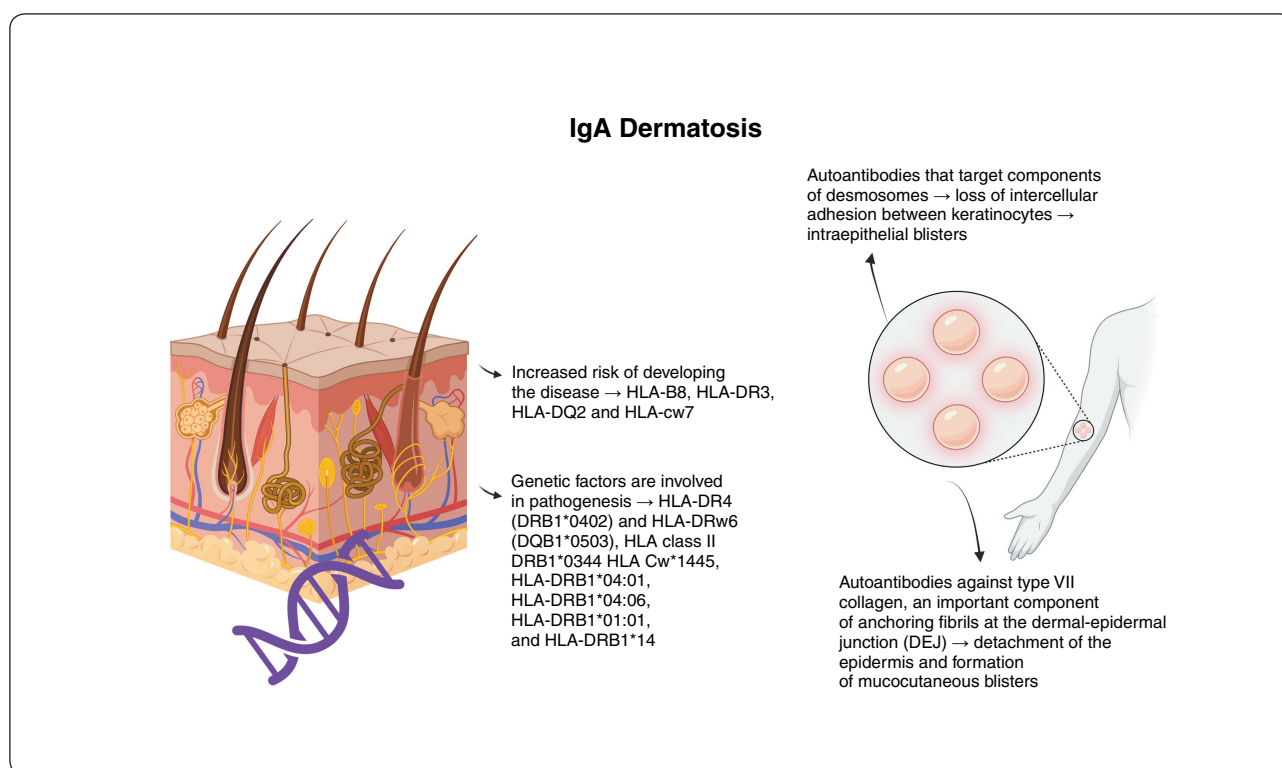


Figure 6

Practical diagram for IgA dermatosis

HLA: human leukocyte antigen.

Created by the author using BioRender software, 2024.

HLA-DRB1*01:01, and HLA-DRB1*14 have been associated with an increased risk of developing pemphigus foliaceus.⁶⁵⁻⁶⁷

Another bullous dermatosis related to IgA deposition is dermatitis herpetiformis, that is closely related to celiac disease (gluten intolerance).⁶⁵ Granular deposits of IgA in the papillary dermis, detected by direct immunofluorescence in perilesional skin, characterize dermatitis herpetiformis. This granular IgA pattern differentiates dermatitis herpetiformis from linear bullous IgA dermatosis, which presents with linear deposits. There is a genetic predisposition associated with certain alleles such as HLA-DR3 and- particularly- HLA-DQW2. Through a mechanism of exposure to gluten, a production of specific IgA autoantibodies (anti-tissue transglutaminase) is triggered, which are also present in the skin.⁶⁸ There are two main hypotheses for the pathogenic process, namely the possibility of circulating immune complexes that end up depositing in the skin or the IgA in the skin acting against epidermal transglutaminase.²⁴ The deposition of IgA in the skin causes an inflammatory reaction involving the activation of neutrophils and T cells, with consequent release of cytokines and chemokines that can explain the dermatological picture of pruritic and vesicular lesions on an erythematous base. Furthermore, it has been shown that granular IgA deposits can occur in the skin of patients with celiac disease without dermatitis herpetiformis. A prospective multicenter study found IgA deposits in 64.4% of newly diagnosed celiac patients without DH, with 100% specificity.⁶⁹

Conclusion

Diseases associated with IgA deposition present distinct clinical phenotypes but share complex pathogenic mechanisms that remain incompletely understood. These mechanisms involve genetic susceptibility, aberrant IgA1 production, complement activation, and tissue inflammation. Therefore, reviewing and understanding the principal pathogenic processes related to IgA deposition is highly relevant for health care professionals involved in direct patient care, particularly because the multifactorial and complex nature of these diseases can make their pathophysiology challenging to interpret. This theoretical synthesis may also help identify potential prognostic biomarkers and future therapeutic targets for further investigation.

References

1. Patel A, Jialal I. Biochemistry, Immunoglobulin A. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551516/>
2. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)*. 2019 Dec 5;8(4):57. doi: 10.3390/antib8040057. PMID: 31817406; PMCID: PMC6963396.
3. Childers NK, Bruce MG, McGhee JR. Molecular mechanisms of immunoglobulin A defense. *Annu Rev Immunol*. 1989;43:503-36. doi: 10.1146/annurev.mi.43.100189.002443.
4. Pinheiro A, de Sousa-Pereira P, Strive T, Knight KL, Woof JM, Esteves PJ, et al. Identification of a new European rabbit IgA with a serine-rich hinge region. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201567. doi:10.1371/journal.pone.0201567.
5. Rohwer A, Taylor M, Ryan R, Garner P, Oliver S. Enhancing Public Health Systematic Reviews WithDiagram Visualization. *AJPH*. 2021;111(6):1029-34.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
7. Tang M, Zhang X, Li X, Lei L, Zhang H, Ling C, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA1 in Chinese children with IgA nephropathy, IgA vasculitis with nephritis, and IgA vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jan;25(1):37-43. doi: 10.1007/s10157-020-01968-8. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32935202.
8. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: IgA nephropathy*. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):e33-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.001.
9. Pillebout E. IgA Vasculitis and IgA Nephropathy: Same Disease? *J Clin Med*. 2021 May 25;10(11):2310. doi: 10.3390/jcm10112310. PMID: 34070665; PMCID: PMC8197792.
10. Qin J, Zhang L, Ke B, Liu T, Kong C, Jin C. Causal relationships between circulating inflammatory factors and IgA vasculitis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Sep 11;14:1248325. doi: 10.3389/fimmu.2023.1248325. PMID: 37753071; PMCID: PMC10518517.
11. Bergallo M, Loiacono E, Galliano I, Montanari P, Peruzzi L, Tovo PA, et al. HERV-K and W expression in peripheral mononuclear cells of children with Henoch-Schönlein purpura and relation with TLR activation. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 Aug;74(4):421-427. doi: 10.23736/S2724-5276.17.04717-X. Epub 2017 May 4. PMID: 28472872.
12. Liu M, Yang Z, Wu Q, Yang Y, Zhao D, Cheng Q, et al. IL-4-secreting CD40L+ MAIT cells support antibody production in the peripheral blood of Henoch-Schönlein purpura patients. *Inflamm Res*. 2024 Jan;73(1):35-46. doi: 10.1007/s00011-023-01816-x. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38147125.
13. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA Vasculitis: Etiology, Treatment, Biomarkers and Epigenetic Changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 14;22(14):7538. doi: 10.3390/ijms22147538. PMID: 34299162; PMCID: PMC8307949.
14. Hansen AL, Reilly C, Novak J, Renfrow MB. Immunoglobulin A Glycosylation and Its Role in Disease. *Exp Suppl*. 2021;112:433-477. doi: 10.1007/978-3-030-76912-3_14. PMID: 34687019.
15. Ding Y, Zhou Y, Li HR, Xiong YH, Yin W, Zhao L. Characteristics of immune function in the acute phase of Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2021 Sep;40(9):3711-6. doi: 10.1007/s10067-021-05707-6. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782751.
16. Jurcic V, Bolha L, Matjasic A, Sedej I, Dolinar A, Grubelnik G, et al. Association between histopathological changes and expression of selected microRNAs in skin of adult patients with IgA vasculitis. *Histopathology*. 2019;75:683-93. doi: 10.1111/his.13927.

17. Jiang MY, Li W, Xu XP, Zhou JQ, Jiang H. Role of p300 in the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis and as a new target of glucocorticoid therapy in mice. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Aug 20;132(16):1942-50. doi: 10.1097/CM9.0000000000000380. PMID: 31365430; PMCID: PMC6708694.
18. Chai W, Wang X, Wang W, Wang H, Mou W, Gui J. Decreased glycolysis induced dysfunction of NK cells in Henoch-Schönlein purpura patients. *BMC Immunol*. 2020 Oct 9;21(1):53. doi: 10.1186/s12865-020-00382-9. PMID: 33036556; PMCID: PMC7547466.
19. Su Q, Jiang L, Chai J, Dou Z, Rong Z, Zhao X, et al. Changes of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Immune Function in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Iran J Immunol*. 2021 Sep;18(3):259-67. doi: 10.22034/iji.2021.89742.1964.
20. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Pulito-Cueto V, Atienza-Mateo B, Llorca J, et al. Role of the IL33 and IL1RL1 pathway in the pathogenesis of Immunoglobulin A vasculitis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16163. doi: 10.1038/s41598-021-95762-5.
21. Jaszczura M, Mizgala-Izworska E, Swietochowska E, Machura E. Serum levels of selected cytokines [interleukin (IL)-17A, IL-18, IL-23] and chemokines (RANTES, IP10) in the acute phase of immunoglobulin A vasculitis in children. *Rheumatol Int*. 2019 Nov;39(11):1945-1953. doi: 10.1007/s00296-019-04415-4. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468124; PMCID: PMC7575498.
22. Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 9;12:771619. doi: 10.3389/fimmu.2021.771619. PMID: 34858429; PMCID: PMC8630619.
23. Xia L, Chen M, Zhang H, Zheng X, Bao J, Gao J, et al. Genome-wide association study of 7661 Chinese Han individuals and fine-mapping major histocompatibility complex identifies HLA-DRB1 as associated with IgA vasculitis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jun;36(6):e24457. doi:10.1002/jcla.24457. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35470498; PMCID: PMC9169162.
24. Gornowicz-Porowska J, Kowalczyk MJ, Seraszek-Jaros A, Bowszyc-Dmochowska M, Kaczmarek E, Lacka K, et al. Analysis of FcαRI rs16986050 polymorphism in relation to autoimmune responses in dermatitis herpetiformis: an issue probing study. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(4):492-3. doi: 10.5114/ceji.2021.111202.
25. Cui M, Liu J, Geng L, Li Q, Xi L. Let-7a Targeting TNFAIP3 Promotes Vascular Endothelial Cell Apoptosis of Pediatric Patients with Henoch-Schönlein Purpura via NF-κB Signaling Pathway. *J Healthc Eng*. 2022 Feb 26;2022:3889318. doi: 10.1155/2022/3889318. PMID: 35256897; PMCID: PMC8898105.
26. Cebi AH, Demir F, Ikbal M, Kalyoncu M. Plasma microRNA levels in childhood IgA vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1975-1981. doi:10.1007/s10067-020-05441-5. Epub 2020 Oct 10. Erratum in: *Clin Rheumatol*. 2020 Nov 26; PMID: 33037530.
27. Yang K, Tang J, Li H, Zhang H, Ding J, Li Z, et al. LncRNAs in Kawasaki disease and Henoch-Schönlein purpura: mechanisms and clinical applications. *Mol Cell Biochem*. 2024 Aug;479(8):1969-84. doi: 10.1007/s11010-023-04832-x.
28. Levin A, Schwarz A, Hulkko J, He L, Sun Y, Barany P, et al. The role of dendrin in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Feb 13;38(2):311-21. doi: 10.1093/ndt/gfac208. PMID: 35767852; PMCID: PMC9923709.
29. Chen XQ, Tu L, Zou JS, Zhu SQ, Zhao YJ, Qin YH. The Involvement of Neutrophil Extracellular Traps in Disease Activity Associated With IgA Vasculitis. *Front Immunol*. 2021 Sep 3;12:668974. doi: 10.3389/fimmu.2021.668974. PMID: 34539623; PMCID: PMC8446352.
30. Chen XQ, Zou JS, Tu L, Yun X, Qin YH. Neutrophil extracellular traps involved in the pathogenesis of IgA vasculitis: Confirmed in two IgAV rat models. *PLoS One*. 2023 Jul 21;18(7):e0288538. doi: 10.1371/journal.pone.0288538.
31. Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, et al. Elevated Myeloperoxidase-DNA Complex Levels in Sera of Patients with IgA Vasculitis. *Pathobiology*. 2022;89(1):23-28. doi: 10.1159/000519869.
32. Chen XQ, Tu L, Tang Q, Huang L, Qin YH. An Emerging Role for Neutrophil Extracellular Traps in IgA Vasculitis: A Mini-Review. *Front Immunol*. 2022 Jun 21;13:912929. doi: 10.3389/fimmu.2022.912929. PMID: 35799774; PMCID: PMC9253285.
33. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1795-803. doi: 10.1681/ASN.2011050464.
34. Perse M, Veceric-Haler Z. The role of IgA in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:6199. 10.3390/ijms20246199.
35. Ohyama Y, Yamaguchi H, Ogata S, Chiurlia S, Cox SN, Kouri NM, et al. Racial heterogeneity of IgA1 hinge-region O-glycoforms in patients with IgA nephropathy. *iScience*. 2022 Sep 27;25(11):105223. doi: 10.1016/j.isci.2022.105223. PMID: 36277451; PMCID: PMC9583103.
36. Zhang H, Deng Z, Wang Y. Molecular insight in intrarenal inflammation affecting four main types of cells in nephrons in IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 9;10:1128393. doi: 10.3389/fmed.2023.1128393. PMID: 36968836; PMCID: PMC10034350.
37. Sun M, Shi G, Zhang X, Kan C, Xie S, Peng W, et al. Deciphering roles of protein post-translational modifications in IgA nephropathy progression and potential therapy. *Aging (Albany NY)*. 2023 Jan 3;16(1):964-82. doi: 10.18632/aging.205406. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38175721; PMCID: PMC10817402.
38. Bechtler C, Barneoud-Rousset O, Pang L, Martin K, König KF, Hänggi, et al. Optimized synthesis, polymer conjugation, and proof-of-concept studies of the gd-IgA1 epitope for antibody-scavenging therapies in IgA nephropathy. *Chemical Biology & Drug Design*. 2023;102:580-6. doi: 10.1111/cbdd.14258.
39. Gentile M, Sanchez-Russo L, Riella LV, Verlato A, Manrique J, Granata S, et al. Immune abnormalities in IgA nephropathy. *Clinical Kidney Journal*. 2023;16(7):1059-70. doi:10.1093/cj/sfad025.
40. Tian ZY, Li Z, Chu L, Liu Y, He JR, Xin Y, et al. Iron metabolism and chronic inflammation in IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2195012. doi:10.1080/0886022X.2023.2195012. PMID: 37013479; PMCID: PMC10075521.
41. Wehbi B, Oblet C, Boyer F, Huard A, Druilhe A, Paraf F, et al. Mesangial Deposition Can Strongly Involve Innate-Like IgA Molecules Lacking Affinity Maturation. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul;30(7):1238-49. doi:10.1681/ASN.2018111089. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227634; PMCID: PMC6622418.
42. Jia W, Dou W, Wang Q, Zeng H, Shi P, Liu J, et al. Role of abnormal glycosylated IgA1 and interstitial transformation of glomerular endothelial cells in the development and progression of IgA nephropathy. *Ital J Pediatr*. 2023 May 11;49(1):54. doi: 10.1186/s13052-023-01468-x.
43. Mucha K, Pac M, Pązek L. Omics are Getting Us Closer to Understanding IgA Nephropathy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2023 Apr 15;71(1):12. doi: 10.1007/s00005-023-00677-w.
44. Si M, Li L, Fang M, Ye Z, Zhang XC, Yang W, et al. Anomalous kinetics of galactose-deficient IgA incurring nephropathy revealed by crossscale optical imaging. *Kidney Int*. 2023 Feb;103(2):320-30. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.038. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36341730.
45. Dotz V, Visconti A, Lomax-Browne HJ, Clerc F, Hipgrave Ederveen AL, Medjeral-Thomas NR, et al. O- and NGlycosylation of Serum Immunoglobulin A is Associated with IgA Nephropathy and Glomerular Function. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Oct;32(10):2455-65. doi: 10.1681/ASN.2020081208. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127537; PMCID: PMC8722783.
46. Person T, King RG, Rizk DV, Novak J, Green TJ, Reilly C. Cytokines and Production of Aberrantly O-Glycosylated IgA1, the Main Autoantigen in IgA Nephropathy. *J Interferon Cytokine Res*. 2022 Jul;42(7):301-15. doi: 10.1089/jir.2022.0039. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35793525; PMCID: PMC9536348.
47. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Mar 24;7:92. doi: 10.3389/fmed.2020.00092. PMID: 32266276; PMCID: PMC7105732.

48. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *J Clin Med*. 2021 Sep 29;10(19):4501. doi: 10.3390/jcm10194501. PMID: 34640530; PMCID: PMC8509647.
49. Sallustio F, Curci C, Chaoul N, Fontò G, Lauriero G, Picerno A, et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A+ B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):452-64. doi: 10.1093/ndt/gfaa264. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1765. doi: 10.1093/ndt/gfaa344.
50. Wang M, Lv J, Zhang X, Chen P, Zhao M, Zhang H. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features With Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2019 Nov 6;5(2):165-72. doi: 10.1016/j.ekir.2019.10.012. PMID: 32043030; PMCID: PMC7000803.
51. Chronopoulou I, Tziastoudi M, Pissas G, Dardiotis E, Dardioti M, Goulinopoulos S, et al. Interleukin Variants Are Associated with the Development and Progression of IgA Nephropathy: A Candidate-Gene Association Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 15;24(22):16347. doi: 10.3390/ijms242216347. PMID: 38003536; PMCID: PMC10671103.
52. Zhang J, Mi Y, Zhou R, Liu Z, Huang B, Guo R, et al. The TLR4-MyD88-NF- κ B pathway is involved in sIgA-mediated IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2020 Dec;33(6):1251-61. doi: 10.1007/s40620-020-00722-3. Epub 2020 May 9. PMID: 32388684; PMCID: PMC7701070.
53. Hayashi A, Kawabe M, Yamamoto I, Ohki Y, Kobayashi A, Ueda H, et al. Clinical and Pathological Significance of Mesangial C1q Deposition in Kidney Transplant Recipients with Recurrent IgA Nephropathy and Patients with Native IgA Nephropathy. *Nephron*. 2023;147 Suppl 1:80-88. doi: 10.1159/000530916. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37339606.
54. Hou X, Liang Y, Zhang W, Li R. The Clinical and Pathological Effects of Serum C3 Level and Mesangial C3 Intensity in Patients with IgA Nephropathy. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2023 Jan 2;2024:8889306. doi: 10.1155/2024/8889306. PMID: 38204800; PMCID: PMC10776196.
55. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Praga M. Targeting complement in IgA nephropathy. *Clin Kidney J*. 2023 Dec 4;16(Suppl 2):ii28-ii39. doi: 10.1093/ckj/sfad198.
56. Gholaminejad A, Gheisari Y, Jalali S, Roozantan A. Comprehensive analysis of IgA nephropathy expression profiles: identification of potential biomarkers and therapeutic agents. *BMC Nephrol*. 2021 Apr 19;22(1):137. doi: 10.1186/s12882-021-02356-4.
57. Hu W, Lin J, Lian X, Yu F, Liu W, Wu Y, et al. M2a and M2b macrophages predominate in kidney tissues and M2 subpopulations were associated with the severity of disease of IgAN patients. *Clin Immunol*. 2019 Aug;205:8-15. doi: 10.1016/j.clim.2019.05.005. Epub 2019 May 9. PMID: 31078708.
58. Zhai Y, Xiaoqing Long, Jingge Gao, Xingchen Yao, Xinnian Wang, Zhanzheng Zhao. Elevated Endostatin Expression Is Regulated by the pIgA Immune Complex and Associated with Disease Severity of IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press*. 2021;46(1):31-40. doi: 10.1159/000508079.
59. Park JI, Kim TY, Oh B, Cho H, Kim JE, Yoo SH, et al. Comparative analysis of the tonsillar microbiota in IgA nephropathy and other glomerular diseases. *Sci Rep*. 2020 Oct 1;10(1):16206. doi: 10.1038/s41598-020-73035-x.
60. Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, Zhang H. Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):539-46. doi: 10.1080/0886022X.2020.1772295. PMID: 32524871; PMCID: PMC7946026.
61. Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021 Oct;43(5):657-668. doi: 10.1007/s00281-021-00871-y. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642783; PMCID: PMC8551125.
62. He JW, Zhou XJ, Lv JC, Zhang H. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. *Theranostics*. 2020 Sep 15;10(25):11462-78. doi: 10.7150/thno.49778. PMID: 33052226; PMCID: PMC7545987.
63. Ito S, Misaki T, Naka S, Wato K, Nagasawa Y, Nomura R, et al. Specific strains of Streptococcus mutans, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20130. doi: 10.1038/s41598-019-56679-2.
64. Bernett CN, Fong M, Yadlapati S, et al. Linear IGA Dermatitis. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526113/>
65. Perkovic D, Bukvic Mokos Z, Marinovic B. Epidermolysis Bullosa Acquisita-Current and Emerging Treatments. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(3):1139. doi: 10.3390/jcm12031139. PMID: 36769788; PMCID: PMC9917799.
66. Costan VV, Popa C, Hâncu MF, Porumb-Andrese E, Toader MP. Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Nov;22(5):1335. doi: 10.3892/etm.2021.10770. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34630689; PMCID: PMC8495539.
67. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017 Feb;49(1):23-31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27499257.
68. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014 Nov-Dec;89(6):865-75; quiz 876-7. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142966. PMID: 25387490; PMCID: PMC4230654.
69. Antiga E, Maglie R, Lami G, Tozzi A, Boncinoli V, Calella F, et al. Granular Deposits of IgA in the Skin of Coeliac Patients Without Dermatitis Herpetiformis: A Prospective Multicentric Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00382. doi: 10.2340/00015555-3742.

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

Corresponding author:
Maria Helena Sampaio Favarato
E-mail: mariahelenafavarato@gmail.com

Broncoconstrição induzida pelo exercício

Exercise-induced bronchoconstriction

João Cardoso Lopes¹, Álvaro Nogueira², Helena Pereira¹, Pedro Botelho Alves¹

RESUMO

A broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) é caracterizada pelo estreitamento transitório e reversível das vias aéreas durante ou após o exercício físico, sendo uma condição frequente em crianças, adultos e, em particular, em atletas. Resulta sobretudo da inflamação das vias aéreas, do arrefecimento do ar inalado e/ou da desidratação da mucosa respiratória induzida pela hiperventilação. Os sintomas mais comuns incluem tosse, sibilância, dispneia e opressão torácica, podendo traduzir-se em fadiga precoce e limitação do desempenho físico. O diagnóstico baseia-se na história clínica, exame objetivo e provas de função respiratória, recorrendo a testes de broncoprovocação específicos para documentar uma diminuição do FEV₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) após o esforço ou após estímulos indiretos. A abordagem terapêutica combina medidas não farmacológicas – como otimização do aquecimento pré-exercício e modificação de fatores ambientais – com medidas farmacológicas, incluindo agonistas beta-2 de curta duração, corticosteroides inalados e antagonistas dos receptores dos leucotrienos, selecionados e ajustados de acordo com o contexto clínico e a presença de asma subjacente. Um seguimento estruturado, idealmente em articulação com equipas de Medicina Desportiva e Imunoalergologia, é fundamental para garantir o controlo dos sintomas, a segurança e a manutenção da prática de atividade física.

Descritores: Broncoconstrição induzida pelo exercício, asma, atletas, provas de função respiratória, beta-agonistas, corticosteroides.

ABSTRACT

Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is defined as a transient, reversible narrowing of the airways that occurs during or after physical exercise and is frequent in children, adults, and athletes. It results primarily from airway inflammation, cooling of inhaled air, and/or dehydration of the respiratory mucosa caused by hyperventilation. Typical symptoms include coughing, wheezing, dyspnea, and chest tightness, which may also manifest as early fatigue and reduced exercise performance. Diagnosis relies on a detailed clinical history, physical examination, and pulmonary function tests, using specific bronchoprovocation protocols to document a reduction in post-exercise forced expiratory volume in one second (FEV₁) or after indirect stimuli. Management combines non-pharmacological strategies – including optimization of pre-exercise warm-up routines and reduction of environmental triggers – with pharmacological measures such as short-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids, and leukotriene receptor antagonists, tailored to the clinical context and the presence of underlying asthma. Structured follow-up, ideally involving specialists in sports medicine and allergy, is essential to ensure adequate symptom control, patient safety, and maintenance of regular physical activity.

Keywords: Exercise-induced bronchoconstriction, asthma, athletes, pulmonary function tests, beta-agonists, corticosteroids.

Introdução

O exercício físico regular é um dos instrumentos mais eficazes para manter uma boa saúde física e mental. Uma proporção substancial da população

mundial, incluindo doentes asmáticos, pratica desporto tanto de carácter amador como de competição¹⁻⁴. Por outro lado, o exercício físico é um dos desenca-

1. Unidade Local de Saúde de Coimbra, Serviço de Imunoalergologia - Coimbra, Coimbra, Portugal.

2. Unidade Local de Saúde de Santo António, Serviço de Imunoalergologia - Medicina Geral e Familiar - Porto, Porto, Portugal.

deantes mais importantes de exacerbações de asma, tendo o conceito de asma induzida pelo exercício (AIE) sido introduzido há quase 60 anos^{2,5,6}.

Inicialmente, a AIE englobava de forma geral as condições respiratórias associadas ao exercício, incluindo a broncoconstrição transitória. O exercício era frequentemente interpretado como a “causa” das exacerbações, uma vez que a maioria dos doentes asmáticos apresentava também broncoconstrição induzida pelo exercício^{5,6}. Posteriormente, o conceito de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) foi refinado, passando a designar o estreitamento agudo, transitório e reversível das vias aéreas que ocorre tipicamente entre 2 e 5 minutos após o início da atividade física, atinge o pico por volta dos 10 minutos e pode resolver espontaneamente em 30-60 minutos^{7,8}. A BIE pode ocorrer em doentes com e sem asma subjacente, sendo particularmente frequente em atletas sem diagnóstico prévio de asma^{3,4}.

A BIE constitui uma entidade distinta da hiperreatividade brônquica, que traduz a propensão à contração das vias aéreas em resposta a diferentes estímulos broncoconstritores. Para diferenciar a BIE da AIE, considera-se que a BIE se centra na componente broncospásmica aguda induzida pelo exercício, enquanto a AIE reflete sobretudo a componente inflamatória e o quadro clínico global associado a asma prévia^{7,9,10}.

Embora existam documentos de referência internacionais sobre asma e exercício, a síntese prática e atualizada sobre BIE – em particular no contexto de atletas e da população fisicamente ativa, e com foco em diagnóstico e estratégias terapêuticas – permanece relativamente dispersa^{11,12}. Assim, o objetivo desta revisão narrativa baseada na evidência é consolidar a definição de BIE e rever, de forma integrada, a sua fisiopatologia, abordagem diagnóstica e opções terapêuticas, com especial ênfase na aplicação à prática clínica.

Metodologia

Foi efetuada uma revisão narrativa, não sistemática da literatura, de acordo com recomendações metodológicas para revisões narrativas (incluindo os princípios PRISMA - *Narrative Review*), com o objetivo de sintetizar a evidência disponível sobre broncoconstrição induzida pelo exercício.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em duas bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed) e

Elsevier (via ScienceDirect). Foram utilizadas diferentes combinações dos termos em inglês *exercise-induced bronchoconstriction, asthma, athletes, respiratory function tests, beta-agonists e corticosteroids*.

Foram considerados artigos originais e relatos de casos publicados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2024. Revisões da literatura foram consultadas sempre que úteis para contextualizar a evidência. Trabalhos anteriores a 2010 foram incluídos quando considerados particularmente pertinentes, nomeadamente publicações em revistas com elevado fator de impacto, que introduzissem conceitos clínicos fundamentais ou fossem frequentemente citadas em referências mais recentes.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos indisponíveis em inglês ou português, investigações exclusivamente *in vitro*, *ex vivo* ou em modelos animais.

No total, foram inicialmente identificadas 125 referências. Os respetivos abstracts foram analisados de acordo com critérios de inclusão, tendo em conta a originalidade da pesquisa, a relevância para o tema e o contributo para a compreensão e discussão crítica da BIE. Foram excluídas as referências que não abordavam diretamente a temática ou a sua terapêutica. Após esta triagem, foram selecionados 60 artigos originais e casos clínicos para a elaboração da presente revisão.

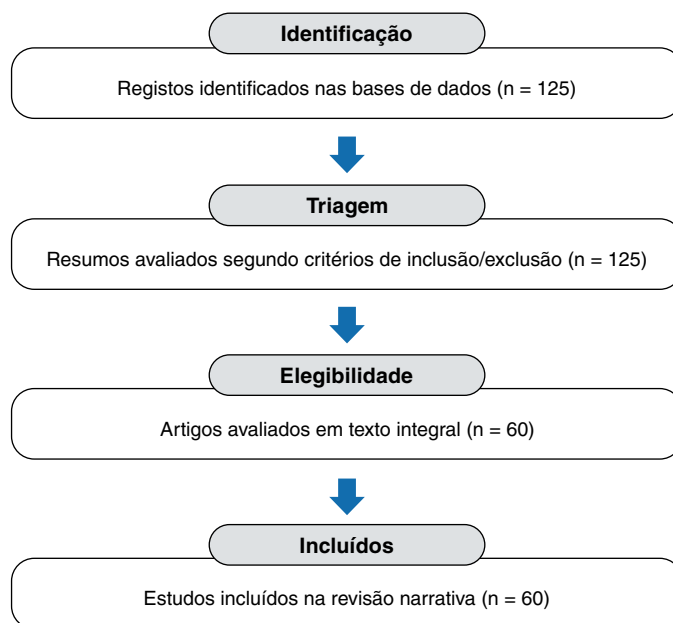
O processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos é apresentado de forma sintética num fluxograma de seleção de artigos, que segue a lógica PRISMA adaptada a revisões narrativas (Figura 1).

Revisão e discussão baseada em evidências

Nesta secção, são apresentados e discutidos em conjunto os principais dados disponíveis na literatura sobre broncoconstrição induzida pelo exercício, integrando as características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas, diagnósticas e terapêuticas da BIE.

Prevalência

A prevalência da BIE varia entre 5 e 20% na população em geral, sendo mais comum em atletas, com uma prevalência estimada entre 11% e 50%^{2,3,13}. Pode iniciar-se em qualquer idade, sendo mais frequente em idade pediátrica, com uma prevalência de 3 a 35% em idades inferiores aos 16 anos, estando esta prevalência provavelmente associada à maior atividade física característica deste grupo etário¹⁴⁻¹⁶.

**Figura 1**

Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA - revisão narrativa)

Estima-se que até 90% dos doentes com diagnóstico de asma apresentem algum grau de BIE^{3,5}. No entanto, nem todos os doentes que apresentam BIE têm necessariamente asma^{2,3,13}. Por outro lado, doentes com asma ligeira e intermitente, caracterizada por inflamação brônquica ligeira e uma hiper-reatividade discretamente aumentada das vias aéreas, podem não apresentar broncoconstrição clinicamente significativa, mesmo com exercício físico intenso^{10,12}.

A BIE é particularmente frequente em atletas, sendo mais prevalente em desportos de *endurance*, nos quais a carga ventilatória é elevada e prolongada no tempo^{4,11,17}. Uma revisão sistemática relatou que a prevalência de BIE entre atletas adolescentes com asma varia de 2,1 a 61%¹³. Esta heterogeneidade pode ser atribuída, por exemplo, aos tamanhos amostrais variáveis, fatores étnicos ou ambientais e natureza dos desenhos de estudo^{14,16}.

A BIE pode surgir em qualquer atleta e perante qualquer ambiente. Contudo, atletas que competem em desportos de elevada resistência, envolvendo períodos contínuos de atividade aeróbica intensa,

parecem ter um risco aumentado. Particularmente, Mountjoy e cols. observaram que os desportos de competição mais comumente associados à necessidade de Autorização de Uso Terapêutico (AUT) para atletas com diagnóstico de asma eram a natação, o ciclismo, o triatlo, o pentatlo e o remo, com prevalências variáveis de 7 a 18%^{4,18}. Em contraste, a prevalência da asma em atletas praticantes de, por exemplo, ginástica, esgrima e vela foi inferior a 5%⁴.

Ainda assim, a BIE em atletas ainda é subdiagnosticada, quer por possível ocultação de sintomas, quer por a dispneia induzida pelo exercício autorreportada constituir um fraco fator preditor de BIE enquanto sintoma isolado^{11,13}.

Fisiopatologia

Teorias fisiopatológicas

A fisiopatologia da BIE é multifatorial, e ainda não se encontra totalmente esclarecida.

Foram propostos vários mecanismos distintos. Inicialmente, especulava-se que o ar frio e seco

pudesse ter uma importante influência: durante o exercício, a entrada em maior frequência de um grande volume de ar ultrapassaria a capacidade de aquecimento adequado do mesmo pelas vias aéreas superiores, pelo que ar mais frio e mais seco atingiria as vias aéreas inferiores mais distais^{7,8}. Seguindo esta linha de raciocínio, foi então proposta a hipótese térmica – o arrefecimento das vias aéreas, seguido de um reaquecimento rápido, poderá causar uma hiperemia reativa da microvasculatura brônquica e edema da parede das vias aéreas, culminando no estreitamento das mesmas⁷. No entanto, nem o arrefecimento nem o reaquecimento das vias aéreas parecem ser fatores necessários para que ocorra a BIE. Alguns estudos demonstraram que a BIE grave pode ocorrer sob condições de ar quente e seco, pondo em causa o papel do ar frio na sua fisiopatologia.

Mais recentemente, acredita-se que o desencadeante principal da broncoconstrição seja a desidratação da via aérea, resultante da elevada frequência

ventilatória, provocando alterações osmóticas consideráveis (Figura 2)¹⁹. Esta hipótese, denominada de hipótese osmótica, propõe que o aumento da ventilação por minuto provoca uma respiração bucal e o consequente arrefecimento e desidratação da mucosa de todo o trajeto das vias aéreas. À medida que a água se evapora da via aérea, a sua superfície torna-se hiperosmolar, providenciando um estímulo osmótico para um movimento extracelular da água que resulta numa perda de volume celular. Como consequência dessa desidratação, o volume celular regulatório leva à libertação de mediadores inflamatórios através dos mastócitos (como prostaglandinas, leucotrienos e histamina), culminando na contração do músculo liso e alteração da permeabilidade vascular^{8,10}. O próprio arrefecimento das vias aéreas desencadeia também a ativação de receptores colinérgicos nas vias aéreas, provocando um aumento no tônus do músculo liso das vias aéreas e a produção de secreções^{8,20}. Além disso, durante o esforço,

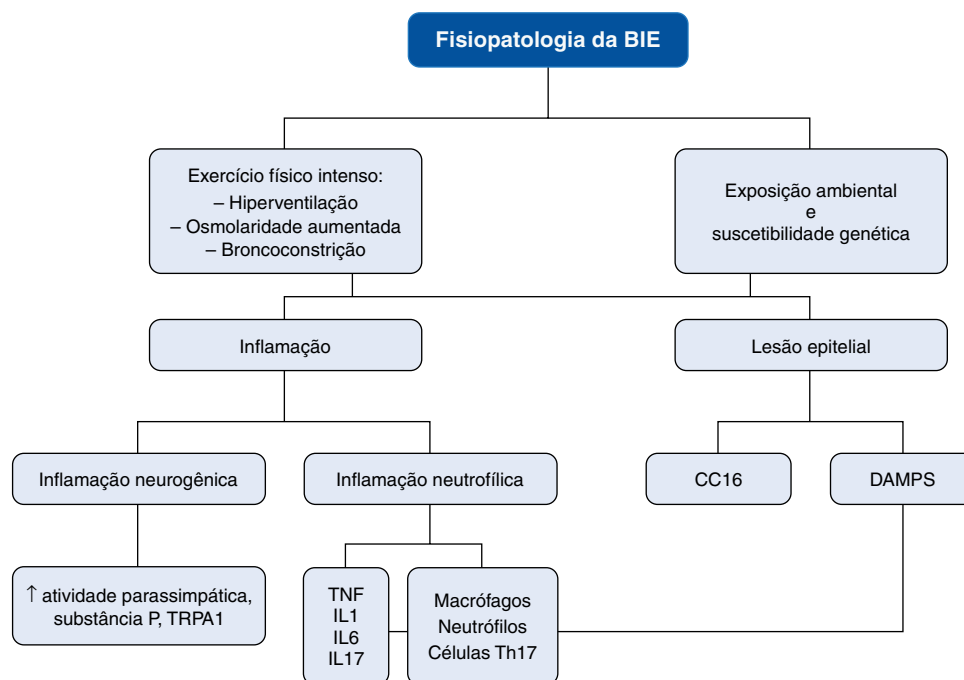


Figura 2

Fisiopatologia da Broncoconstrição Induzida pelo Exercício (BIE)

CC16: Clara Cell 16, DAMPS: Danger-Associated Molecular Patterns, IL: interleucina, Th17: T helper 17, TNF: fator de necrose tumoral, TRPA1: receptor transiente de potencial anquirina 1.

o fornecimento hídrico nas vias aéreas principais é insuficiente face ao aumento da necessidade de humidificação. Isto exige o recrutamento das pequenas vias aéreas que, apesar de apresentarem um volume significativamente maior de fluidos de superfície, são também mais suscetíveis a lesões desencadeadas pela desidratação por apresentarem um diâmetro inferior a 1 mm²¹.

À parte das hipóteses fisiopatológicas explanadas, estão descritos outros fatores que também contribuem para a fisiopatologia da BIE.

Fenômenos pró-inflamatórios tornam-se especialmente perceptíveis em indivíduos expostos a substâncias irritantes associadas a certas práticas desportivas – o cloro nos nadadores, a poluição nos corredores ou ciclistas, ou o ar frio e seco nos jogadores de hóquei no gelo^{13,22}.

Além do mais, a prática de atividade física intensa e prolongada pode induzir algum grau de disfunção autonômica, sendo que uma inflamação neurogênica também pode desempenhar um papel importante na patogênese da BIE. Sabe-se que a atividade parassimpática, responsável pela broncoconstrição, encontra-se aumentada em atletas de alta resistência. Inclusive, foram verificados níveis aumentados de substância P, um importante fator de inflamação neurogênica, em situações de pós-exercício intenso^{8,20,21}.

Por fim, várias alterações genéticas têm sido propostas na patogênese da BIE. Entre elas, destacam-se o gene PPT-1, responsável pela substância P; o gene do canal da aquaporina (AQP-5), que contribui potencialmente para a proteção da reatividade das vias aéreas a estímulos não específicos; e o gene que codifica a proteína CC16, um biomarcador de lesões no epitélio respiratório. No entanto, a associação entre estas alterações genéticas e o desenvolvimento da BIE não foi ainda demonstrada^{8,23}.

Fatores agravantes

Fatores ambientais

O ambiente, incluindo a exposição à temperatura, humidade, aeroalergênicos, irritantes e poluição, podem influenciar a fisiopatologia da BIE.

Dependendo do tipo de desporto, a hiperosmolaridade das vias aéreas superiores e inferiores pode ser causada pela hiperventilação (neste caso, por corredores) – causando broncoconstrição, congestão nasal, rinorreia e função mucociliar comprometida –, e também pela exposição a agentes

irritantes, alergênicos e poluentes atmosféricos, já supracitados^{11,13,17}.

Da mesma forma, nadadores podem apresentar congestão nasal, rinorreia e broncoespasmo secundário à inalação de cloraminas derivadas do hipoclorito, presente em desinfetantes de águas de piscina. Estudos indicam que os subprodutos da cloração presentes em piscinas cloradas podem afetar a saúde respiratória de nadadores, especialmente em ambientes fechados, devido à maior concentração de compostos voláteis. Piscinas que utilizam métodos de desinfecção alternativos (ex.: radiação UV) parecem reduzir esses riscos²².

Mergulhadores podem desenvolver congestão e rinossinusite secundárias ao barotrauma, e profissionais de boxe podem apresentar aumento da resistência nasal, com compromisso da depuração de secreções e anosmia/hiposmia (como resultado de traumas nasais repetitivos). Por fim, esquiadores e patinadores podem desenvolver broncoespasmo e rinite secundários aos efeitos irritativos do ar frio e seco ou de partículas ultrafinas e dióxido de azoto criadas por equipamentos de preparação de gelo. Além disso, condições climáticas adversas, como baixas temperaturas, são frequentemente identificadas como agravantes à BIE, sendo esta condição reportada em 24% dos atletas de desportos de inverno.

Zonas urbanas ou áreas de elevado tráfego automóvel também podem ser consideradas fatores de risco. Efetivamente, a qualidade do ar tem sido cada vez mais reconhecida como tendo um efeito significativo na saúde pulmonar, sendo que os estudos se focam essencialmente em atletas de competição. Esta associação entre a qualidade do ar e a saúde pulmonar de atletas levanta a possibilidade de uma associação entre os danos epiteliais das vias aéreas e a consequente hiper-reatividade das mesmas.

Contudo, são necessários mais estudos para determinar a contribuição do meio ambiente para o efeito modulador brônquico observado na BIE.

Atopia

A atopia e os estilos de treino são fatores de risco independentes para AIE/BIE. Está demonstrado que a atopia contribui significativamente e amplifica os fenômenos inflamatórios supracitados^{14,16}.

Perante a exposição a aeroalergênicos como pólen, ácaros e epitélios, o epitélio respiratório liberta alarminas, proteínas sinalizadoras pró-inflamatórias,

iniciando uma cascata que culmina em lesão epitelial. Este mecanismo é particularmente relevante em doentes asmáticos, onde a resposta imunológica às alarminas pode resultar em inflamação crônica das vias aéreas. Estes processos contribuem de forma coletiva para um agravamento da depuração mucociliar e para o *remodeling* da via aérea. Como exemplo, atletas atópicos têm um risco 25 vezes superior em comparação a populações não atópicas. Já os mergulhadores de profundidade têm um risco 42 vezes superior, enquanto os nadadores de elite apresentam um risco 92 vezes superior de desenvolver BIE¹¹.

Em doentes asmáticos, onde a inflamação brônquica persistente é o principal mecanismo subjacente, o exercício agudo intenso pode exacerbar a inflamação das vias aéreas: a hiperpneia induz danos epiteliais e aumenta a produção de leucotrienos e citocinas inflamatórias (IL-1, TNF-alfa, IL-6), algo já evidenciado no lavado broncoalveolar de atletas com BIE^{8,13,20,21}.

Além disso, um número aumentado de eosinófilos foi detectado no sangue e expetoração de doentes com BIE, assim como elevados níveis de óxido nítrico exalado, histamina, triptase, leucotrienos assim como evidência de consequente dano epitelial²⁴⁻²⁶.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais comuns incluem dispneia, pieira e tosse; no entanto, também podem incluir sensação de opressão/desconforto torácico (principalmente em crianças). Podem estar presentes sintomas mais sutis como fadiga precoce e diminuição da *performance*, sobretudo em atletas¹¹.

Dentro da sintomatologia atípica, incluem-se as câibras ou a dor torácica, sendo que em alguns casos podem estar presentes disфонia ou estridor.

O espectro clínico é extremamente variável em termos de intensidade – desde uma sensação discreta de opressão torácica com subsequente redução da função pulmonar, até broncoespasmo grave com redução importante do FEV₁, podendo mesmo culminar em falência respiratória^{12,13}.

Geralmente, a BIE instala-se entre 2 e 5 minutos após o início do exercício físico, atingindo um pico após 10 minutos, resolvendo espontaneamente em aproximadamente 30-60 minutos, caso não seja providenciada terapêutica adequada^{2,3}. Contudo, novas normas orientativas internacionais, nomeadamente o *Guía Espanola para el Manejo del Asma 5.4* (GEMA 5.4), referem que os sintomas podem surgir durante

ou após o exercício, com um período refratário de 2 a 3 horas após o seu aparecimento.

Abordagem diagnóstica

A abordagem diagnóstica da BIE deve iniciar-se por uma história clínica detalhada, seguida de um exame objetivo minucioso. Contudo, a sintomatologia não é patognomônica, e um diagnóstico de BIE baseado apenas em sintomas não apresenta sensibilidade ou especificidade diagnóstica na previsão de um resultado positivo numa prova de esforço, quer em adultos como em crianças. Além do mais, na maioria das situações não são encontradas alterações ao exame objetivo^{2,3}.

Assim, para confirmação diagnóstica, são necessários meios complementares de diagnóstico, tais como a avaliação da função respiratória e, complementarmente, da inflamação brônquica.

O estudo funcional respiratório é fundamental no diagnóstico da BIE, devendo uma avaliação inicial incluir sempre uma espirometria com prova de broncodilatação. Na maioria dos indivíduos com BIE, a função pulmonar basal encontra-se normal, tratando-se de situações de BIE isolado. A espirometria com prova de broncodilatação é, assim, útil para distinguir BIE de asma brônquica^{12,27,28}.

De acordo com o *Global Initiative for Asthma 2023* (GINA) e o GEMA 5.4, uma prova de broncodilatação é considerada positiva quando o valor de FEV₁ é $\geq 12\%$ e ≥ 200 mL em relação ao valor basal, ou $> 10\%$ do valor teórico de referência do FEV₁ ou do FVC^{12,27,28}. Esta alteração confirma a reversibilidade das vias aéreas, permitindo obter o diagnóstico de asma.

Perante uma espirometria com prova de broncodilatação sem alterações, é recomendada uma prova de broncoprovocação. Pode utilizar estímulos diretos (ação direta sobre as células efetoras) como a metacolina ou histamina, ou estímulos indiretos (medeiam a ativação secundária das células efetoras) como o exercício, manitol, solutos hipertônicos ou a hiperventilação voluntária eucápnica. Uma prova positiva, definida por uma diminuição igual ou superior a 10-15% (dependendo do estímulo utilizado) do FEV₁ relativamente ao basal, estabelece o diagnóstico^{9,10,13,29}.

A Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) e o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI) definem a prova de

provocação brônquica com o exercício como o exame com maior utilidade para diagnóstico de BIE em indivíduos sem antecedentes de asma, com espirometria normal e sem resposta à broncodilatação^{13,29}.

A prova de broncoprovocação com exercício, realizada em tapete ou em cicloergômetro, exige um esforço físico de 6 a 8 minutos, com intensidade suficiente para provocar um aumento de 40-60% da ventilação voluntária máxima (MVV), sendo $MVV=35 \times FEV_1$. Esta intensidade deve ser mantida durante 4 minutos. A frequência cardíaca deve ser monitorizada, e em idades superiores a 40 anos, deve realizar-se um eletrocardiograma contínuo durante todo o exercício e durante 5 minutos após a sua conclusão^{22,24}.

Uma redução de pelo menos 10% no FEV_1 em relação ao valor pré-exercício é diagnóstica de BIE.

Nem sempre é possível assegurar que todos os indivíduos consigam atingir o nível de ventilação necessário e manter exercício em tapete ou cicloergômetro numa intensidade suficiente e pelo tempo necessário para provocar broncoconstrição. No sentido de colmatar esta limitação, foi desenvolvido um teste alternativo que consiste em atingir elevados níveis de ventilação¹³.

A hiperventilação voluntária eucápnica, uma técnica com uma sensibilidade de 82% e especificidade de 70%, envolve a hiperventilação de uma mistura gasosa, composta por 5% de CO_2 e 21% de O_2 , a 85% da ventilação voluntária máxima, durante 6 minutos. O FEV_1 é medido em intervalos específicos pós-hiperventilação, aplicando-se o mesmo critério diagnóstico da diminuição de pelo menos 10% no FEV_1 comparativamente ao valor basal^{22,29}.

Quando o objetivo é avaliar a presença de BIE em doentes com asma conhecida, é preferível começar com uma prova incremental, como a prova com manitol. Caso seja negativa mas se mantenha forte suspeita clínica, deverá considerar-se a realização de uma prova adicional com outro estímulo. Para atletas de alta competição, as provas de broncoprovocação aceitas para o diagnóstico de BIE incluem o exercício, a hiperventilação voluntária eucápnica, solutos hipertônicos, manitol e metacolina^{3,11-13,18,29}.

Na avaliação da inflamação brônquica, a medição da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) constitui um método não invasivo e fiável.

A interpretação dos resultados é geralmente baseada em valores de corte fixos (medidos em partes por bilhão [ppb]), conforme recomendado pela *American*

*Thoracic Society*²⁶: baixo (< 25 ppb em adultos e < 20 ppb em crianças), intermédio (25-50 ppb em adultos e 20-35 ppb em crianças), e alto (> 50 ppb em adultos e > 35 ppb em crianças). No entanto, tem-se vindo a desenvolver recentemente equações de referência que consideram fatores individuais, como o sexo, a idade, a altura e os hábitos tabágicos²⁶.

Níveis elevados de FeNO estão ligados à BIE em crianças com asma atópica, independentemente de outros indicadores de gravidade da asma ou da dosagem de medicação. Sugere-se que o FeNO possa ser utilizado como uma ferramenta de rastreio para BIE nesta faixa etária^{8,16}.

A BIE também demonstra correlação com o FeNO e com a prova de provocação brônquica com manitol. Dado que a medição do FeNO é um exame mais rápido e seguro do que a prova de provocação brônquica com manitol, recomenda-se a sua utilização também como método de avaliação diagnóstica^{13,29}.

Outro exame complementar potencialmente útil é a análise da expectoração induzida. Embora não faça parte da prática clínica habitual, pode ser utilizada para determinar a etiopatogenia da BIE^{9,10}.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de dispneia induzida pelo exercício devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da BIE, especialmente em indivíduos sem outros sintomas de asma, que apresentem uma espirometria basal normal e na ausência de resposta à terapêutica broncodilatadora^{2,3,13}.

Hipóteses diagnósticas como obstrução das vias aéreas centrais, movimento paradoxal das cordas vocais, laringomalácia, anafilaxia induzida pelo exercício, doença pulmonar intersticial, refluxo gastroesofágico, descondicionamento físico, respiração disfuncional, doença coronária e arritmias induzidas pelo exercício devem ser consideradas em casos que apresentem algum grau de dispneia atípica induzida pelo exercício¹¹.

Muitas vezes, o seu diagnóstico exige um elevado grau de suspeição.

Salientam-se os seguintes:

- obstrução laríngea induzida pelo exercício, anteriormente conhecida como movimento paradoxal das cordas vocais ou disfunção das pregas vocais, apresenta-se como estridor inspiratório acompanhado de dificuldade respiratória que ocorre durante o exercício³⁰;

- anafilaxia induzida pelo exercício, caracterizada pelo início abrupto de sintomas multiorgânicos, sendo a dispneia acompanhada de outros sintomas, que podem incluir desde prurido generalizado e urticária até hipotensão e/ou colapso cardiovascular^{11,13};
- respiração disfuncional (como hiperventilação, suspiros profundos, respiração torácica dominante, respiração predominantemente bucal, uso de músculos acessórios em repouso e assincronia toracoabdominal) pode contribuir para a dispneia persistente durante o exercício e estar presente em associação com a BIE ou como diagnóstico independente^{25,31}.

Abordagem terapêutica

A combinação de medidas gerais com intervenção farmacológica pode prevenir a BIE em quase todos os doentes (Tabela 1)^{3,11,13}. Um dos principais objetivos do tratamento passa por assegurar que a atividade física não seja evitada^{12,28}.

Medidas não farmacológicas

Uma melhor compreensão da fisiopatologia da BIE resultou em recomendações gerais que podem ajudar a reduzir o seu impacto. Estas medidas baseiam-se na relação estreita observada entre a gravidade da broncoconstrição e a magnitude da ventilação por minuto, assim como a temperatura e humidade do ar inalado^{7,8}.

Uma das medidas propostas consiste em modelos de aquecimento pré-exercício e de regresso ao estado basal apropriados – é recomendado um aquecimento pré-esforço, a um nível submáximo, durante aproximadamente 15 minutos.

Por outro lado, uma melhor aptidão cardiovascular reduz a ventilação por minuto exigida para um determinado nível de exercício, diminuindo, consequentemente, o estímulo para a broncoconstrição. Alguns estudos sugerem que programas de aquecimento de alta intensidade e de intensidade variável atenuam a diminuição do FEV₁, mas os dados são contraditórios^{11,13,32}.

Para indivíduos com BIE que praticam desporto em climas frios, sugere-se o uso de dispositivos que aqueçam e humidifiquem o ar durante o exercício – como, por exemplo, utilização de máscara facial ou cachecol^{3,22}.

Outras medidas não farmacológicas incluem orientações sobre medidas de evicção ou minimização da

exposição a fatores ambientais, e um ensino correto da técnica inalatória quando é instituída terapêutica broncodilatadora^{11,12,33}.

Medidas farmacológicas

Seleção da terapêutica farmacológica

O tratamento da BIE tem sido estudado principalmente em doentes com BIE e asma subjacente. As opções terapêuticas para casos de BIE isolado estão menos investigadas^{3,11-13}.

A BIE ocorre frequentemente em doentes com asma mal controlada, sendo que, nestes casos, a principal estratégia passa pela otimização da terapêutica de controle da asma subjacente^{12,22,28}.

Relativamente a casos de BIE isolada, não existe nenhum consenso específico para a sua abordagem, devendo esta ser personalizada¹⁰.

O esquema terapêutico utilizado deve depender da idade do doente, do tipo de exercício praticado, da preferência do doente e da presença concomitante de asma.

De qualquer modo, uma combinação de fármacos parece ser mais eficaz do que a monoterapia, e corticosteroides inalados e antagonistas dos receptores dos leucotrienos são as terapêuticas mais utilizadas em conjugação^{10,13,34}.

Para além disso, o tratamento profilático da BIE em regime de pré-esforço, utilizando um agonista beta-2 de ação curta inalado, deve ser considerado em todos os doentes.

As secções seguintes descrevem, de forma sucinta, os principais grupos farmacológicos disponíveis em Portugal utilizados na abordagem ao indivíduo com BIE^{12,22,35}.

Na Tabela 1 são propostas diversas abordagens, tendo como ponto de partida diferentes contextos clínicos de BIE.

Agonistas beta-2 de curta duração (SABA)

Os agonistas dos receptores beta-2 de curta duração de ação são os fármacos mais eficazes na BIE. Constituem a terapêutica profilática pré-exercício mais comumente recomendada para minimizar ou prevenir a sintomatologia da BIE. Um esquema terapêutico com 2 a 4 inalações de SABA antes do exercício (15-30 minutos) parece providenciar um pico de broncodilatação em 15-60 minutos e proteção da via aérea durante pelo menos 3 horas, na maioria dos indivíduos^{10,12,13}.

Tabela 1

Abordagem terapêutica da BIE em diferentes contextos clínicos

Problema	Intervenção	Comentários
Em todos os doentes com BIE	Informar sobre as características do exercício susceptíveis de provocar BIE (impacto da temperatura, ar seco, intensidade do esforço, alérgenos, poluição) e medidas de atenuação	–
	Informar sobre a utilização de SABA para tratar os sintomas da BIE	–
	Informar sobre a utilização de SABA ou outro agente para prevenir a BIE	–
	Aconselhar precaução em relação à prática de exercício vigoroso quando a presença de asma subjacente está mal controlada	–
Doentes intolerantes ao SABA	Experimentar uma dose de salbutamol inferior	Pode não proporcionar uma prevenção adequada da sintomatologia
	Rever técnica inalatória e considerar a utilização de câmara expansora	–
	Melhorar o controle geral da patologia asmática subjacente (por exemplo, com corticosteroides inalados) para reduzir a necessidade de profilaxia	Se a asma não estiver bem controlada, adicionar corticosteroide inalado. Se a asma estiver bem controlada, tentar agentes preventivos alternativos
	Experimentar SABA alternativo	–
	Experimentar a utilização regular de LTRA.	Os LTRA podem ser mais eficazes em crianças do que em adultos
	Experimentar SAMA (brometo de ipratrópio) - 2 inalações, 20-30 minutos antes do exercício	–
BIE refratário ao SABA	Adicionar utilização regular de LTRA	–
	Melhorar o controle geral se possível asma subjacente (por exemplo, com corticosteroides inalados)	
	Reavaliar o diagnóstico	
Doentes que praticam exercício físico durante mais de 3 horas por dia ou mais do que uma vez por dia	Evitar monoterapia com LABA ou utilização diária de SABA	Pode ocorrer taquifilaxia com SABA ou LABA diários
	Experimentar LTRA	Pode ser mais eficaz na prevenção da BIE em crianças do que em adultos
	Melhorar o controle geral da asma subjacente (por exemplo, com corticosteroides inalados)	–
Doentes que praticam exercício em condições extremas (por exemplo, alta intensidade ou em ar frio e seco)	Experimentar métodos de atenuação (por exemplo, aquecimento, cachecol ou máscara facial), consoante cada contexto	–
	Ensaio empírico de uma combinação de salbutamol + brometo de ipratrópio 20 a 30 minutos antes do exercício	–

BIE: broncoconstrição induzida pelo exercício, ICS: corticosteroides inalados, LABA: agonistas beta-2 de longa duração, SABA: agonistas beta-2 de curta duração, LTRA: antagonistas dos receptores dos leucotrienos, SAMA: antagonistas dos receptores muscarínicos de curta duração, LAMA: antagonistas muscarínicos de longa duração.

Por outro lado, o uso regular de SABA pode levar ao desenvolvimento de taquifilaxia. Uma diminuição na duração de proteção do agonista beta-2 pode resultar num aumento do seu uso e, consequentemente, num maior risco de efeitos secundários, tais como tremores, palpitações ou outros efeitos dose-dependentes. Nesses casos, uma terapêutica de manutenção deve ser adicionada, como corticosteroides inalados, sobretudo nos casos em que o SABA é utilizado de forma recorrente^{3,11}.

A inclusão do corticosteroide poderá justificar-se também em casos de asma concomitante persistente. Isto pode ser feito com recurso à terapêutica dupla como, por exemplo, a associação budesonida/formoterol (160 µg/4,5 µg), num esquema de uma inalação cerca de 5 a 20 minutos antes do exercício^{12,22,28}.

Agonistas beta-2 de longa duração (LABA)

Farmacologicamente, os LABA atuam de forma semelhante aos SABA. Contudo, o seu efeito broncodilatador pode ser garantido até 12 horas, mostrando-se mais eficazes para desportos de longa duração (por exemplo, mergulhadores de profundidade).

Embora sejam considerados eficazes na prevenção da BIE, o efeito de taquifilaxia levou a que fossem desaconselhados como terapêutica isolada^{10,13}.

A dose recomendada é de uma inalação 30 minutos antes do exercício, no caso do salmeterol, ou 15 minutos, no caso do formoterol.

Em doentes asmáticos, os LABA não devem ser utilizados em monoterapia, dado o risco potencial de morbimortalidade durante uma exacerbação, devendo ser prescritos em combinação com corticosteroides inalados^{12,28}.

Corticosteroides Inalados (ICS)

Embora os ICS não tenham um efeito protetor imediato na broncoconstrição, acabam por diminuir a hiper-reatividade das vias aéreas ao longo do tempo, reduzindo a extensão da broncoconstrição que ocorre perante a mesma intensidade de esforço físico^{12,13}.

Os ICS são o tratamento de primeira linha em termos de terapêutica de controle para doentes que tenham asma diagnosticada e BIE concomitante, devendo ser cumpridos diariamente.

A grande maioria das *guidelines* sugere o uso de uma dose baixa de ICS, mesmo para a BIE isolada. Estes incluem fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, entre outros^{18,22}.

Embora tenha sido demonstrado o benefício de um esquema de dose única de ICS na BIE, o efeito terapêutico aumenta se o fármaco for utilizado durante 7 a 14 dias e o efeito máximo pode ser esperado após 8 semanas de tratamento.

De salientar que os ICS não requerem uma AUT da Agência Mundial Antidopagem (AMA), exigida em casos de terapêutica com corticoterapia oral ou endovenosa^{18,22}.

Antagonistas dos receptores dos leucotrienos (LTRA)

Os LTRA apresentam uma ação anti-inflamatória, podendo prevenir a broncoconstrição quando realizados continuamente. Estes fármacos não apresentam um efeito broncodilatador de ação curta e, como tal, não têm impacto na reversão da broncoconstrição. Contudo, contribuem para uma recuperação mais rápida e ajudam a reduzir o broncoespasmo, embora com menor eficiência comparativamente aos agonistas beta-2 ou ICS.

De facto, quando comparado com o salbutamol, o montelucaste (único LTRA disponível em Portugal) não foi tão eficaz quando tomado em contexto imediatamente antes da prática de exercício, sendo também menos eficaz que os ICS em baixa dose³⁴.

Assim, a combinação dos LTRA com um LABA ou um SABA (maior efeito sinérgico com este último) parece apresentar maior eficácia do que a monoterapia.

Os LTRA devem ser administrados diariamente, por via oral, cerca de duas horas antes do exercício, não parecendo existir risco de desenvolvimento de tolerância. Por outro lado, 30 a 40% de doentes medicados com LTRA são não responsivos^{3,11}.

Estes fármacos podem ser úteis em doentes que têm dificuldades na técnica inalatória e poderão ser uma escolha viável, em monoterapia, em indivíduos com BIE que pratiquem exercício poucas vezes por semana. Porém, o seu efeito é heterogêneo, com elevada variabilidade individual quanto à sua eficácia.

Anticolinérgicos ou antagonistas dos receptores muscarínicos de curta e longa duração (SAMA e LAMA)

Os anticolinérgicos como o brometo de ipratrópio (SAMA) ou tiotrópio (LAMA) também demonstraram ser eficazes no tratamento da BIE, mas parecem ser menos eficazes que outros agentes mais frequentemente utilizados e já mencionados^{10,13}.

O brometo de ipratrópio geralmente não é utilizado para alívio rápido, uma vez que o seu efeito broncodilatador é mais lento (início em 15 minutos e pico em 1-2 horas) comparativamente aos SABA¹⁰.

Estudos realizados em esquiadores de competição demonstraram que o brometo de ipratrópio (SAMA) inalado foi associado a um aumento superior no FEV₁ quando comparado com o salbutamol inalado. Além disso, a melhoria no FEV₁ correlacionou-se com uma menor hiper-reatividade das vias aéreas na prova de broncoprovocação com metacolina. Ainda assim, não é ainda claro se essa resposta se traduz numa maior proteção contra a BIE durante o exercício intenso em ar frio³⁵.

Monitorização

A resposta à terapêutica pode ser avaliada de forma subjetiva no que concerne ao controlo sintomatológico e tolerância ao exercício. A medição do fluxo expiratório máximo (PEF) antes e após o exercício pode ser útil, ainda que as medições do FEV₁ sejam mais fiáveis^{13,27,30}.

Embora a monitorização do PEF no domicílio ou durante a prática desportiva não tenha benefícios documentados na prevenção da BIE, especialistas em medicina desportiva e alguns programas desportivos em atletas têm recorrido à monitorização do PEF para deteção da BIE subclínica ou não reconhecida em atletas^{10,22,24}.

Caso seja necessária uma avaliação objetiva da resposta à terapêutica, uma prova de broncoprovocação com exercício deve ser realizada em alternativa à prova de broncoprovocação com metacolina, mais amplamente disponível^{22,29}.

Conclusão

A BIE, presente em até 20% da população, corresponde à broncoconstrição episódica que ocorre durante e/ou após o exercício, causada pelo estreitamento transitório, reversível e agudo das vias aéreas.

O mecanismo fisiopatológico da BIE ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas vários modelos apontam para o papel combinado da inflamação e do dano celular, das alterações osmóticas e de fenómenos neurogênicos e de estresse epitelial como hipóteses mais prováveis.

O diagnóstico exige a realização de meios complementares de diagnóstico, nomeadamente

provas de função respiratória com estímulos broncoconstritores. Nenhuma das provas atualmente disponíveis, de forma isolada, consegue identificar todos os indivíduos com BIE, pelo que a escolha do protocolo deve ser adaptada ao contexto clínico e, no caso dos atletas de alta competição, às exigências regulamentares. Em doentes com asma conhecida, a prova com manitol pode ser particularmente útil, enquanto em atletas de elite são recomendadas provas de broncoprovocação com exercício, hiperventilação voluntária eucápnica, solutos hiperosmolares, manitol ou metacolina.

O tratamento farmacológico da BIE varia de acordo com o contexto clínico e deve ser individualizado. De forma global, inclui agonistas dos receptores beta-2 administrados 15 a 30 minutos antes do exercício, podendo os agonistas beta-2 de longa duração ser úteis em atividades de maior duração. Nos casos de asma concomitante, a terapêutica de controle com corticosteroides inalados é fundamental, frequentemente em combinação com outros fármacos.

Concluindo, esta revisão aborda os diferentes aspetos relacionados com a BIE, destacando os seus mecanismos, impacto clínico e opções terapêuticas. São necessários mais estudos que clarifiquem os mecanismos fisiopatológicos e a resposta às diferentes estratégias de intervenção, de forma a promover abordagens mais precisas e personalizadas. Importa sublinhar que, com avaliação adequada e tratamento correto, a BIE não deve constituir um obstáculo à prática desportiva recreativa ou de alta competição.

Referências

1. Riya FNU, Vaqar S. National Guidelines for Physical Activity. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585062/>.
2. Parsons JP. Exercise-induced bronchoconstriction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(1):119-26.
3. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1292-5.e36. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.029.
4. Mountjoy M, Fitch K, Boulet LP, Bougault V, van Mechelen W, et al. Asthma in Olympic athletes: prevalence and characteristics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):588-94.
5. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al.; Ad Hoc Committee of Sports Medicine Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6):1349-58. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.041.

6. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al.; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008 Apr;63(4):387-403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x.
7. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):453-9. doi: 10.1067/mai.2000.109822.
8. Couto M, Kurowski M, Moreira A, Bullens DMA, Carlsen KH, Delgado L, et al. Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):8-16. doi: 10.1111/all.13224.
9. Couto M, Jacinto T. Avaliação objetiva no diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício. *Rev Port Imunoalergologia*. 2019;27(4):309-25.
10. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms and clinical implications. *Eur Respir J*. 2000;16:514-33.
11. Price OJ, Walsted ES, Bonini M, Brannan JD, Bougault V, Carlsen KH, et al. Diagnosis and management of allergy and respiratory disorders in sport: An EAACI task force position paper. *Allergy*. 2022 Oct;77(10):2909-23. doi: 10.1111/all.15431.
12. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):641-8. doi: 10.1056/NEJMr1407552.
13. Rundell KW, Smoliga JM, Bougault V. Exercise-induced bronchoconstriction and the athlete. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(2):183-204.
14. Klain A, Giovannini M, Pecoraro L, Barni S, Mori F, Liotti L, et al. Exercise-induced bronchoconstriction, allergy and sports in children. *Ital J Pediatr*. 2024 Mar 13;50(1):47. doi: 10.1186/s13052-024-01594-0.
15. Albuquerque Rodrigues Filho E, Rizzo JÂ, Gonçalves AV, Correia Junior MAV, Sarinho ESC, Medeiros D. Exercise-induced bronchospasm in children and adolescents with allergic rhinitis by treadmill and hyperventilation challenges. *Respir Med*. 2018 May;138:102-6. doi: 10.1016/j.rmed.2018.04.001.
16. Malewska-Kaczmarek K, Podlecka D, Mankowski T, Jerzynska J, Stelmach I. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children: A Comparison between Athletes and Non-Athletes. *Healthcare*. 2023; 11(9):1349. doi: 10.3390/healthcare11091349.
17. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):31S-37S. doi: 10.1378/chest.09-1689.
18. World Anti-Doping Agency (WADA). World Anti-Doping Code and Prohibited List (Internet). Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-code-and-international-standards/prohibited-list>.
19. Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1101-7.
20. Hox V, Vanoirbeek JA, Alpizar YA, Voedisch S, Callebaut I, Bobic S, et al. Crucial role of transient receptor potential ankyrin 1 and mast cells in induction of nonallergic airway hyperreactivity in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):486-93.
21. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):225-35. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.001.
22. Hostrup M, Hansen ESH, Rasmussen SM, Jessen S, Backer V. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Diagnosis, treatment, and anti-doping challenges. *Scand J Med Sci Sports*. 2024 Jan;34(1):e14358. doi: 10.1111/sms.14358.
23. Tufvesson E, Svensson H, Ankerst J, Bjermer L. Increase of club cell (Clara) protein (CC16) in plasma and urine after exercise challenge in asthmatics and healthy controls, and correlations to exhaled breath temperature and exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2013 Nov;107(11):1675-81. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.004.
24. Parsons JP, Mastrorade JG. Exercise-induced bronchoconstriction: practical aspects of diagnosis and management. *Chest*. 2005;128(6):3966-74.
25. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016 Sep;25(141):287-94. doi: 10.1183/16000617.0088-2015.
26. Alving K. FeNO and the Prediction of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May-Jun;6(3):863-4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.038.
27. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
28. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med*. 2023 Jul;11(7):589. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00230-8.
29. Brannan JD, Porsbjerg C. Testing for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 May;38(2):215-229. doi: 10.1016/j.iac.2018.01.010.
30. Christensen PM, Heimdahl JH, Christopher KL, Bucca C, Cantarella G, Friedrich G, et al. ERS/ELSA/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):445-50.
31. Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Feb;56(1):33-48, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.015.
32. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Mar;44(3):383-91. doi: 10.1249/MSS.0b013e31822fb73a.
33. He T, Song T. Exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes: a narrative review. *Phys Sportsmed*. 2023 Dec;51(6):549-57. doi: 10.1080/00913847.2022.2148137.
34. Kansra S, Mazzei A, Bhatt J. Safety, efficacy, and patient acceptability of montelukast in exercise-induced asthma. *Clin Med Insights Ther*. 2012;4:231-9. doi: 10.4137/CMT.S7389.
35. Boaventura LC, Araujo AC, Martinez JB, Vianna EO. Effects of ipratropium on exercise-induced bronchospasm. *Int J Sports Med*. 2010 Jul;31(7):516-20. doi: 10.1055/s-0030-1249624.

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

Correspondência:
João Cardoso Lopes
E-mail: joaolopes1493@gmail.com

Anafilaxia e os alérgenos ocultos

Anaphylaxis and hidden allergens

Albertina Varandas Capelo¹, Alexandra Sayuri Watanabe², Nathalia Portobello²,
Jane da Silva³, Mario Gueller⁴, Ana Carolina D'Onofrio-Silva⁵, Fabiana Andrade Oliveira⁶,
Alex Eustáquio de Lacerda⁶, Elaine Gagete Miranda-da-Silva⁷, Marisa Rosimeire Ribeiro⁸

RESUMO

As reações de hipersensibilidade imediata alérgicas podem ser desencadeadas por agentes de alto peso molecular, como proteínas alimentares, sementes, grãos, especiarias e insetos, ou por agentes de baixo peso molecular, como produtos químicos e aditivos industriais. Esses alérgenos são capazes de induzir manifestações respiratórias, cutâneas e até quadros sistêmicos graves, como anafilaxia. Quando não estão devidamente identificados nos rótulos de produtos, são contaminantes inesperados ou representam novos ingredientes adicionados a itens previamente seguros, recebem a denominação de alérgenos ocultos. Esses componentes podem passar despercebidos durante a investigação clínica, contribuindo para diagnósticos equivocados, especialmente nos casos classificados como anafilaxia idiopática. Esta revisão tem como objetivo a compreensão ampla das causas raras de anafilaxia provocadas por alérgenos ocultos, reforçando a importância de reconhecê-los como possíveis gatilhos, essencial para o diagnóstico correto e orientação de medidas preventivas eficazes. Os métodos empregados incluíram uma revisão narrativa nas bases MEDLINE, LILACS e SciELO, no período de abril de 2024 a abril de 2025. Foram selecionados estudos originais, de acesso aberto, nos idiomas inglês ou português, sem restrições de data. Excluíram-se artigos incompletos, anais de congressos, opiniões, resenhas e trabalhos que não abordassem diretamente o tema. Os achados reforçam que a identificação de alérgenos ocultos permanece um desafio significativo na prática clínica. Embora não esgote o tema, esta revisão destaca a necessidade

ABSTRACT

Allergic immediate hypersensitivity reactions may be triggered by high-molecular-weight agents, such as food proteins, seeds, grains, spices, and insects, or by low-molecular-weight agents, such as chemicals and industrial additives. These allergens can induce respiratory and cutaneous manifestations, and may cause severe systemic reactions such as anaphylaxis. When not properly identified on product labels, when present as unexpected contaminants, or when introduced as novel ingredients in previously safe products, they are known as hidden allergens. These components may go unnoticed during clinical investigation, contributing to misdiagnosis, particularly in cases classified as idiopathic anaphylaxis. The goal of this review is to provide a comprehensive understanding of rare causes of anaphylaxis triggered by hidden allergens, emphasizing the importance of recognizing them as potential triggers for accurate diagnosis and appropriate preventive measures. The methods employed included a narrative review of the MEDLINE, LILACS, and SciELO databases covering the period from April 2024 to April 2025. Original open-access studies published in English or Portuguese were selected without date restrictions. Incomplete articles, conference proceedings, opinion papers, review articles, and studies not directly addressing the topic were excluded. The findings reinforce that the identification of hidden allergens remains a significant challenge in clinical practice. Although not intended to be exhaustive, this review highlights the need to routinely consider these agents in the etiological investigation of allergic reactions,

1. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. FMUSP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, Departamento de Clínica Médica - CCS-UFSC - Florianópolis, SC, Brasil.
4. Academia de Medicina do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. HCFMUSP, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
6. UNIFESP, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
7. USP, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
8. IAMSPE, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 03/01/2025, aceito em: 26/11/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):442-57.

de considerar rotineiramente esses agentes na investigação etiológica de reações alérgicas, sobretudo nos quadros de anafilaxia idiopática, além de criar algoritmos e diretrizes de investigação, visando facilitar o diagnóstico.

Descritores: Anafilaxia, alérgenos, cosméticos, excipientes, alimentos.

especially in cases of idiopathic anaphylaxis, as well as the importance of developing investigation guidelines and algorithms to facilitate diagnosis.

Keywords: Anaphylaxis, allergens, cosmetics, excipients, food.

Introdução

Os agentes envolvidos nas reações de hipersensibilidade imediatas (RHI) alérgicas são comumente classificados em agentes de alto peso molecular (HMPV, do inglês *high molecular weight*) e baixo peso molecular (LMPV, do inglês *low molecular weight*)¹. Esses alérgenos podem desencadear doenças respiratórias como rinite e asma; alergia cutânea; além de reações graves sistêmicas, como anafilaxia.

Quando não estão identificados em rótulos, seja nos produtos finais ou em suas fontes, ou são possíveis contaminantes, ou novos ingredientes de produtos que anteriormente não os continham, são denominados de alérgenos ocultos². Como exemplos, temos os alérgenos com alto peso molecular, como sementes, grãos, alimentos, especiarias e outros alimentos; insetos e agentes de baixo peso molecular, como produtos químicos e aditivos.

Esta revisão fornece uma visão abrangente das causas raras de anafilaxia relacionadas a alérgenos ocultos, pois são frequentemente negligenciados e podem levar a diagnósticos equivocados de anafilaxia idiopática. Compreender esses gatilhos incomuns é fundamental para diagnóstico adequado de quadros anafiláticos.

Descrevemos a seguir uma revisão sobre os principais alérgenos ocultos envolvidos nas reações anafiláticas.

Esta revisão visa conscientizar os profissionais sobre os alérgenos ocultos, a fim de que a investigação etiológica seja cada vez mais precisa, o que pode impactar diretamente na qualidade de vida de pacientes em risco de anafilaxia.

Metodologia

Nesta revisão narrativa, utilizamos as bases de dados MEDLINE, LILACS, e SciELO de abril de 2024 a abril de 2025. Também foram incluídos boletins eletrônicos da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Os critérios de inclusão foram:

pesquisas originais, de acesso completo e gratuito, sem delimitação temporal, nos idiomas inglês ou português. Consideramos como critério de exclusão artigos indisponíveis na íntegra, resenhas, anais de congressos, artigos de opinião, estudos de revisões ou outros que não abordassem diretamente o tema deste estudo. Foram incluídos 93 artigos nesta revisão e as seguintes palavras-chave: alérgenos, ocultos, crianças, adultos, alergia, anafilaxia, alimentos, medicamentos, excipientes, látex, perioperatória, síndrome panqueca, síndrome acarina, cosméticos, ocupacional, antissépticos.

Alérgenos ocultos

Látex

A descoberta e difusão do uso do látex precedem à chegada dos europeus às Américas, demonstrando longa história de utilização desse material natural. Ao longo dos anos, o látex evoluiu para ser empregado em diversos produtos e, por isso, pode ser considerado uma causa “oculta” de anafilaxia, já que pode não estar identificado em objetos ou não há suspeita desta substância^{4,5}. O látex da borracha é um produto secretado pela planta de origem amazônica *Hevea brasiliensis* (Hev b), conhecida popularmente por seringueira, sendo um polímero de hidrocarboneto alifático insaturado de cadeia longa^{5,6}. A exposição frequente e prolongada a produtos contendo proteínas do látex parece ser a principal causa de sensibilização, e alergia pode ser IgE mediada ou Tipo I, ou, mais raramente, por mecanismo tipo IV^{5,7,8}.

A exposição a alérgenos ocultos do látex pode desencadear reações, mesmo sem contato direto com produtos convencionais, como luvas ou cateteres^{9,10}. A estimativa é que existam mais de 40.000 produtos que contenham látex¹, e alguns podem liberar proteínas ou conter pó lubrificante que transporta proteínas do látex pelo ar, o que pode levar a reações, inclusive anafilaxia, por via inalatória^{10,11} (Tabela 1).

Tabela 1Fontes potenciais de látex¹¹

Ambiente	Produtos que podem conter látex
Domiciliar	Luvas, brinquedos, cortinas de banho, mangueira de jardim, tapetes de banho, esponjas, balões, preservativos, tecidos com elastano, cola para cabelo, chupetas e bicos de mamadeira, balões, faixas elásticas, faixas de fisioterapia, elásticos, calçados, colchão inflável, equipamentos esportivos (máscaras de natação, óculos, nadadeiras)
Escritório	Fitas, borracha, cabos telefônicos, <i>mouse pads</i> de computador, elásticos
Médico	Luvas, dilatador cervical, torniquete, sondas, eletrodos, drenos, cateteres, máscaras cirúrgicas, hemodialisador, conjunto de infusão, máscaras de anestesia, tampas de frascos de remédios
Odontológico	Luvas, adesivos, curativos e embalagens, elásticos ortodônticos, produtos para selar canal radicular, borracha para polimento dentário, outros

A partir do final dos anos 1990, houve adoção de políticas de prevenção de alergia ao látex, como a produção de luvas com baixo teor alergênico, redução ou proibição das luvas de látex com pó em alguns países e campanhas de saúde pública¹². A prevalência de sensibilização ao látex na população geral varia de < 1% a 7,6%, porém existem grupos específicos em que a prevalência pode chegar a 64%¹³. Os principais grupos de risco são profissionais da área da saúde e pacientes submetidos a múltiplas cirurgias, notadamente os com mielomeningocele^{14,15}. Atualmente existem 15 alérgenos do látex identificados e caracterizados (Tabela 2) e o perfil de sensibilização tem provável influência de fatores genéticos, doença de base, início da exposição e via de contato com o látex.

Entre 21 e 58% dos pacientes com alergia ao látex apresentam reatividade cruzada com vegetais, principalmente frutas, e desenvolve a síndrome látex-fruta¹⁰. As quitinases de classe 1 (Hev b 6), com funções defensivas, têm importante papel nesta síndrome por sua alta homologia com quitinases presentes em outros vegetais (banana, abacate,

castanha)^{4,10,15}. Profissionais da área da saúde são os mais acometidos pela síndrome látex-fruta em frequência e gravidade, e podem apresentar anafilaxia de causa alimentar como primeira manifestação⁵, enquanto que nos pacientes com mielomeningocele a síndrome parece ser rara, e com reações leves¹⁶.

O diagnóstico deve ser feito por meio de história clínica sugestiva e comprovação de sensibilização com testes epicutâneos (teste de puntura), séricos e/ou provocação^{4,17}. Anafilaxia ao látex geralmente acontece durante procedimentos cirúrgicos e intervenções odontológicas⁷ e, por isso, o látex deve ser investigado como possível causa em todos os casos relacionados nessas situações¹⁸. A dosagem de IgE sérica específica permite a avaliação de componentes do látex (Hev b 1, 3, 5, 6.01, 6.02, 8, 9 e 11) e pode ser útil nos casos em que a sensibilização não foi comprovada por outro método, e para estabelecer perfis de sensibilização em grupos específicos de pacientes¹⁹. O teste de provocação é o padrão-ouro para o diagnóstico de alergia ao látex, e sua indicação deve ser avaliada em três situações: pacientes sensibilizados e assintomáticos, para descartar diagnóstico

de alergia; história clínica altamente suspeita; e resultado de investigação por outros métodos negativo ou duvidoso²⁰.

Ácaros

A anafilaxia oral acarina (AOA), também chamada de síndrome da panqueca, é uma condição alérgica subdiagnosticada. Trata-se de uma reação alérgica aguda, potencialmente fatal, que ocorre logo após a ingestão de alimentos contendo ácaros, mesmo

após sua cocção. São reações IgE mediadas, com sintomas respiratórios, cutâneos, gastrointestinais e/ou cardiovasculares. Também pode se manifestar como anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento contendo ácaros²¹.

Pode acometer qualquer gênero e faixa etária, sendo mais prevalente em regiões tropicais e subtropicais pela facilidade de proliferação acarina em ambientes mais quentes e úmidos. Tanto ácaros da poeira doméstica quanto os de estocagem podem estar envolvidos, e quaisquer farinhas podem conter

Tabela 2

Características dos principais componentes alergênicos do látex

Alérgeno	Alergenicidade	Nome	População de risco	Reatividade cruzada
Hev b 1	32-81%	Fator de alongamento da borracha	EB	
Hev b 2	40%	1-3 gluconase	TS	Banana e tomate
Hev b 3	32-100%	SRPP	EB	
Hev b 4	39-77%	Componente micro-hélice		
Hev b 5	83%	Proteína ácida do látex	TS	Kiwi
Hev b 6	63-88,9%	Pró-heveína (Hev b 6.01) Heveína (Hev b 6.01) Domínio C (Hev b 6.03)	TS	Abacate, castanha e banana
Hev b 7	45%	Palatina símile	EB	Banana e tomate
Hev b 8	39-100%	Profilina do látex		Banana e pólenes
Hev b 9	14,5%	Enolase do látex		Tomate e fungos
Hev b 10	10%	Superóxido dismutase		Fungos
Hev b 11		Quitinase de classe I		Abacate, castanha e tomate
Hev b 12	24%	LTP do látex		Panalérgeno
Hev b 13	63%	Esterase do látex	TS	Frutos da família <i>Rosacea</i>
Hev b 14		Hevamina		
Hev b 15		Inibidor de serina protease	TS	PR-6

SRPP: *small rubber particle protein*, LTP: proteína de transferência de lipídeos.

ácaros, embora AOA seja mais frequente com farinhas de trigo e de milho, empregadas no preparo de panquecas²¹.

Os alérgenos envolvidos são termorresistentes, o que justifica as reações com alimentos submetidos a temperaturas elevadas. Por razões ainda desconhecidas, a prevalência é maior em pacientes com hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais, interrogado papel da inibição da ciclooxigenase em sua patogênese, e é comum a associação com alergia respiratória (asma e/ou rinite alérgicas acarinas)²¹⁻²³.

Os ácaros da poeira doméstica são encontrados em todas as residências, sendo considerados as maiores fontes de alérgenos domiciliares. É notória a existência de antigenicidade cruzada entre as várias espécies de ácaros. Embora pouco descrita na literatura, AOA foi documentada em vários países e sempre deve ser questionada no diagnóstico diferencial de anafilaxia idiopática^{22,23}.

O primeiro caso brasileiro de AOA foi descrito após ingestão de empada de queijo produzida com farinha de trigo contaminada com o ácaro *Aleuroglyphus ovatus* (300 ácaros por grama de farinha de trigo)²⁴. Massas italianas, crepes, “milanesas”, e azeites também são potencialmente vulneráveis. A atividade enzimática dos antígenos acarinos contribui para a patogênese, pois causa agressões às mucosas do trato digestivo, o que facilita a absorção dos agentes.

Para profilaxia, é fundamental que todas as farinhas sejam mantidas em geladeira, ao invés de armários e despensas tradicionais, pois baixas temperaturas inibem a proliferação dos ácaros potencialmente presentes nestes alimentos. Todos os pacientes devem portar epinefrina autoinjetável²⁵.

Imunizantes

Embora as reações às vacinas sejam comuns, anafilaxia é extremamente rara²⁶.

As vacinas contêm um componente ativo (o antígeno) e componentes adicionais. Os antígenos vacinais compreendem organismos inteiros ou partes de organismos, toxinas inativadas (toxoides), ou ambos, cuja função é induzir respostas imunes protetoras. Os antígenos da vacina raramente são causas de RHI, ao contrário dos demais componentes. Assim, proteína do ovo, gelatina, caseína bovina como estabilizadora, antimicrobianos (estreptomicina, neomicina e polimixina B) são mais envolvidos nesses eventos. Há conservantes que podem estar ocultos, como o

látex e polietilenoglicol²⁷. As bulas das vacinas administradas nos EUA podem ser encontradas no site da *Food and Drug Administration* (FDA). No Brasil, o bulário eletrônico da ANVISA traz as informações específicas de cada imunizante, com a descrição de todos os seus componentes e pode ser acessado em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

As diretrizes da Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI) recomendam que as crianças alérgicas ao ovo recebam vacinação MMR (tríplice viral: sarampo, caxumba e rubéola) de rotina desde que aplicadas com acompanhamento médico²⁸⁻³². Embora, outras proteínas do ovo podem estar presentes na vacina, a ovalbumina foi a mais encontrada na maioria das vacinas^{30,31}. No entanto, há também relatos de reações a gelatina²⁹.

A gelatina é utilizada como estabilizador nas vacinas com agentes vivos ou atenuados. Trata-se de uma proteína animal amplamente utilizada em alimentos e medicamentos (vide também seção de excipientes), podendo ser de origem suína ou bovina, mas pode estar oculta na bula³².

Quantidades residuais de meios usados para cultivar organismos são encontradas tanto em vacinas vivas, como em vírus cultivados em linhagens celulares. Vacinas expressas em *Saccharomyces cerevisiae* (levedura de Baker) incluem hepatite B, papilomavírus humano e meningocócicas conjugadas. Assim, esses imunizantes podem conter proteína de levedura³³.

As vacinas contra tétano, difteria e coqueluche acelular podem conter caseína bovina, proteína do leite usada como estabilizante, porém detectada em nanogramas e, por isso, raramente causa anafilaxia. No entanto, recomenda-se cautela quando administrar doses de reforço em crianças alérgicas a proteínas do leite de vaca com alta sensibilização, com orientação para checagem dos ingredientes que compõem as vacinas nesses casos^{30,33}.

Anteriormente, foi detectada alta taxa de RHI em crianças vacinadas com tríplice viral indiana, sendo identificada lactoalbumina hidrolisada como contaminante, com orientação do Ministério da Saúde para troca para vacina de outros fabricantes em pacientes com histórico de alergia ao leite de vaca³².

O hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio são os adjuvantes mais comuns. Não há descrição de reações imediatas a esses adjuvantes; entretanto, eles podem causar reações de hipersensibilidade do tipo IV e formação de granulomas ou nódulos após vacinas contendo alumínio^{31,33}.

Os preservativos como timerosal, 2-fenoxietanol e fenol estão presentes em frascos multidoses para evitar crescimento bacteriano. O timerosal pode causar dermatite de contato (DC) e raramente está associado a anafilaxia. Pacientes com clínica de DC e positividade no teste de contato para timerosal geralmente não desenvolvem reações a vacinas e não têm contraindicação para receber vacinas com timerosal³¹.

Relatos de anafilaxia no Japão entre 2011 e 2012 foram associados à vacina influenza contendo 2-fenoxietanol de um único fabricante, sendo aventado possível papel do conservante nas reações IgE mediadas³³. O fenol, por sua vez, é amplamente utilizado em enxaguatórios bucais, pastilhas e *sprays* para a garganta, porém não há relatos de RHI³³. O formaldeído ainda é usado na preparação de vacinas, mas nenhuma reação mediada por IgE foi recentemente descrita. O látex como já descrito anteriormente está presente nos lacres de borracha para vedar frascos de vacinas e em êmbolos de algumas seringas preenchidas. O polietilenoglicol (PEG) está presente nas vacinas contra COVID-19 com RNA mensageiro e será descrito na parte dos excipientes.

A vacina contra dengue atenuada (QDENGAR[®]) começou a ser aplicada no Brasil em fevereiro de 2024. Embora não haja registro de reações anafiláticas durante os estudos clínicos (fases I a III) em seu desenvolvimento, a partir da farmacovigilância (fase IV) da vacinação contra a dengue, foi identificado sinal para reações de hipersensibilidade, inclusive anafilaxia que, apesar de ser rara, teria ocorrência acima do observado para outras vacinas. Foram notificados 124 casos de anafilaxia (3,6/100.000 doses aplicadas) até setembro de 2024, sem nenhum óbito associado. A maioria (66,2%) dos indivíduos teve sintomas até 30 minutos após a vacinação. Até o momento, nenhuma evidência científica foi publicada identificando os componentes que tenham potencial para causar RHI, embora esteja em investigação; e foi descartada presença de endotoxinas em amostras das vacinas. A ANVISA reforça a importância de avaliação antes da vacinação e do monitoramento posterior, mas incentiva manter a vacinação e reforça que os benefícios superam os riscos. Esses dados foram relatados em um boletim recente da ANVISA. (Acessar em: https://sbim.org.br/images/SEI_MS%20-%200046213575%20-%20Nota%20Te%CC%81cnica%20ATUALIZAC%CC%A7O%CC%83ES%20VACINA%20DENGUE.pdf_2025-03-01.pdf) .

Substâncias presentes em cosméticos

Cosméticos são substâncias usadas em contato com a pele, mucosas ou dentes e podem provocar reações alérgicas. São exemplos de cosméticos: sabonetes, loções, maquiagens, perfumes e outros. O FDA fez uma lista das 5 classes de alérgenos mais comuns em cosméticos: borracha natural (látex), fragrâncias (que podem ser compostas por diversos ingredientes), preservativos, corantes e aditivos de cor, além dos metais³⁴.

Embora as reações mais comuns a cosméticos sejam dermatites de contato, a dermatite atópica pode favorecer sensibilização percutânea e reações IgE mediadas³⁴. Existem poucos relatos de tinturas de cabelo causando reação de hipersensibilidade imediata (anafilaxia ou sintomas respiratórios) provocados pela parafenilenodiamina (PPD) e seus derivados, como p-aminofenol e p-metilaminofenol, além de tolueno-2,5-diamina³⁵. A reação parece acontecer somente após oxidação do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e costuma ser mais leve quando o antioxidante sulfito de sódio é adicionado à mistura dos componentes^{35,36}. A tintura capilar natural permanente *henna*, derivada das folhas dos arbustos *Lawsonia alba* ou *Lawsonia inermis*, também raramente pode causar sintomas respiratórios ou urticária, e a sensibilização parece ocorrer principalmente pela inalação do pó de henna que se dispersa pelo ar³⁷. Tatuagens temporárias, especialmente aquelas que contêm pigmentos pretos, podem ter PPD na composição e reações tardias a esse componente têm potencial para causar edema de face importante, podendo mimetizar uma reação imediata tipo I³⁸. Os sais de persulfato têm forte ação oxidante, acelerando o processo de clareamento dos cabelos tingidos, sendo que um dos mais utilizados é o persulfato de potássio, por ter um odor menos desagradável. Esses sais podem causar urticária, rinite e asma, sendo que os sintomas respiratórios ocorrem por inalação, principalmente em contexto ocupacional³⁹. Os asmáticos parecem ter maior suscetibilidade para esse tipo de reação.

Desinfetantes são muito utilizados no cotidiano, e o benzoato de sódio, nas concentrações entre 1 e 4%, reduz tártaro; sendo utilizado em pastas dentárias. Também pode causar urticária de contato (UC) e anafilaxia, assim como o p-cloro-m-cresol, presente em muitas preparações tópicas. Há descrição na literatura de UC e quadros mais graves com triclosan, presente em vários cosméticos⁴⁰.

A benzofenona, presente em protetores que filtram raios ultravioleta UVA e UVB, é adicionada nas indústrias têxteis e de plástico para proteger contra descoloração de cosméticos que estão potencialmente expostos a luz solar⁴¹. Ela precisa ser rotulada separadamente nas embalagens dos cosméticos e pode causar UC e até mesmo anafilaxia, sendo que a gravidade da reação depende em parte da área de pele exposta, o que faz com que os testes de contato de leitura imediata tenham menor risco para anafilaxia⁴¹. Mathias e cols. relataram um caso de edema labial após o uso do *cinnamal* em enxaguante bucal em um paciente com rinite alérgica e asma⁴². A substância também pode ser encontrada em creme dental e doces contendo canela. O geraniol, componente da mistura de fragrâncias I, pode causar edema facial⁴³ e alergias IgE mediadas podem ocorrer com pasta de dente sabor hortelã⁴⁴. Alergias IgE mediadas por hortelã e mentol incluem urticária, rinite, asma e/ou anafilaxia. A R-carvona, principal ingrediente do óleo de hortelã, também está presente em pastas de dentes e pode causar alergias tardias, resultando em queilite, ou reações imediatas, como angioedema de lábios, que aparecem minutos após.

O uso de extensões capilares e aplicação de cílios artificiais têm sido cada vez mais comuns e, com isso, o uso de colas que contêm altas concentrações de antígenos de látex solúvel (borracha natural). A exposição repetida a essas colas pode potencialmente causar sensibilização a esse agente⁴⁵.

Amplamente utilizados no tratamento de dermatite atópica, os emolientes e hidratantes muitas vezes contêm derivados de proteínas vegetais em sua composição (por exemplo, de soja, trigo, aveia ou gergelim). A proteína da aveia, muito utilizada por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antipruriginosas, pode desencadear UC e síndrome de alergia oral⁴⁶. A via de sensibilização das proteínas pode ser gastrointestinal, respiratória e percutânea e, embora a penetração de proteínas através do extrato córneo seja mais limitada, pode ocorrer se a pele estiver inflamada. A maioria dos casos se apresenta como síndrome látex-fruta em pacientes sensibilizados ao látex da borracha natural, pela reatividade cruzada entre quitinases de classe I com um domínio semelhante à heveína das frutas e castanhas. No entanto, alergia a castanha pode ocorrer de forma independente, com reconhecimento de Cas s 8, uma proteína de transferência dos lipídeos. Infelizmente, com número crescente de proteínas alimentares sendo incluídas nos chamados “cosméticos naturais”,

novos casos podem aparecer na literatura, como a anafilaxia induzida por *peeling* facial de produtos contendo castanha⁴⁷. Há relatos de alergia imediata e anafilaxia causadas pela ingestão de sementes ou óleo de gergelim contidos em produtos farmacêuticos e cosméticos tópicos⁴⁸. Hidrolisados de colágeno, queratina, elastina, leite, trigo, amêndoas e seda, adicionados aos condicionadores capilares, também são causas de UC. As proteínas de trigo hidrolisadas são amplamente utilizadas em outros cosméticos, com vários casos de RHI relatados, inclusive anafilaxia induzida por exercício dependente do trigo em sabonete⁴⁹. O trigo contém solúveis (em sal do tipo albumina e globulina) e proteínas insolúveis em sal, como o glúten (gliadinas e gluteninas). Seu uso generalizado em alimentos e produtos não alimentícios aumenta o risco de sensibilização, sendo que processo de hidrólise pode gerar novos epítopos, bem como os aditivos, que podem atuar como alérgenos. As proteínas do trigo hidrolisadas, compostas por grandes agregados polipeptídicos, possivelmente induzem mais sensibilização do que os compostos de menor peso molecular⁴⁹.

Além de plantas, alérgenos proteicos derivados de animais presentes em cosméticos, podem ser possíveis alérgenos ocultos. Há um relato de RHI a creme cosmético contendo elastina derivada de peixe, em paciente com história de sintomas respiratórios ao inalar cheiro de peixe grelhado⁵⁰; e outro, de anafilaxia após ingestão de ovo, em paciente que usou semanalmente máscara capilar caseira à base de clara de ovo⁵¹. Um estudo mostrou que o colágeno hidrolisado por hidroxipropil trimônio (colágeno hidrolisado por estearil-trimônio: Proteína Q) é causa especialmente potente de reações cutâneas imediatas⁵².

Existem também relatos de RHI a camomila, muito utilizada em chás e infusões, além de cosméticos, como cremes, ceras depilatórias e máscaras faciais, sendo também descrita UC restrita à área de aplicação do *peeling* de ácido glicólico³⁴.

Tatuagens e maquiagem permanentes em procedimentos estéticos têm se tornado tendência atual, mas embora existam relatos de anafilaxia com tinta roxa e azul, as leis não obrigam os fabricantes a declararem todos os ingredientes nos rótulos dos produtos, o que dificulta a investigação dos agentes envolvidos³⁴.

Angioedema após a ingestão de álcool pode ser causado por diferentes agentes contidos nas bebidas, como fermento, por exemplo. Ainda é uma síndrome pouco relatada e mal compreendida, que pode ser

desencadeada por álcoois primários ou metabólitos do álcool (aldeídos e ácido acético) e parece ser mais comum entre pessoas de ascendência do leste Asiático com deficiência de aldeído desidrogenase, levando a aumento dos níveis séricos de aldeído no curso do metabolismo do álcool⁵³. Relatos de UC causados pela aplicação local de álcool são muito raros, embora haja descrição para etanol e álcool isopropílico^{53,54}.

Os íons de amônio quaternário e terciário estão amplamente presentes em drogas, alimentos, cosméticos, desinfetantes e resíduos industriais. Há evidências de anticorpos IgE para os relaxantes neuromusculares de amônio quaternário (amplamente utilizados nos procedimentos que requerem anestesia geral) com reatividade cruzada com outros compostos com íons de amônio quaternário ou terciário na molécula⁵⁵. O contato com esses compostos poderia levar à sensibilização e explicar porque a anafilaxia poderia ocorrer na primeira exposição em alguns casos. Uma revisão da literatura mostrou que anafilaxia aos relaxantes neuromusculares é mais comum no sexo feminino, sugerindo que o uso de cosméticos seja o meio pelo qual ocorreria sensibilização⁵⁵.

É necessário investigar os componentes nas reações a cosméticos e orientar adequadamente o paciente quanto a possíveis exposições, reatividades cruzadas, bem como tratamento correto através de plano de ação.

Desinfetantes

Os desinfetantes são importantes em procedimentos médicos e odontológicos, podendo desencadear anafilaxia de diferentes gravidades. A clorexidina é o principal agente implicado nesse tipo de reação, sendo um antisséptico ubíquo em ambiente hospitalar, amplamente utilizado como antisséptico em procedimentos cirúrgicos e perioperatórios, mas com potencial alergênico significativo. Muitas vezes, no entanto, é negligenciado devido à falta de documentação de uso⁵⁶, o que pode levar a episódios recorrentes de anafilaxia, sendo considerado como antígeno oculto⁵⁶. Também é possível haver refratariedade durante o tratamento de um episódio agudo de anafilaxia, devido à manutenção da exposição à clorexidina durante o procedimento⁵⁶. Embora a real prevalência seja desconhecida, a clorexidina é responsável por 5 a 10% das anafilaxias perioperatórias em algumas casuísticas⁵⁷, e acredita-se que esses quadros estejam aumentando em função da sua ampla aplicação em

produtos domésticos e industriais⁵⁸. A exposição pode ocorrer por meio de desinfecção da pele, solução de lavagem oftálmica, uso de cateteres venosos centrais revestidos com clorexidina, bochechos com clorexidina em enxaguantes bucais, uso de géis lubrificantes em procedimentos urológicos e ginecológicos ou em cateteres uretrais, entre outros⁵⁷. Os sintomas de RHI provocada por clorexidina podem variar de reações cutâneas leves até formas graves com potencial risco para a vida. O tempo de início e a gravidade dos sintomas variam conforme o tipo de exposição. O risco parece aumentar se a integridade da barreira cutânea estiver comprometida ou em exposição vascular, sendo o contato com vasos sanguíneos e mucosas considerado o meio de exposição mais propenso a desencadear reações mais rápidas e graves⁵⁷. Reações leves com *rash* cutâneo e prurido ou urticária foram relatadas como manifestações iniciais, precedendo reações mais graves e potencialmente fatais^{57,58}. Além disso, até 1/3 dos pacientes com alergia confirmada à clorexidina são reexpostos a esse agente, o que mostra a necessidade de conscientização entre os profissionais de saúde sobre seu uso e potencial alergênico^{57,58}.

A investigação é feita pela combinação de testes cutâneos, dosagem de IgE específica e testes *in vitro* se disponíveis (como teste de estimulação de basófilos (BAT) e teste de estimulação de mastócitos), não havendo recomendação para teste de provocação^{57,59}. A dosagem de IgE específica e os testes cutâneos de punção e intradérmico com clorexidina devem ser considerados em todos os pacientes com suspeita de anafilaxia perioperatória.⁵⁷ As sensibilidades da dosagem de IgE específica e do BAT são geralmente inferiores aos testes cutâneos, mas a especificidade é alta^{57,59}.

Ainda existem poucos relatos de casos de reação a outros desinfetantes, tais como ortoftalaldeído, cuja solução a 0,55% é usada para desinfetar equipamentos médicos sensíveis ao calor. Na bula técnica, recomenda-se que o produto não deve ser utilizado em pacientes que necessitem de cistoscopia repetida, pois tem sido associado a reações de hipersensibilidade. No entanto, o desinfetante continua a ser utilizado para a desinfecção de equipamento endoscópico em muitos centros⁸⁹. Teste cutâneo com o ortoftalaldeído e BAT parecem ser úteis para o diagnóstico de hipersensibilidade⁶⁰.

O óxido de etileno é um gás reativo, usado como esterilizante e desinfetante para dialisadores, e foi implicado como causa de reações anafiláticas na

década de 1980. Como agente alquilante, o óxido de etileno é capaz de alterar proteínas, como albumina sérica, tornando-as imunogênicas. As reações ocorrem tipicamente durante a primeira utilização do dialisador, devido ao agente residual ali presente, e são mais comuns quando os dialisadores não são enxaguados completamente. As reações geralmente são observadas nos primeiros minutos após o início da diálise, embora possam ser retardadas em até 30 minutos. Com a transição para técnicas alternativas de esterilização, as reações tornaram-se raras⁶¹. Dosagem de IgE específica e BAT são recursos usados para provar hipersensibilidade em casos recentes observados na literatura^{61,62}, no entanto, óxido de etileno não é testado rotineiramente, e, embora as taxas de sensibilização sejam baixas, casos ainda podem ser subdiagnosticados devido à falta de consciência sobre seu potencial alergênico⁶¹.

Iodopovidona é causa extremamente rara de anafilaxia, apesar de ser amplamente utilizada como antisséptico em cirurgias, mas deve ser lembrada na investigação de anafilaxia perioperatória⁶². Outros

possíveis alérgenos escondidos, tais como excipientes, podem estar contidos em produtos desinfetantes na forma de soluções, géis e curativos que serão descritos a seguir⁶².

Excipientes

Do ponto de vista farmacêutico, um excipiente é uma substância inerte adicionada a um medicamento para alterar sua solubilidade ou cinética de absorção, melhorar a estabilidade, influenciar a palatabilidade ou criar uma aparência distinta, ou seja, é qualquer constituinte de um medicamento que não seja substância ativa. Assim, adjuvantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, aromatizantes, solubilizantes, diluentes e antioxidantes são exemplos de excipientes, bem como os constituintes do revestimento externo dos medicamentos, como, por exemplo, cápsulas de gelatina. Os excipientes devem ser caracterizados detalhadamente pelos fabricantes, pois há vários excipientes que podem causar RHI e levar a falso diagnóstico de alergia a medicamentos⁶³ (Tabela 3).

Tabela 3

Principais excipientes encontrados em medicamentos, envolvidos em reações de hipersensibilidade imediata (RHI)

Tipo de medicação	Principais excipientes
Analgésicos	Manitol, PVP
Antibióticos	Macrogol, PS80
Quimioterápicos	Cremofor, PS80
Meios de contraste	CMC, macrogol, PVP, trometamol
Corticoides	Macrogol, CMC, lactose, PVP, P80, propitenoglicol
Medicações para dispepsia	Macrogol, manitol
Insulina	Metacresol, protamina, níquel
Laxantes	Macrogol
Suplementos	Caseína, macrogol
Anticorpos monoclonais	PS20, PS80
AINE	Macrogol
Colírios	CMC, cloreto de benzalcônio, PVP
Medicações parenterais	Álcool benzílico
Ambiente perioperatório	Gelatina, manitol, macrogol, PVP
Radiofármacos	Poloxamer
Géis de ultrassom	PEG
Vacinas	Alumínio, PEG, PS80, gelatina

Manitol

Sabe-se que o manitol intravenoso causa reações não imunológicas, atribuídas a sua hiperosmolaridade, com desgranulação inespecífica de mastócitos e basófilos. Mas também há relatos de reações após ingestão oral de preparações contendo manitol, como analgésicos, adoçantes e medicamentos para dispepsia. O teste de punção (TP) e intradérmico (ID) para manitol podem ser realizados na suspeita de reações IgE mediadas (embora sem padronização), bem como o teste de provocação oral (TPO) com laxante oral contendo manitol⁶⁴.

Povidona/ Polivinilpirrolidona (PVP)

Anafilaxia foi relatada minutos após ingestão oral de paracetamol contendo povidona. Testes cutâneos com povidona foram positivos e IgE específica para PVP foi demonstrada em ensaios. Também há descrição com aplicação vaginal de PVP-iodo e, além disso, há relatos de anafilaxia com uso de PVP como antisséptico em intraoperatório, colírios e meios de contraste⁶⁵.

Polietilenoglicol (macrogol)

O polietilenoglicol (PEG), também denominado macrogol, é relatado como importante causa de RHI, inclusive anafilaxia. Formado pela polimerização do óxido de etileno, pode ser identificado com um número que, na indústria cosmética, refere-se ao número médio de unidades de óxido de etileno em cada molécula, enquanto na indústria farmacêutica indica o peso molecular médio arredondado. Assim, o mesmo composto pode ser denominado PEG-75 ou PEG-3350, dependendo do tipo de produto. Os PEGs são usados como excipientes, mas também são ingredientes ativos de laxantes em preparações intestinais e têm propriedades emulsificantes (permitem junção de duas substâncias que naturalmente não se misturam, como água e óleo), mas também são utilizados na produção de medicamentos para evitar seu reconhecimento pelo sistema imunológico (processo chamado de peglação). As RHI estão associadas principalmente a maiores pesos moleculares⁶⁶. Há vários relatos de anafilaxia com medicamentos não relacionados farmacologicamente, mas contendo PEG, especialmente de alto peso molecular.

Essas reações são, principalmente, relacionadas a corticosteroides injetáveis, laxantes, vacinas RNA e nutrição parenteral^{66,67}. Embora alergia verdadeira

a corticoides seja incomum, há evidências crescentes de RHI causadas pelos excipientes contidos nos corticoides⁶⁸.

Embora não haja padronização, sugerem-se testes com os medicamentos que contenham PEG envolvidos nas reações e com outros que contenham PEGs de pesos moleculares distintos, além do PEG isolado. Em nosso meio, só temos PEG puro na apresentação oral, o que inviabiliza ID, sendo sugerido somente teste de punção (ou 1/10 se reações graves). Provocação deve ser considerada com cautela⁶⁹.

Polisorbato (PS)

Há relatos de RHI após injeção intramuscular de medicamentos, com ID para PS80 positivos, no entanto, resultados negativos em provocação oral sugerem que provavelmente não seja absorvido por via oral. Reações ao adalimumabe e depois ustekinumabe (ambos com PS80 como excipiente comum na composição) foram investigadas com testes cutâneos positivos para PS80. RHI causadas por injeções de omalizumabe e colírios foram investigadas com teste para PS20 positivo. Relatos de reação cruzada de polisorbato e macrogol são descritas, mas é controverso, pois pacientes alérgicos a PEG toleraram vacinas contendo P80 em casuísticas⁶⁹⁻⁷⁰. A Tabela 4 mostra os procedimentos para testes cutâneos com PEG e PS.

Cremofor

Há relato de RHI após quimioterapia com paclitaxel e etoposídeo, além de suplemento multivitamínico. Na lista de componentes de paclitaxel e multivitamínico, estava o cremophor como o excipiente comum. O etoposídeo continha polisorbato. Os testes cutâneos com cremofor e polisorbato foram positivos, sugerindo potencial reatividade cruzada entre esses polímeros estruturalmente relacionados⁶².

Carboximetilcelulose (CMC)

Anafilaxia com suspensão de sulfato de bário e corticosteroides intra-articulares contendo CMC, com testes positivos com bário, corticoides e CMC, e negativos com alternativas com o excipiente, foram relatados. Nenhuma reatividade cruzada com hidroxipropilcelulose foi demonstrada. Como não é absorvida pelo trato gastrointestinal, pode ser tolerada se ingerida^{63,64}.

Tabela 4

Testes cutâneos para investigação de reações de hipersensibilidade imediata ao PEG e PS

Etapa		Droga testada	Diluição
1	Controle positivo	Histamina	1:1
	Controle negativo	Glicerina	1:1
	Teste de punção	PEG 3350	1:100
	Teste de punção	Polysorbato 80	1:100
2	Teste de punção	PEG 3350	1:10
	Teste de punção	Polisorbato 80	1:10
3	Teste de punção	PEG 3350	1:1
4	ID	Acetato de metilprednisolona 40 mg/mL	1:100
	ID	Acetato de triancinolona 40 mg/mL	1:100
5	ID	Acetato de metilprednisolona 40 mg/mL	1:10
		Acetato de triancinolona 40 mg/mL	1:10

PEG: polietilenoglicol, PS: polisorbato, ID: teste intradérmico.

Polivinilpirrolidona (PVP)

Broncoespasmo induzido por preparação de ioxitalamato, meio de contraste iodado contendo PVP, foi investigado com resultado de IT, BAT e teste de liberação de histamina leucocitária positivos para PVP. Outro registro de broncoespasmo com solução oral de prednisolona teve provocação oral positiva e teste cutâneo também positivo para PVP. Relatos de RHI após administração intra-articular de cloridrato de mepivacaína e acetato de parametasona (contendo PVP) tiveram testes positivos somente após administração intramuscular da preparação pura de PVP (1 mL). Relato também de anafilaxia a colírios com PVP foram confirmados por testes cutâneos⁶⁵.

Trometamina ou trometamol

RHI com preparação de gadoteridol, um meio de contraste à base de gadolínio, foi investigada com testes com gadoteriol, gadobutrol e gadoterato meglumina e resultaram em TP negativos e ID positivos para os dois primeiros (contendo trometamol),

e negativo para gadoterato. ID para trometamol foi positivo. Com o aparecimento das vacinas COVID-19 com trometamol como um dos excipientes, também se suspeita que seja o responsável por alguns dos casos de reações à vacina descritos⁷⁰.

Hexilenoglicol

Anafilaxia foi descrita após aplicação tópica de creme de furoato de mometasona, com provocação positiva com creme e pomada de furoato de mometasona. Também reação ao hexilenoglicol puro, ingrediente comum de ambas as formulações de mometasona, em concentrações de 1% e 10% em testes cutâneos⁷¹.

Lactose

A lactose foi responsável por reação em 10 pacientes com alergia ao leite de vaca que usaram metilprednisolona intravenosa. Análise posterior mostrou que a lactose foi contaminada por β -lactoglobulina como resultado de purificação imperfeita⁶⁵. Outro

paciente, que anteriormente tolerava fluticasona e salmeterol inalados, desenvolveu anafilaxia com um lote diferente do mesmo medicamento que continha lactose. O inalador de pó seco de budesonida (contendo lactose) também foi responsável por anafilaxia em paciente alérgico ao leite⁶⁵. Uma anafilaxia em alérgico a leite após uso de preparação de succinilato de ferro ocorreu por causa da caseína, cuja presença na medicação foi confirmada pelo fabricante⁶⁵.

Excipientes de insulina

A prevalência de RHI a produtos de insulina é cerca de 2%, sendo menos de um terço relacionados a própria insulina e a maioria causada por excipientes (metacresol, protamina e zinco)⁷². Metacresol está presente em várias insulinas, como aspart, NPH, glargina e detemir. As insulinas NPH contêm protamina para prolongar seu metabolismo, levando a um efeito terapêutico mais longo do que as insulinas regulares. Existem vários relatos de RHI por protamina, confirmados por testes. Zinco é usado com protamina para causar liberação lenta de insulina. Podem ser feitos testes com cloreto de zinco na suspeita de reações. Além da troca do tipo de insulina, é possível dessensibilização nas RHI⁷².

Cloreto de benzalcônio

Dois episódios de anafilaxia foram relatados após o uso de cloreto de benzalcônio em solução nebulizadora de salbutamol, colírio e descongestionante nasal, com testes cutâneos positivos e relato de choque anafilático no teste ID com o agente⁷².

Gelatina e alfa-gal

Anafilaxia após aplicação de Gelfoam e Floseal (que contêm gelatina bovina) teve IgE positiva para gelatina suína, mas negativa para gelatina bovina. O teste cutâneo foi positivo para uma mistura de gelatinas bovinas e suínas. Suspeitar nos pacientes com reação com carnes. A gelatina é uma proteína bovina ou suína gerada por hidrólise parcial e tratamento do colágeno, e é usado como estabilizador em medicamentos e vacinas contendo vírus atenuados. O oligossacarídeo galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) é a causa de reações após exposição a medicamentos que contêm a molécula, como parte de seu ingrediente ativo como o anticorpo monoclonal cetuximab, soro antiofídico polivalente (*Crotalidae*) e coloides de gelatina de origem bovina, além de medicamentos e vacinas que contêm gelatina como excipiente⁷⁰.

Outros

Álcool benzílico, usado como conservante bacteriostático em medicamentos intravenosos e tópicos, pode causar sensibilização tanto por contato, quanto sistemicamente. Anafilaxia com lisozima presente em comprimido e queijo curado e ovo cru foi descrita, com tolerância a queijos sem o agente e testes com extratos comerciais de clara de ovo e lisozima positivos. Anafilaxia após administração de vacina contra o tétano contendo alumínio, assim como urticária após mudança do tratamento com colchicina para uma forma farmacêutica contendo alumínio foi descrita. Os resultados dos testes para alumínio foram positivos, e provocação do medicamento sem alumínio foi negativa.

É necessário pensar em excipientes nas reações com medicamentos de diferentes classes e reações a medicamentos e produtos não relacionados, especialmente no caso de anafilaxia^{63,70}.

Alimentos

Os alérgenos ocultos abrangem um conjunto diversificado de substâncias nos produtos alimentares, muitas vezes não detectadas pelo consumidor. A contaminação cruzada durante o processamento, rotulagem incorreta e inclusão não intencional de ingredientes alergênicos, representam riscos significativos, especialmente para indivíduos com alergias graves. A dose de elicitação para uma reação alérgica grave é variável de indivíduo para indivíduo, e exposições cumulativas dentro de um certo período podem desencadear reações que, inicialmente, não eram gatilhos para as reações⁷³. Os alérgenos alimentares mais comuns incluem leite, ovos, amendoim, nozes, soja, trigo, peixe e frutos do mar, mas alimentos menos comuns e usados muitas vezes como misturas em condimentos também são capazes de desencadear reações, agindo como alérgenos ocultos. São eles: mel, canela, tremoço, ervilha, páprica, mostarda, gengibre, orégano, alho e outros⁷⁴. Outro fator a ser considerado é que alérgenos ingeridos por via oral podem ser influenciados pelo processamento de alimentos, o que significa que não apenas o alimento em si, mas sua forma de preparo pode fazer a diferença entre ter ou não uma reação alérgica. Suas propriedades moleculares, como as ligações dissulfeto que contribuem para o dobramento das proteínas e a formação de epítomos conformacionais de IgE, a modificação pós-tradução da proteína ou as interações da matriz proteica alimentar, podem interferir na estabilidade

enzimática e térmica entre os alérgenos⁷⁵. A reatividade cruzada entre aeroalérgenos e alimentos pode induzir alergia alimentar, com sintomas que variam desde síndrome de alergia oral, até anafilaxia grave. Esse fenômeno é descrito para muitas proteínas de origem vegetal e constituem síndromes com associações pólen-alimento, como síndromes bétula-maçã, cipreste-pêssego e aipo-artemísia-especiaria, artemísia-pêssego, artemísia-camomila, artemísia-mostarda, ambrósia-melão-banana, melão-pé-de-ganso (planta da família *Chenopodium*, da qual quinoa faz parte). Outros alérgenos respiratórios podem também ter reatividade cruzada, como fungos (síndrome de *Alternaria*-espinafre) e alérgenos de invertebrados, mamíferos ou aviários (ácaro-camarão, gato-porco, pássaro-ovo). São também mencionados casos de reações alérgicas pela ingestão de produtos contendo grãos de pólen de plantas específicas em pacientes com alergia respiratória ao pólen de *Asteraceae*, especialmente artemísia e ambrósia, contidas em suplementos alimentares de mel, geleia real e pólen de abelha. Da mesma forma, podem ocorrer RHI por alimentos contaminados com ácaros ou fungos em pacientes com alergia respiratória a esses aeroalérgenos (síndrome acarina)⁷⁶.

Salsão é um condimento muito utilizado na culinária e pode funcionar como alérgeno oculto, especialmente em indivíduos alérgicos a bétula e/ou Artemísia. Além do salsão, mostarda e outros temperos podem ter reatividade cruzada com tais pólenes. Importante lembrar que o salsão é um dos alimentos que fazem parte da síndrome de alergia alimentar induzida por exercício e resistentes ao calor (via LTPs e profilinas, respectivamente). Além disso, outros cofatores devem estar presentes para o desencadeamento da reação, como uso concomitante de anti-inflamatórios não hormonais e/ou bebidas alcoólicas⁷⁴. Tremoço também é apontado como um possível alérgeno oculto em diversos alimentos. Sua utilização cresceu nos últimos anos como forma de melhorar o teor proteico de pães, biscoitos, massas, saladas, hambúrgueres e embutidos, podendo substituir as proteínas da soja e do leite, sendo utilizado em produtos de panificação, carnes e laticínios. Pode ocorrer sensibilização cruzada de indivíduos sensibilizados com tremoço com outras espécies de leguminosas, principalmente amendoim, lentilhas, grão de bico e ervilhas. A inalação de farinhas contendo tremoço pode sensibilizar trabalhadores da indústria de panificação, constituindo-se em alérgeno ocupacional nesses casos⁷⁷. Mostarda é um alérgeno incomum que pode estar envolvido

em reações de difícil percepção e diagnóstico. Já foi descrita reatividade cruzada com artemísia, nozes, legumes (incluindo amendoim), frutas da família das rosáceas e até outras verduras como couve de bruxelas, couve-flor e brócolis⁷⁸.

Condimentos como pimenta, coentro, tomilho e outros mais raramente utilizados no Brasil, como sumagre e fenacho também já foram citados como alérgenos ocultos possíveis de desencadear reações anafiláticas. Goma guar, pectina e gelatina, utilizados muitas vezes como espessantes, podem também estar implicados⁷⁴.

A promoção *online* das dietas sem glúten influenciou o aumento da restrição do trigo, e uso de substitutos como aveia, quinoa, trigo sarraceno, milho e amaranto, com mais casos atuais de anafilaxia por esses alimentos⁷⁹. A semente de amaranto é um alimento básico em alguns países, mas em outros é usada como substituto do trigo em grãos⁸⁰. A quinoa, apesar de não ser um cereal, funciona como um substituto muito popular do trigo e tem sido relatada como causa de anafilaxia⁸¹. Um grupo da Espanha publicou relatos de casos de duas crianças com doença celíaca que desenvolveram reações alérgicas imediatamente após exposição acidental ao trigo, sendo o alérgeno Tri a 14 (trigo LTP) responsável pela reação⁸².

Existem poucos relatos de casos documentados de substitutos do leite causando anafilaxia, mas Gly m 4, o alérgeno do leite de soja apresenta reação cruzada com o principal alérgeno do pólen de bétula, Bet v 1, e é capaz de provocar reações graves⁸³. Aproximadamente 10% dos pacientes com anafilaxia a leite de vaca também apresentam reação cruzada com alérgenos de soja, especialmente Gly m5, Gly m Bd 28k, e Gly m Bd 30k⁸⁴. Os substitutos da carne costumavam ser principalmente produtos com soja, mas, nos últimos 20 anos, um fungo chamado *Fusarium venenatum* tem sido usado para essa finalidade. Esta micoproteína, que assume o sabor de ervas e especiarias, tem sido associada a RHI notificadas, muitas delas envolvendo anafilaxia. Dois relatos de casos de 2002 e 2003 também destacaram uma possível ligação entre sensibilização a fungos e reações alérgicas por ingestão de micoproteínas⁸⁶. Como citado, a alergia mais prevalente envolvendo frutas e vegetais é a síndrome da alergia pólen-alimento, que geralmente se manifesta com sintomas orofaríngeos leves a moderados e, portanto, não está associada a reações graves ou anafiláticas. Porém, em formas concentradas tais como *smoothies* de

frutas frescas, sucos ou leite de soja, podem ocorrer reações mais graves em portadores da síndrome.

Frutas como gogi e romã são dois alimentos com potencial para provocar reações graves devido aos seus alérgenos LTP⁸⁸. Produtos medicinais como *Andrographis paniculata*, espécies de *Echinacea* (dente-de-leão, ambrósia, artemísia, leão dourado e girassol), produtos apícolas, *Ginkgo biloba*, *Ginseng*, *psyllium* ou *ispagula* (muciloide hidrofílico natural do gênero *Plantago*, tradicionalmente usado como laxante e hipolipemiante) já foram descritos como causadores de anafilaxia^{89,90}. Contaminação por proteína do leite ou lactose em diversas medicações também podem ser responsáveis por reações alérgicas em indivíduos sensibilizados a esse alimento⁹¹.

Anisakis simplex, um parasita que pode infectar peixes como o bacalhau e o salmão, tem sido responsável por reações alérgicas⁹².

Insetos podem ser consumidos como alimento em algumas comunidades, ou como contaminantes. Besouros, bichos-da-seda, lagartas, gafanhotos, abelhas e *Dactylopius coccus*, o inseto envolvido na alergia a cochonilha, são alguns exemplos e possivelmente alérgenos como tropomiosina, arginina quinase e outros, que são comumente envolvidos na alergia a crustáceos, moluscos, ácaros e baratas e podem explicar anafilaxia por reação cruzada em pacientes sensibilizados⁹³.

Conclusão

Esta revisão mostra o desafio na identificação dos alérgenos ocultos em todos os casos de anafilaxia subdiagnosticados. Este artigo não esgota o tema, mas alerta para a necessidade de se avaliar rotineiramente a possibilidade dos alérgenos ocultos no desencadeamento de sintomas alérgicos, particularmente anafilaxia.

Componentes alimentares não declarados, contaminantes ambientais ou substâncias pouco conhecidas pelos profissionais de saúde contribuem para atrasos diagnósticos, recorrência de episódios graves, manejo inadequado e dificuldade no diagnóstico etiológico dos casos de anafilaxia.

Uma investigação completa que contemple histórico detalhado como alimentar e medicamentoso, avaliação de rotulagem, testes de IgE específicos, painéis expandidos de alérgenos, podem ajudar na identificação dos alérgenos ocultos. Acreditamos que a incorporação sistemática desses procedimentos

pode reduzir o número de anafilaxias consideradas como idiopáticas.

Apesar dos avanços recentes, persistem muitas lacunas na literatura. Muitas informações são baseadas em relato de casos, não há estudos epidemiológicos robustos, nem tão pouco diretrizes padronizadas para investigação desses casos. Pesquisas futuras devem priorizar o desenvolvimento de métodos laboratoriais mais sensíveis, bem como estudos que avaliem o impacto dos alérgenos ocultos no desencadeamento da anafilaxia. Além disso, é fundamental a orientação para profissionais de saúde, indústria alimentícia, indústria de medicamentos e consumidores sobre os alérgenos ocultos, visando melhorar a identificação precoce e a prevenção futura dessas exposições.

Referências

1. Quirce S, Campo P, Domínguez-Ortega J, Fernández-Nieto M, Gómez-Torrijos E, Martínez-Arcedianio A, et al. New developments in work-related asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):271-81. doi: 10.1080/1744666X.2017.1239529.
2. García Rodríguez C, Borja J, Bartolomé B, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R. Hidden allergens: a challenge for allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jan;116(1):85-6. doi: 10.1016/j.anai.2015.10.019.
3. Añibarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):168-72. PMID: 17583104.
4. Bueno de Sá A, Mallozi MC, Solé D. Alergia ao látex: atualização. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2010;33(5):173-83.
5. Raulf M. The latex story. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:248-55. doi: 10.1159/000358863.
6. Pires RV, Pessoa LMB, Sant'Anna MA, Fainleib A, Nunes RCP, Lucas EF. Synthesis and characterization of isoprene oligomers to compare different production chemical processes. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2019;2(1):e2019015. doi: 10.1590/0104-1428.04418.
7. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. Latex allergy: current status and future perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:385-98.
8. Garro LS, Sá AB. Alergia ao látex. In: Ensina LF, Camelo-Nunes IC, Solé D, eds. *Alergia a Fármacos: do Diagnóstico ao Tratamento*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2018. p. 177-86.
9. Arasi S, Barni S, Caminiti L, Castagnoli R, Giovannini M, Liotti L, et al. Latex Allergy in Children. *J Clin Med*. 2024;13.
10. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: new insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021;14(8):100569.
11. Gurlek FA. Current overview of latex allergy. *Asthma Allergy Immunol*. 2024;22:1-9.
12. Kawai M, Kondo Y, Nakajima Y, Tsuge I, Yoshikawa T, Yagami A, et al. Changes in the characteristics of patients with latex allergy from 1999 to 2014. *Fujita Med J*. 2020;6(3):67-72. doi: 10.20407/fmj.2019-013.
13. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon*. 2016;62:5-17.
14. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58:138-44.

15. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:112-6.
16. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:1-250.
17. Higuero NC, Igea JM, de la Hoz B. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:313-30.
18. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. EAACI position paper on perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74:1872-84.
19. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20:367-73.
20. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
21. Sánchez-Borges M, Chacón RS, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernandez-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:31-5.
22. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E. Oral mite anaphylaxis: who, when, and how? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:242-7.
23. Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:337-43.
24. Geller M, Hahnstadt RL, Rego RM, Fernandez-Caldas E. Anafilaxia induzida por farinha de trigo contaminada por ácaros. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2009;32:199-201.
25. Arruda-Chaves E, Levy YS, Fernandez-Caldas E, Borges MS. Anafilaxia por ingestão de ácaros (Síndrome da panqueca) no Peru: um problema subestimado? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(3):292-7. doi: 10.5935/2526-5393.20230042-en.
26. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:597-613.
27. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:463-72.
28. Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: role of gelatin-containing vaccines. *Vaccine*. 2000;18:2055-8.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Sep 20;62(RR-07):1-43. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2013 Nov 15;62(45):906.
30. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):215-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
31. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:463-72.
32. Marinho AKB, Antunes AA, Guimarães BNA, Gerhardt CMB, Valente CFC, Anaguso CLY, et al. Reações de hipersensibilidade a vacinas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(1):3-22.
33. Nagao M, Fujisawa T, Ihara T, Kino Y. High IgE to vaccine components in influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:861-7.
34. Verhulst L, Goossens A. Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update. *Contact Dermatitis*. 2016 Dec;75(6):333-44. doi: 10.1111/cod.12679.
35. Oshima H, Tamaki T, Oh-I T, Koga M. Contact anaphylaxis to hair dye. *Contact Dermatitis*. 2001;45:359.
36. Pasche-Koo F, French L, Piletta-Zanin PA, Hauser C. Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy*. 1998;53:904-5.
37. Bolhaar ST, Mulder M, Van Ginkel CJ. IgE-mediated allergy to henna. *Allergy*. 2001;56:248.
38. Tukenmez DG, Kivanc AI, Atis G, Kucukunal A. Allergic contact dermatitis mimicking angioedema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31:250-2.
39. Aalto-Korte K, Makinen-Kiljunen S. Specific IgE in persulfate hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 2003;49:22-5.
40. Paiva M, Piedade S, Gaspar A. Toothpaste-induced anaphylaxis from mint allergy. *Allergy*. 2010;65:1201-2.
41. Yesudian PD, King CM. Anaphylaxis from benzophenone-3. *Contact Dermatitis*. 2002;46:55-6.
42. Mathias T, Chappler R, Maibach HI. Contact urticaria from cinnamic aldehyde. *Arch Dermatol*. 1980;116:74-6.
43. Yamamoto A, Morita A, Tsuji T, Suzuki K, Matsunaga K. Contact urticaria from geraniol. *Contact Dermatitis*. 2002 Jan;46(1):52. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460112.x.
44. Holmes G, Freeman S. Cheilitis from mint-flavoured toothpaste. *Aust J Dermatol*. 2001;42:43-5.
45. Cogen FC, Beezhold DH. Hair glue anaphylaxis: hidden latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:61-3.
46. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1251-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x.
47. Seitz CS, Trautmann A. Cosmetic peel-induced anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:494-5.
48. Birnbaum J, Porri F, Castellan M, Vervloet D. Sesame seed and oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:287.
49. Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis*. 2011 Jul;65(1):55-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01917.x.
50. Nishida K, Tateishi C, Tsuruta D, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, et al. Contact urticaria caused by a fish-derived elastin-containing cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2012 Sep;67(3):171-2. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02087.x.
51. Antonicelli L, Braschi MC, Cinti B. Egg hair mask-induced allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:127-8.
52. Niinimäki A, Niinimäki M, Mäkinen-Kiljunen S, Hannuksela M. Wheat protein in cosmetic cream causing urticaria. *Allergy*. 2000;55:294-6.
53. Wong JW, Harris K, Powell D. Alcohol urticaria syndrome. *Dermatitis*. 2011;22:352-4.
54. Drevets CC, Seeborn PM. Dermatitis from alcohol. *Allergy*. 1961;32:277-82.
55. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde GC, McIntosh N, Kuruvilla M. Approach to perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21:4.
56. Mitchell W, Moses M, Tolman A, Endsley D, Ok J, Jeyarajah R. Chlorhexidine intraoperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;3:100201.
57. Opstrup MS, Malling HJ, Krøigaard M, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, et al. Chlorhexidine testing: large evaluation. *Allergy*. 2014;69:1390-6.
58. Garvey LH. Hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6814-24.
59. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy review. *Br J Anaesth*. 2019;123:e95-103.
60. Srinoulprasert Y, Udaen S, Jongjarearnprasert K, Wongsat C, Thongngarm T. Ortho-phthalaldehyde-Induced Anaphylaxis After Cystoscopy: Confirmation by the Basophil Activation Test. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):365-7. doi: 10.18176/jiaci.0505.
61. AlHamad A, Iweala OI, Henderson C, Madan S, Stouffer GA III, Commis SP, et al. Ethylene oxide recurrent anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:2148-50.
62. Caballero MR, Lukawska J, Dugué P. Hidden cause of perioperative anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:353-4.

63. Mahler V, Junker AC. Anaphylaxis to additives in vaccines. *Allergy J Int*. 2022;31:123-36.
64. Hegde VL, Venkatesh YP. Mannitol-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1602-9.
65. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA Jr. Excipients and hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2968-82.
66. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Johansen JD, Garvey LH. PEG allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:168-75.e4.
67. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. PEG allergy impact. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:463-70.
68. Patel A, Bahna SL. Corticosteroid hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:178-82.
69. Nappi E, Racca F, Piona A, Messina MR, Ferri S, Lamacchia D, et al. Polyethylene Glycol and Polysorbate 80 Skin Tests in the Context of an Allergic Risk Assessment for Hypersensitivity Reactions to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2023 Apr 28;11(5):915. doi: 10.3390/vaccines11050915.
70. Venturini Díaz M, Vidal Oribe I, D'Elia Torrence D, Hernández Alfonso P, Alarcón Gallardo E. Excipients in drug allergy. *Curr Treat Options Allergy*. 2022;9:273-91.
71. Spoerl D, Scherer K, Bircher AJ. Hexylene glycol hypersensitivity. *Dermatology*. 2010;220:238.
72. Aberumand B, Jeimy S. Insulin allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:79.
73. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jun;21(4 Pt 1):603-11. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01063.x.
74. Skypala IJ. Food-induced anaphylaxis and hidden allergens. *Front Immunol*. 2019;10:673.
75. Pekar J, Ret D, Untermayr E. Stability of allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:14-20.
76. Popescu FD. Cross-reactivity aeroallergens-foods. *World J Methodol*. 2015;5:31-50.
77. Villa C, Costa J, Mafra I. Lupine allergens. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19:3886-915.
78. Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):48-55. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00644.x.
79. Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M, Leguisamo-Milla S, Pastor C, Cuesta P, Bartolomé B. Anaphylaxis Due to Oat Ingestion. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):68-9. PMID: 27012025.
80. Kasera R, Niphadkar PV, Saran A, Mathur C, Singh AB. First case report of anaphylaxis caused by Rajgira seed flour (*Amaranthus paniculatus*) from India: a clinico-immunologic evaluation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013 Mar;31(1):79-83.
81. Astier C, Moneret-Vautrin DA, Puillandre E, Bihain BE. First case report of anaphylaxis to quinoa, a novel food in France. *Allergy*. 2009 May;64(5):819-20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01980.x.
82. Martín-Muñoz MF, Rivero D, Díaz Perales A, Polanco I, Quirce S. Wheat allergy in celiac children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb;27(1):102-5. doi: 10.1111/pai.12487.
83. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):229-33.
84. Kamath SD, Bublin M, Kitamura K, Matsui T, Ito K, Lopata AL. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1178-90. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.827.
85. Jacobson MF, DePorter J. Reactions to mycoprotein foods. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:626-30.
86. Hoff M, Trüeb RM, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wuethrich B. Immediate-type hypersensitivity reaction to ingestion of mycoprotein (Quorn) in a patient allergic to molds caused by acidic ribosomal protein P2. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):1106-10. doi: 10.1067/mai.2003.1339.
87. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KG, Lai KH, Topaz M, Seger DL, et al. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1587-91.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.006.
88. Larramendi CH, et al. Goji berries allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:345-50.
89. Larramendi CH, García-Abujeta JL, Vicario S, García-Endrino A, López-Matas MA, García-Sedeño MD, et al. Goji berries (*Lycium barbarum*): risk of allergic reactions in individuals with food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):345-50.
90. Khalili B, Bardana EJ Jr, Yunginger JW. Psyllium-associated anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:579-84.
91. Baker G, Saf S, Tsuang A, Nowak-Węgrzyn A. Hidden allergens in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:285-92.
92. Esquivel A, Busse WW. Anaphylaxis conundrum: trojan horse phenomenon. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:325-9.
93. de Gier S, Verhoeckx K. Insect food allergy. *Mol Immunol*. 2018;100:82-106.

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

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

Dessensibilização com albumina humana em paciente com cirrose hepática: relato de caso

Desensitization to human albumin in a patient with hepatic cirrhosis: a case report

Maria Eduarda Trocoli Zanetti¹, Natalia Dias Melo¹, Gabriel Veloso Araujo-Neto¹, Ana Leticia Romanini¹, Lais Matuda¹, Maria Tereza Stein¹, Mariana Paes Leme Ferriani¹, José Eduardo Lemos¹, Guilherme Massote Fontanini², Marcia Guimarães Villanova², Luisa Karla Arruda¹, Ullissis Pádua Menezes¹

RESUMO

A cirrose hepática pode apresentar complicações graves como ascite e síndrome hepatorenal (SHR), cujo manejo exige a infusão de albumina humana como terapia essencial. Reações de hipersensibilidade à albumina, embora raras, podem ser graves e representarem um desafio no manejo destes pacientes. Relatamos o caso de um homem de 55 anos, com cirrose hepática de etiologia alcoólica, que desenvolveu anafilaxia durante a reposição de albumina pós-paracentese de grande volume. Na investigação diagnóstica, o teste cutâneo intradérmico de hipersensibilidade imediata à albumina foi positivo. A dessensibilização rápida com protocolo em 8 etapas foi realizada com sucesso, e permitiu a reexposição do paciente à dose plena de albumina sem reações adversas. A dessensibilização pode ser utilizada como um procedimento seguro no manejo da hipersensibilidade à albumina em pacientes com cirrose descompensada.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas, hipersensibilidade imediata, cirrose hepática, albumina sérica humana, dessensibilização imunológica.

ABSTRACT

Liver cirrhosis may lead to severe complications such as ascites and hepatorenal syndrome (HRS), requiring human albumin infusion as an essential therapy. Hypersensitivity reactions to albumin, although rare, may be severe and pose a challenge in the management of these patients. We report the case of a 55-year-old man with alcoholic liver cirrhosis who developed anaphylaxis during albumin replacement following large-volume paracentesis. During the diagnostic workup, an intradermal skin test for immediate hypersensitivity to albumin yielded a positive result. A rapid 8-step desensitization protocol was successfully performed, allowing the patient to be re-exposed to the full albumin dose without adverse reactions. Desensitization may represent a safe procedure for managing albumin hypersensitivity in patients with decompensated cirrhosis.

Keywords: Drug hypersensitivity, immediate hypersensitivity, liver cirrhosis, human serum albumin, immunologic desensitization.

Introdução

A cirrose hepática representa um problema de saúde pública global, sendo responsável por mais de 1,32 milhão de mortes em 2017, o que corresponde a 2,4% do total de óbitos mundiais¹. Dentre suas principais etiologias, destacam-se o consumo

excessivo de álcool, as hepatites virais e a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)^{1,2}. A progressão da doença frequentemente leva ao desenvolvimento de complicações graves como ascite, hemorragia digestiva varicosa, peritonite

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Gastroenterologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

bacteriana espontânea (PBE) e a síndrome hepatorenal (SHR), condições que aumentam a morbidade e a mortalidade².

Nesse contexto, a infusão de albumina humana desempenha papel terapêutico central. Suas propriedades oncóticas e não oncóticas são fundamentais para a expansão do volume plasmático, melhora da hemodinâmica sistêmica e modulação da resposta inflamatória⁴. A albumina é indicada como terapia de primeira linha na prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese de grande volume, no tratamento da PBE, o que reduz a incidência de SHR e melhora a sobrevida, e como pilar no manejo da SHR, em combinação com vasoconstritores^{4,5}.

Embora apresente um perfil de segurança favorável, reações de hipersensibilidade à albumina podem ocorrer, com incidência estimada de anafilaxia de 0,011%; tais reações podem ser graves e potencialmente fatais^{6,7}. A patogênese não é totalmente elucidada, e o diagnóstico representa um desafio clínico^{6,8}.

No contexto destas reações, a investigação diagnóstica sistematizada deve ser realizada mediante a utilização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick-test* e teste intradérmico), conforme o algoritmo recentemente proposto por Basu e cols.⁹ (Figura 1).

A dessensibilização é um procedimento que permite a continuidade do tratamento em pacientes com hipersensibilidade confirmada à albumina. O método induz um estado temporário de hiporresponsividade imunológica por meio da administração escalonada de doses subótimas do medicamento¹⁰. A dessensibilização deve ser considerada em pacientes que desenvolveram hipersensibilidade à albumina e sem alternativa terapêutica igualmente eficaz¹¹. O presente relato é de um paciente com cirrose hepática que apresentou anafilaxia à infusão de albumina, e que após a investigação diagnóstica e a implementação do protocolo de dessensibilização rápida, pôde manter a terapia essencial para o seu tratamento.

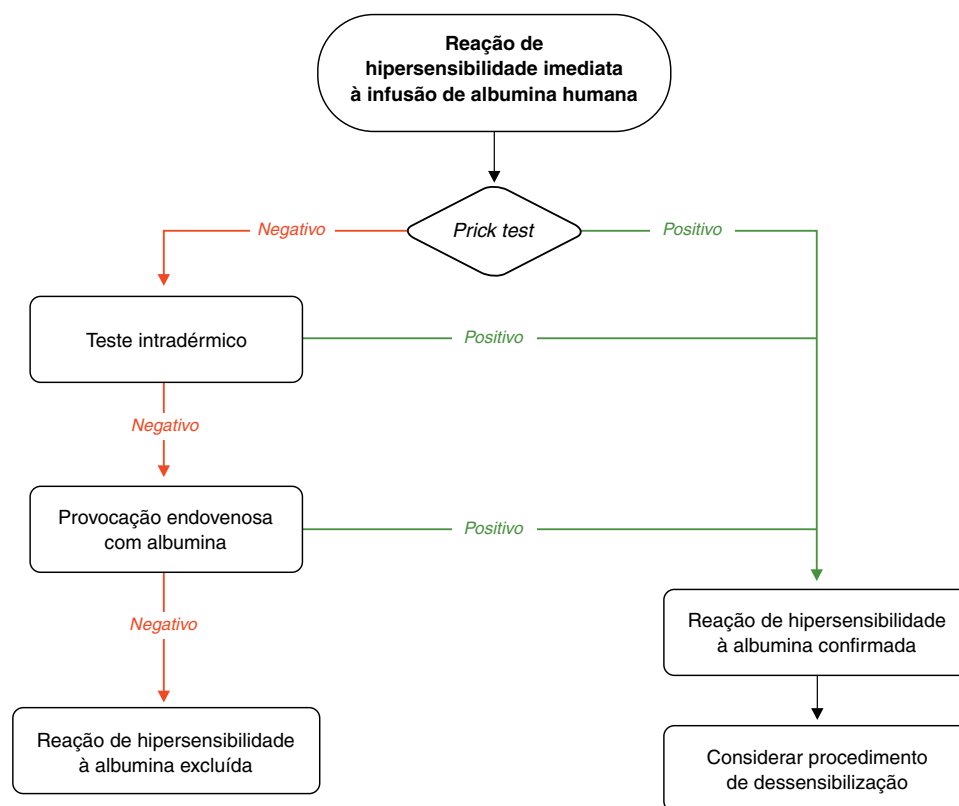


Figura 1

Algoritmo adaptado do manejo de reação de hipersensibilidade imediata à albumina humana

Relato de caso

Paciente masculino, 55 anos, com diagnóstico de cirrose hepática de etiologia alcoólica (MELD-Na 25, Child-Pugh C11), complicada por ascite refratária. Não apresentava história de alergias conhecidas e já havia recebido infusões de albumina humana em duas ocasiões prévias, em contexto de injúria renal aguda, sem intercorrências.

Foi admitido para realizar paracentese terapêutica de grande volume, com drenagem de 6,5 litros. Conforme protocolo para prevenção de disfunção circulatória pós-paracentese, iniciou-se reposição com 50 g de albumina humana a 20%, calculada na dose de 6-8 g por litro de líquido ascítico removido. Imediatamente após o início da infusão, o paciente apresentou prurido em membros inferiores e tosse seca. Ao término, evoluiu rapidamente com dispneia, queda de saturação de oxigênio, aumento da frequência respiratória, sialorreia e angioedema de face, configurando um quadro de anafilaxia grau 3 pela classificação de Ring e Messmer¹².

Realizado tratamento emergencial com administração de adrenalina intramuscular, hidrocortisona endovenosa, prometazina intramuscular e estabilização clínica subsequente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A dosagem da triptase sérica não foi realizada durante o evento agudo devido à indisponibilidade do exame em caráter de urgência na instituição.

A investigação sistematizada incluiu a realização inicial do teste cutâneo por puntura (*prick test*) com albumina humana na concentração de 200 mg/mL, cujo resultado foi negativo. Em seguida, foi realizado o teste intradérmico na concentração de 2 mg/mL (1:100), com pápula inicial de 7 × 6 mm e pápula final de 10 × 9 mm, sem presença de hiperemia, sendo o resultado considerado negativo. Posteriormente, procedeu-se ao teste intradérmico na concentração de 20 mg/mL (1:10), observando-se pápula inicial de 7 × 7 mm e pápula final de 10 × 22 mm, associada à hiperemia, caracterizando resultado positivo. O controle negativo, realizado com soro fisiológico, apresentou pápula inicial e final de 7 × 6 mm, sem evidência de hiperemia (Figura 2).

A dessensibilização foi realizada utilizando duas soluções de albumina nas seguintes concentrações: solução 1 contendo 20 mg/mL, e solução 2 contendo 200 mg/mL. O protocolo de 8 etapas, adaptado de Cristallo M e cols.⁶, foi executado sem o uso de pré-medicação (Tabela 1). A dose-alvo de 40 g foi alcançada em 325 minutos. O procedimento foi bem-sucedido e tolerado.



Figura 2

Teste intradérmico com albumina 2 mg/mL negativo e teste intradérmico com albumina 20 mg/mL positivo. Na concentração de 20 mg/mL, a pápula evoluiu de 7x7 mm (inicial) para 10x22 mm (leitura final)

Após 14 dias da primeira dessensibilização à albumina, o paciente foi submetido a nova paracentese de 7,7 litros. Considerando que o intervalo transcorrido era inferior à meia-vida da albumina exógena (aproximadamente 20 dias), optou-se pela infusão em dose plena de 50 g de albumina de forma padrão, sem novo protocolo de dessensibilização. A infusão foi bem tolerada, sem ocorrência de reações adversas.

O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o estudo (CAAE 90198825.0.0000.5440, Plataforma Brasil) e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente.

Discussão

As RHS a fármacos e hemoderivados representam um desafio na prática clínica. Em pacientes com cirrose descompensada, a terapia com albumina é fundamental; porém no contexto das RHS o manejo desses pacientes torna-se complexo³. A patogênese de tais reações pode envolver múltiplos mecanismos⁹. Reações IgE-mediadas clássicas foram confirmadas

Tabela 1

Descrição das oito etapas do processo de dessensibilização com albumina humana

Etapa	Solução	Velocidade (mL/h)	Tempo (min)	Volume infundido por etapa (mL)	Dose administrada por etapa (g)	Dose acumulada (g)
1	1	30	20	10	0,2	0,2
2	1	60	20	20	0,4	0,6
3	1	90	20	30	0,6	1,2
4	1	120	20	40	0,8	2
5	2	30	20	10	2	4
6	2	40	30	20	4	8
7	2	45	30	22,5	4,5	12,5
8	2	50	165	137,5	27,5	40

Tempo total de infusão = 325 minutos

em alguns casos através de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, testes de ativação de basófilos e *immunoblotting*, que identificou o monômero de albumina de 67 kDa como o alérgeno¹³. No entanto, outras vias relacionadas ao processo de fabricação do produto comercial têm sido propostas. A pasteurização pode levar à formação de agregados proteicos ou alterar a estrutura da molécula, criando neoantígenos^{14,15}. Alguns pacientes com RHS à albumina comercial demonstraram tolerância ao plasma humano, que contém a albumina em sua forma nativa¹³. Além disso, estabilizantes como o caprilato, adicionados para prevenir a degradação térmica, podem modificar a albumina e induzir resposta imune específica^{7,15}. Outro mecanismo descrito é a contaminação com ativadores da pré-caliceína (PKA), potencialmente associados a reações anafiláticas¹⁴.

O teste intradérmico é uma ferramenta fundamental devido a sua maior sensibilidade^{7-9,13}. No entanto, o teste intradérmico com albumina não é isento de riscos e pode desencadear sintomas sistêmicos¹⁰. A concentração não irritativa para testes cutâneos com albumina humana ainda carece de padronização. No caso relatado, optou-se por iniciar a investi-

gação intradérmica com a diluição de 1:100 (2 mg/mL), priorizando a segurança do paciente diante do histórico de anafilaxia grave (Grau 3). A positividade confirmada na diluição de 1:10 (20 mg/mL), corroborada por dados da literatura recente que sugerem esta concentração como não irritativa⁹, reforça a hipótese de mecanismo IgE-mediado, mesmo na ausência de testes em controles saudáveis no momento do atendimento.

Poucos casos de dessensibilização à albumina são descritos na literatura, o que confere relevância a cada caso documentado⁶. O sucesso do protocolo de 8 etapas adaptado de Cristallo e cols.⁶, associado à subsequente tolerância a uma infusão padrão da dose plena, demonstra que o procedimento foi capaz de induzir um estado de tolerância temporária. Isso permitiu a continuidade de uma terapia essencial para o paciente. Em relação ao manejo terapêutico, a dessensibilização apresenta-se como a única alternativa para a reintrodução segura. Embora o protocolo de 12 etapas proposto por Castells e cols.^{10,11} seja o padrão-ouro para quimioterápicos e biológicos, adaptações são frequentemente necessárias para agentes de grande volume ou propriedades coloidais específicas,

como a albumina. O protocolo de 8 etapas utilizado neste caso foi desenhado para permitir incrementos graduais de volume e velocidade, garantindo a tolerância sem a necessidade da duplicação rígida de dose a cada etapa, o que poderia precipitar reações em pacientes com alta sensibilidade ou sobrecarga hídrica em hepatopatas, demonstrando-se eficaz e seguro no desfecho final.

Em conclusão, este relato evidencia a importância da investigação sistemática, incluindo história clínica, testes cutâneos e escolha do procedimento de dessensibilização. Ademais, demonstra que a dessensibilização rápida é uma estratégia viável, segura e eficaz, permitindo a continuidade desta terapia essencial em pacientes com cirrose hepática descompensada e alergia comprovada ao hemoderivado.

Referências

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifirooz M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
2. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(1):37-49.
3. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and management of cirrhosis and its complications: a review. *JAMA*. 2023;329(18):1589-602.
4. Heybe MA, Mehta KJ. Role of albumin infusion in cirrhosis-associated complications. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):58.
5. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):588-604.e1.
6. Cristallo M, Spataro F, Chaoul N, Nettis E, Di Girolamo A. Rapid desensitization for human serum albumin (Grifols®) hypersensitivity. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2024;41(6):634-6.
7. Komericki P, Grims RH, Aberer W, Kränke B. Near-fatal anaphylaxis caused by human serum albumin in fibrinogen and erythrocyte concentrates. *Anaesthesia*. 2014;69(2):176-8.
8. Wang KY, Friedman DF, DaVeiga SP. Immediate hypersensitivity reaction to human serum albumin in a child undergoing plasmapheresis. *Transfusion*. 2019;59(6):1921-3.
9. Basu MN, Melchior BB, Mortz CG, Garvey LH. Hypersensitivity reactions to human albumin—a case series and diagnostic algorithm. *Allergy*. 2024;79(3):752-4.
10. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1316.
11. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: an EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(1):39-54.
12. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466-9.
13. Moreno Lozano L, Galindo Bonilla P, Borja Segade J, Extremera Ortega A, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R. Human serum albumin induced anaphylaxis in a patient with good tolerance to human plasma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):51-3.
14. Kim TY, Shin DW, Hong YJ, Kim H, Park KU, Han KS. Two cases of hypersensitivity reactions caused by human serum albumin during therapeutic plasma exchange. *Lab Med Online*. 2019;9(2):107-11.
15. Ring J, Stephan W, Brendel W. Anaphylactoid reactions to infusions of plasma protein and human serum albumin. Role of aggregated proteins and of stabilizers added during production. *Clin Exp Allergy*. 1979;9(1):89-97.

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

Correspondência:
Maria Eduarda Trocoli Zanetti
E-mail: dudazanetti91@gmail.com

Dessensibilização com ocrelizumabe: relato de caso

Desensitization to ocrelizumab: a case report

Maria Eduarda Trocoli Zanetti¹, Gabriel Veloso Araujo-Neto¹, Natalia Dias Melo¹, Ana Leticia Romanini¹, Maria Tereza Stein¹, Laís Matuda¹, Laura Cardoso Brentini¹, Deborah Batista Sant'anna¹, Fabiane Leticia Lopes¹, Anne Marielle Camargo¹, Edine Coelho Pimentel¹, José Eduardo Lemos¹, Mariana Paes Leme Ferriani¹, Persio Roxo-Júnior¹, Trajano Aguiar Pires Gonçalves², Luisa Karla Arruda¹, Ullissis Pádua Menezes¹

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e neurodegenerativa do sistema nervoso central, com impacto funcional progressivo. Ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, é utilizado para tratamento de formas recorrente-remitente e primária progressiva da EM, podendo causar reações infusoriais, incluindo hipersensibilidade do tipo 1. Este relato descreve o caso de uma paciente de 34 anos com EM, sem história prévia de alergia, que apresentou urticária durante a primeira infusão de ocrelizumabe. Optou-se por realizar dessensibilização rápida com protocolo em 12 etapas e 3 bolsas. Durante a terceira bolsa, a paciente apresentou eritema facial, tratada com sucesso com bilastina, e o protocolo foi retomado sem intercorrências. As infusões subsequentes seguiram o mesmo esquema com sucesso. As reações ao ocrelizumabe podem incluir desde liberação de citocinas até hipersensibilidade imediata ou tardia, sendo fundamental distinguir os tipos de reação para manejo adequado. Apesar de não ter sido possível confirmar a natureza alérgica da reação por meio de testes cutâneos, a dessensibilização foi segura e eficaz. Esse caso reforça a viabilidade da dessensibilização como estratégia para manter a terapia de primeira linha em pacientes com EM que desenvolvem reações infusoriais. Relatos como esse são importantes para ampliar o conhecimento sobre o manejo de reações de hipersensibilidade ao ocrelizumabe, ainda pouco descritas na literatura, e garantir continuidade terapêutica em casos clínicos complexos.

Descritores: Dessensibilização imunológica, hipersensibilidade imediata, hipersensibilidade a drogas.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system characterized by progressive functional impairment. Ocrelizumab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is used to treat both the relapsing-remitting and primary progressive forms of MS, but may trigger infusion-related reactions, including type I hypersensitivity. This report describes the case of a 34-year-old woman with MS and no prior history of allergy who developed urticaria during her first ocrelizumab infusion. A rapid desensitization protocol consisting of 12 steps and 3 infusion bags was performed. During the administration of the third bag, the patient developed facial erythema, which was successfully managed with bilastine, allowing the protocol to resume without further complications. Subsequent infusions followed the same protocol and were completed successfully. Reactions to ocrelizumab may range from cytokine release-related phenomena to immediate or delayed hypersensitivity, and distinguishing between these reaction types is essential for appropriate management. Although the allergic nature of the reaction could not be confirmed by skin testing, desensitization was both safe and effective. This case supports the feasibility of desensitization as a strategy to maintain first-line therapy in patients with MS who develop infusion-related reactions. Case reports such as this are important for expanding current knowledge regarding the management of hypersensitivity reactions to ocrelizumab, which remain sparsely documented, and help ensure continuity of treatment in complex clinical scenarios.

Keywords: Immunologic desensitization, immediate hypersensitivity, drug hypersensitivity, ocrelizumab.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurologia Clínica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central caracterizada por um processo de inflamação crônica e neurodegeneração progressiva, resultando em comprometimento funcional e incapacidade em adolescentes, adultos jovens e raramente em crianças¹. Anticorpos monoclonais têm sido utilizados com frequência no tratamento de doenças inflamatórias, neurodegenerativas e malignas. O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que promove a depleção seletiva de células B CD20+, aprovado para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remittente (EMRR) e da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), com base em sua segurança e eficácia demonstradas em ensaios clínicos². Entretanto, o uso desses agentes biológicos apresentam diferentes fenótipos: reações de liberação de citocinas; reações por ativação de mastócitos IgE ou não-IgE mediados (hipersensibilidade do tipo I); e, reações tardias (hipersensibilidade do tipo III e IV)^{3,4}. É importante ressaltar que as reações aos anticorpos monoclonais também podem ser mistas, manifestando simultaneamente características de síndrome de liberação de citocinas e de reações de hipersensibilidade.

Reações decorrentes da liberação de citocinas geralmente são autolimitadas e apresentam sintomas como febre, taquicardia, rubor, calafrios, dispneia, náuseas e vômitos, sendo frequentes durante a primeira infusão do medicamento. As reações por ativação de mastócitos resultam nos achados clínicos típicos de reações imediatas: urticária, angioedema, prurido, hipotensão e parada cardiorrespiratória. Reações do tipo III e IV são raras e representam menos de 5% das reações aos anticorpos monoclonais⁵. Segundo a classificação de Brown, consideram-se reações leves aquelas limitadas à pele e tecido subcutâneo (como urticária e angioedema), enquanto as moderadas e graves envolvem comprometimento sistêmico⁶. Reações leves associadas à infusão do ocrelizumabe, como urticária e angioedema, ocorrem em aproximadamente 1/3 dos pacientes. Neste contexto das reações leves, a estratificação clínica de risco e a investigação sistematizada através de teste cutâneo de leitura imediata e teste de provocação podem viabilizar a tentativa de infusão da medicação antes de indicar a dessensibilização. Na ausência de uma opção terapêutica eficaz, a dessensibilização rápida a drogas (DRD) permitirá a manutenção da terapia de primeira linha em pacientes com reação de hipersensibilidade do tipo 1. Este procedimento

consiste na reintrodução gradual do fármaco, iniciando com doses subterapêuticas e aumentando progressivamente, induzindo um estado de tolerância temporária que permite ao paciente receber a dose total necessária com segurança^{7,8}.

Descreveremos um caso de dessensibilização com sucesso ao uso de ocrelizumabe em uma paciente feminina com EM que apresentou urticária durante a infusão.

Relato de caso

Paciente feminina, 34 anos, previamente saudável, sem história de alergia, iniciou com quadro de parestesia em hemiface esquerda. Foi realizada ressonância magnética de encéfalo que demonstrou placas de desmielinização. Após extensa investigação, a paciente foi diagnosticada com EM. Iniciado tratamento com acetato de glatirâmer (imunomodulador, polímero de aminoácidos semelhante à mielina) 40 mg três vezes por semana. Após um ano de tratamento, a paciente apresentou hemiparesia à direita desproporcionada e aparecimento de novas lesões desmielinizantes em ressonância magnética. Optado por escalar terapia para natalizumabe 300 mg uma vez por mês. Durante o tratamento com natalizumabe, a paciente apresentou elevação dos níveis de Reação em cadeia da Polimerase (PCR) sanguíneo para o vírus John Cunningham (JCV), o que aumenta o risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e torna a continuidade do tratamento com natalizumabe potencialmente insegura. Foi então suspenso o tratamento com natalizumabe e iniciada terapia com ocrelizumabe. O primeiro ciclo da medicação foi realizado com 300 mg, seguido da mesma dose em 14 dias. A manutenção foi indicada com dose de 600 mg semestralmente, sem uso de pré-medicação. Durante a primeira infusão de ocrelizumabe a paciente evoluiu após 20 minutos com urticária difusa por todo corpo, sem manifestações sistêmicas. A medicação foi suspensa e administrada difenidramina 50 mg endovenosa, com boa resposta. Na indisponibilidade de outro fármaco alternativo, foi indicado tratamento com dessensibilização rápida ao ocrelizumabe utilizando o protocolo descrito por Aun e cols.⁸ adaptado do protocolo padrão de dessensibilização em 12 etapas para anticorpos monoclonais estabelecido por Castells e cols.⁹. O protocolo de dessensibilização com ocrelizumabe foi realizado em enfermaria de Hospital Universitário, sob monitorização clínica, sem pré-medicação, em 12 etapas, utilizando 3 bolsas^{8,9} (Tabelas 1 e 2). Durante a infusão

da terceira bolsa na velocidade de 80 mL/h, a paciente apresentou eritema em face, sem prurido ou urticária. A infusão foi imediatamente suspensa e a paciente foi tratada com bilastina na dose de 20 mg por via oral. Após 30 minutos, houve melhora do quadro clínico e reiniciado o procedimento na mesma velocidade

de infusão, sem intercorrências. As demais infusões foram realizadas segundo esquema de dessensibilização com sucesso. O Comitê de Ética aprovou o estudo (CAAE 88737225.5.0000.5440, Plataforma Brasil) e o termo de consentimento foi assinado pelo paciente.

Tabela 1

Soluções utilizadas durante a dessensibilização com ocrelizumabe 300 mg

Solução	Volume total (mL)	Concentração (mg/mL)	mg total por bolsa	Acumulado de bolsa infundida (mL)
Solução 1	250	0,012	3,000	9,25
Solução 2	250	0,120	30,000	18,75
Solução 3	250	1,191	297,639	250

Tabela 2

Descrição das 12 etapas do processo de dessensibilização com ocrelizumabe 300 mg

Etapas	Solução	Velocidade (mL/h)	Tempo (min)	Volume infundido por etapa (mL)	Dose administrada por etapa (mg)	Dose acumulada (mg)
1	1	2,0	15	0,50	0,0060	0,0060
2	1	5,0	15	1,25	0,0150	0,2100
3	1	10,0	15	2,50	0,0300	0,0510
4	1	20,0	15	5,00	0,0600	0,1110
5	2	5,0	15	1,25	0,1500	0,2610
6	2	10,0	15	2,50	0,3000	0,5610
7	2	20,0	15	5,00	0,6000	1,1610
8	2	40,0	15	10,00	1,2000	2,3610
9	3	10,0	15	2,50	2,9764	5,3374
10	3	20,0	15	5,00	5,9528	11,2902
11	3	40,0	15	10,00	11,9056	23,1957
12	3	80,0	147.375	232,50	276,8043	300,0000

Tempo total de infusão = 339,375 minutos = 5,66 horas

Discussão

Descrevemos o caso de uma paciente feminina com EM dessensibilizada com sucesso ao ocrelizumabe após apresentar urticária generalizada durante a primeira infusão. Neste contexto clínico de reações leves e de baixo risco, estratégias como teste de provocação e uso de pré-medicação poderiam ser consideradas alternativas à dessensibilização⁵. A realização de teste cutâneo de leitura imediata e a dosagem de triptase sérica também constituem ferramentas valiosas para estratificação de risco¹⁰. No entanto, devido à ausência de padronização de testes cutâneos para biológicos¹¹ e à impossibilidade técnica de dosagem da triptase, ambos não foram realizados. Considerando o alto risco de progressão da doença (JCV positivo), urgência clínica de tratamento e a falta de outras opções terapêuticas eficazes, foi indicado a DRD.

Poucos relatos de casos são descritos na literatura abordando a dessensibilização ao ocrelizumabe. Em 2019, relatos de 2 casos foram apresentados em eventos científicos⁷. Em 2022, Aun M e cols.⁸ relataram o caso de uma paciente portadora de EM que apresentou urticária e angioedema durante a primeira infusão do ocrelizumabe e foi dessensibilizada com sucesso utilizando um protocolo em 12 etapas com 3 bolsas de diluições. No estudo ORATORIO, analisado por Mayer e cols.¹², foram observadas reações graves relacionadas à infusão em dois pacientes tratados com ocrelizumabe, embora não tenham sido caracterizadas como reações do tipo 1.

Apesar de poucos estudos sobre a segurança envolvendo a dessensibilização ao ocrelizumabe, em estudos incluindo quimioterápicos e biológicos, menos de 30% dos pacientes apresentaram reações durante a dessensibilização, e menos de 10% foram graves^{10,13}. Nesta paciente com EM, a DRD foi realizada com segurança, com uso de protocolo de 12 etapas com 3 bolsas, permitindo a manutenção do tratamento com ocrelizumabe. Relatos de casos de dessensibilização aos biológicos contribuem para o compartilhamento de experiências clínicas, sendo a DRD uma ferramenta segura e eficaz na abordagem de pacientes com reações aos biológicos.

Referências

1. Karaaslan HBG, Aydemir S, Amirov CB, Dilek TD, Bayramli Z, Saltik S, et al. Successful Rapid Desensitization of a Pediatric Multiple Sclerosis Patient with Anaphylaxis to Ocrelizumab. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 Nov-Dec;25(6):1210-3.
2. Petrie JL, Smith CA, Fountain D, Machnicki G. Real-World Persistence with Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Neurol Ther*. 2024 Dec;13(6):1597-605.
3. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:175-85.
4. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022 Jan;77(1):39-54. doi: 10.1111/all.14984.
5. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, De las vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic Monoclonal Antibodies. Phenotypes and Endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:159-70.
6. Brown SGA. Clinical Features and Severity Grading of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-6.
7. Nassau Clements S, Banta E. Successful desensitization of two patients with immediate hypersensitivity reactions to ocrelizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:S64-142.
8. Aun MV, Freua F, Marussi VHR, Giavina-Bianchi P. Case report: Rapid desensitization to ocrelizumab for multiple sclerosis is effective and safe. *Front Immunol*. 2022;13:840238.
9. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy: Outcomes and Safety of Rapid Desensitization in 413 Cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:574-80. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.044
10. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 May-Jun;4(3):497-504. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.019.
11. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333-93. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
12. Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, Hauser SL, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO Studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:236-43.
13. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DF, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Mabs; 105 desensitizations in 23 patients. From Evaluation to Treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1259-66.

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

Correspondência:
Maria Eduarda Trocoli Zanetti
E-mail: dudazanetti91@gmail.com

Peristomal psoriasis secondary to the Koebner phenomenon: a diagnostic challenge

Psoríase periostomal secundária ao fenómeno de Koebner: um desafio diagnóstico

Cristina Coelho¹, Maria Lages², Joana Matos³,
Arminda Guilherme¹, Susana Cadinha¹, Inês Machado Cunha¹

ABSTRACT

Peristomal skin complications are prevalent in ostomy patients, substantially impacting quality of life and contributing to increased health care costs. Contact dermatitis is one of the most common conditions affecting this population. Atypical cases can mimic this condition, making diagnosis challenging, especially when the clinical course deviates from expectations. We present the case of a 61-year-old man with psoriasis who underwent an ileostomy in 2023. In 2024, he developed a persistent peristomal lesion unresponsive to hydrocortisone. A negative allergological study and favorable response to psoriasis treatment supported the diagnosis of Koebner phenomenon-induced psoriatic lesions. This case highlights the need to consider the Koebner phenomenon in peristomal skin complications, particularly in patients with pre-existing dermatological conditions. The Koebner phenomenon occurs in psoriasis when trauma or external stimuli induce secondary lesions in previously unaffected skin. Early recognition and interdisciplinary management improve outcomes and quality of life for ostomy patients.

Keywords: Contact dermatitis, psoriasis, ileostomy.

RESUMO

As complicações cutâneas periostomais são prevalentes em doentes com ostomia, tendo um impacto significativo na sua qualidade de vida e contribuindo para o aumento dos custos de cuidados de saúde. A dermatite de contacto é uma das condições mais comuns. Casos atípicos podem mimetizar esta condição, tornando o diagnóstico desafiante, especialmente quando a progressão clínica se desvia das expectativas. Apresentamos o caso de um homem de 61 anos com psoríase, submetido a uma ileostomia em 2023. Em 2024, desenvolveu uma lesão *de novo*, periostoma, persistente, que não respondeu à hidrocortisona tópica. O estudo alergológico negativo e a boa resposta ao tratamento usado na psoríase contribuíram para apoiar a hipótese de se tratarem de lesões psoriáticas induzidas pelo fenómeno de Koebner. Este caso destaca a necessidade de considerar o fenómeno de Koebner nas complicações cutâneas periostomais, principalmente naqueles doentes com patologia dermatológica prévia. Este fenómeno ocorre na psoríase quando o trauma ou estímulos externos induzem lesões secundárias em pele previamente não afetada. O reconhecimento precoce e o cuidado interdisciplinar melhoram os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com ostomia.

Descritores: Dermatite de contacto, psoríase, ileostomia.

Introduction

Peristomal skin complications (PSCs) represent a frequent and clinically significant problem among patients with ostomies. The surgical creation of a stoma – commonly performed to manage both benign and malignant gastrointestinal diseases – is associated with a wide range of postoperative

complications, with reported incidence rates between 20% and 70%.¹ These complications may develop either early or late in the postoperative period and can include necrosis, leakage, granuloma formation, retraction, stenosis, prolapse, parastomal hernia, and peristomal skin disorders.

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

2. Unidade Local Saúde do Algarve, Imunoalergologia - Faro, Faro, Portugal.

3. Unidade Local Saúde Gaia e Espinho, Dermatologia - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

Submitted Aug 28 2025, accepted Oct 28 2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):467-71.

The prevalence of PSCs following stoma creation has been reported to range from 36.3% to 73.4%.² Their etiology is multifactorial, involving surgical technique, patient-related factors, and postoperative care practices. Although PSCs may occur at any time after surgery, they are most commonly observed within the first 5 years. Several risk factors have been associated with their development. A case-control study from Denmark demonstrated that ostomy type, leakage, and obesity (body mass index > 30) were significantly correlated with PSCs.² Patients with ileostomies are particularly predisposed compared to those with colostomies or urostomies.³

The clinical severity of PSCs ranges from mild erythema to extensive ulceration. Patients may present with irritant or allergic contact dermatitis (ACD), mechanical trauma, folliculitis, psoriatic lesions, or rare entities such as peristomal pyoderma gangrenosum.⁴ Contact dermatitis is especially common and has been reported in up to 91.7% of cases.⁵ PSCs substantially impair quality of life and contribute to increased health care costs.^{6,7} Effective prevention and timely management are therefore essential in ostomy care.

In patients with psoriasis, new skin lesions may appear on previously unaffected areas after trauma, a response known as the Koebner phenomenon.⁸ A study of 1,665 patients with stomas found that 4.7% had psoriasis affecting their stoma. In many cases, the lesions resolved with thicker hydrocolloid barriers alone, while others required topical corticosteroids or systemic treatments such as cyclosporine, methotrexate, UVB phototherapy, infliximab, or adalimumab.⁹

The pathogenesis of the Koebner phenomenon appears to be associated with the nature, location, extent, and severity of the skin lesion.⁸ Proposed mechanisms include epidermal trauma, increased dermal blood flow, release of nerve growth factor, activation of resident memory T cells, and production of type I interferons, all of which can promote the development of psoriatic lesions at previously unaffected sites.^{10,11}

This report describes a case of peristomal psoriasis secondary to the Koebner phenomenon, highlighting its diagnostic challenges.

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any accompanying images.

Case report

A 61-year-old Caucasian male (Fitzpatrick phototype III) with a 20-year history of psoriasis vulgaris, managed with topical betamethasone/calcipotriol (0.5 mg/g + 0.05 mg/g, Enstilar®), underwent an ileostomy in May 2023 due to ileal perforation secondary to gastric heterotopia. In early 2024, he developed a well-demarcated, pruritic, erythematous plaque around the ileostomy site (Figure 1). The lesion remained unchanged for several months despite twice-daily application of hydrocortisone 10 mg/g cream over 4 months, prompting further investigation.

To evaluate the possibility of ACD, patch testing was performed in accordance with the European Society of Contact Dermatitis (ESCD) guidelines. Testing included standardized allergens and the patient's personal ostomy products, applied with IQ Ultimate™ chambers and evaluated at 48 hours, 96 hours, and 1 week.

The Portuguese baseline series (Chemotechnique Diagnostics®), consistent with national guidelines from the Portuguese Contact Dermatitis Research Group, was negative. Additional testing with rubber additives and patient-specific ostomy care products, including adhesive pastes, barrier rings, sprays, powders, and bags, was also negative (Table 1).

In collaboration with the Dermatology Service, topical therapy was changed to betamethasone/calcipotriol (Katriomet®, same dosage), applied to the peristomal region, and systemic acitretin 25 mg daily was initiated. This regimen led to marked improvement (Figure 2), with complete resolution of lesions over 3 months. Given the absence of allergic sensitization and the favorable response to psoriasis-directed therapy, the lesions were attributed to Koebner phenomenon-induced psoriasis.

Discussion

PSCs are common in gastrointestinal surgical practice, particularly after ileostomy. While contact dermatitis, either irritant or allergic, is often suspected, clinicians must also consider less common differential diagnoses. This case highlights the Koebner phenomenon as a potential mimic of PSCs, complicating both diagnosis and management.

The Koebner phenomenon, also known as the isomorphic response, is characterized by the



Figure 1
Peristomal skin complications

Table 1
Products and substances used for patch testing

Product	Vehicle	Concentration
Hydroquinone (Chemotechnique®)	Pet	1%
Phenyl salicylate (Chemotechnique®)	Pet	1%
Butylhydroxytoluene (Chemotechnique®)	Pet	1%
Drometizole (Chemotechnique®)	Pet	1%
2-tert-Butyl-4-methoxyphenol (Chemotechnique®)	Pet	2%
Hydroabietyl alcohol (Chemotechnique®)	Pet	10%
ConvaTec® spray	As is	As is
Oxmed® Protective Powder	As is	As is
Braun® Ostomy bag	As is	As is
Healthcare® Ostomy bag	As is	As is
Zensiv® Ostomy bag	As is	As is

Pet: petrolatum.



Figure 2
Improvement of skin lesions

development of new lesions at sites of skin trauma that mimic the underlying dermatosis in morphology and histopathology. In psoriasis, mechanical trauma, chemical irritation, infections, or procedural injury can trigger inflammatory cascades leading to lesion formation on previously unaffected skin.¹² Approximately 25%-30% of patients with psoriasis develop new lesions after trauma or experimentally induced stimuli, such as acupuncture or tape stripping.¹³

In the present case, the ileostomy site likely acted as a persistent source of mechanical and chemical irritation due to repeated appliance use and skin barrier disruption, thereby initiating lesion development via the Koebner response.¹⁴ Misdiagnosis as ACD or irritant dermatitis could have resulted in delayed or inappropriate therapy, prolonged discomfort, and higher treatment costs. Comprehensive allergological evaluation, including patch testing with both baseline allergens and patient-specific products, was crucial for excluding ACD. The subsequent improvement with psoriasis-specific therapy confirmed the diagnosis.

Koebnerization in psoriasis typically manifests within 10-14 days after skin trauma, but latency can range from 3 days to 2 years. In this patient, the latency was approximately 7 months, longer than commonly reported.¹⁵

Currently, no standardized diagnostic criteria exist for the Koebner phenomenon. Most published evidence consists of case reports, though some epidemiological studies are available.¹²

Conclusion

This case underscores the importance of considering the Koebner phenomenon when evaluating PSCs, particularly in patients with psoriasis. Early recognition is vital to avoid mismanagement, improve patient comfort, and reduce costs. Multidisciplinary collaboration between dermatology, gastroenterology, and allergology was key to diagnostic accuracy and treatment success. A limitation of this report is that no skin biopsy was performed, which could have provided histopathological confirmation of the Koebner phenomenon and further strengthened the diagnosis. Raising awareness of such atypical presentations and incorporating them into clinical education and guidelines may improve outcomes and support the development of evidence-based protocols for ostomy care.

References

1. Krishnamurthy DM, Blatnik J, Mutch M. Stoma complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):193-200. doi:10.1055/s-0037-1598160.
2. Nybaek H, Bang Knudsen D, Nørgaard Laursen T, Karlsmark T, Jemec GB. Skin problems in ostomy patients: a case-control study of risk factors. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):64-7. doi:10.2340/00015555-0536.
3. Salvadalena G, Colwell JC, Skountrianos G, Pittman J. Lessons learned about peristomal skin complications: secondary analysis of the ADVOCATE trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2020;47(4):357-63. doi:10.1097/WON.0000000000000666.
4. D'Ambrosio F, Pappalardo C, Scardigno A, Maida A, Ricciardi R, Calabrò GE. Peristomal skin complications in ileostomy and colostomy patients: what we need to know from a public health perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):79. doi:10.3390/ijerph20010079.
5. Singh N, Bhatia PK, Goyal KS, Pundeer S, Kallem SR, Gandhi H, et al. Prospective study of clinical profile and early complications of ileostomy. *J Evol Med Dent Sci.* 2021;10(10):694-700. doi:10.14260/jemds/2021/149.

6. Nichols TR, Inglese GW. The burden of peristomal skin complications on an ostomy population as assessed by health utility and the physical component summary of the SF-36v2®. *Value Health*. 2018;21(1):89-94. doi:10.1016/j.jval.2017.07.004.
7. Taneja C, Netsch D, Rolstad BS, Inglese G, Eaves D, Oster G. Risk and economic burden of peristomal skin complications following ostomy surgery. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(2):143-9. doi:10.1097/WON.0000000000000509.
8. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. doi:10.3390/ijms20184347.
9. Marshall C, Woodmansey S, Lyon CC. Peristomal psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(3):282-6. doi:10.1111/ced.13041.
10. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111-20. doi:10.4049/jimmunol.1302313.
11. Zhang LJ. Type I interferons: potential initiating factors linking skin wounds with psoriasis pathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:1440. doi:10.3389/fimmu.2019.01440.
12. Zhang X, Lei L, Jiang L, Fu C, Huang J, Hu Y, et al. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp Dermatol*. 2023 Apr;32(4):310-23. doi: 10.1111/exd.14709.
13. Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007;215(2):114-7. doi:10.1159/000104261.
14. Sanchez DP, Sonthalia S. Koebner phenomenon. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID:31971748.
15. Miller RA. The Koebner phenomenon. *Int J Dermatol*. 1982;21(4):192-7. doi:10.1111/j.1365-4362.1982.tb02070.x.

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

Corresponding author:
Cristina Coelho
E-mail: anacristinabrg@gmail.com

Síndrome de Good: um relato de caso de uma apresentação atípica e os desafios diagnósticos

Good syndrome: a case report of an atypical presentation and the challenges of diagnosis

Bruno H. Marconato¹, Debora Nogueira Muniz¹, Priscila Ferreira Cortez¹,
Caroline Rosa Emergente Coutinho¹, Bruna C. Valdivieso¹, Erika P. Souza¹,
Mariana S. Soares Peron¹, Larissa Oliveira F. Silva Lima¹, Rafael Cavalcante Barbosa¹,
Marina Porto Moraes¹, Fernanda Cabral Oliveira¹, Eli Mansour¹

RESUMO

A Síndrome de Good (SG) é uma imunodeficiência rara, com apresentação clínica e imunológica heterogênea. Embora a tríade clássica de timoma, hipogamaglobulinemia e suscetibilidade a infecções seja fundamental, a ausência de consenso e a existência de apresentações atípicas tornam o diagnóstico desafiador. Relatamos o caso de uma paciente de 59 anos com timoma prévio e infecções recorrentes, incluindo candidíase esofágica refratária e pielonefrite por patógenos incomuns. Os achados imunológicos incluíram uma ausência quase total de linfócitos B periféricos ($CD19 < 1\%$) e inversão da relação $CD4+/CD8+$. Notavelmente, a paciente não apresentou hipogamaglobulinemia persistente, um achado raro que sugere a possibilidade de subtipos, como a síndrome Good-like. Este caso destaca a amplitude fenotípica da SG e a necessidade de critérios diagnósticos mais flexíveis para abarcar apresentações atípicas.

Descritores: Síndrome de Good, timoma, imunodeficiência, casos atípicos, imunofenotipagem.

ABSTRACT

Good syndrome (GS) is a rare immunodeficiency disorder with a broad clinical and immunological spectrum. Although the classic triad of thymoma, hypogammaglobulinemia, and susceptibility to infections remains the diagnostic cornerstone, the lack of consensus and the existence of atypical presentations make diagnosis challenging. This study reports the case of a 59-year-old woman with prior thymoma and recurrent infections, including refractory esophageal candidiasis and pyelonephritis caused by unusual pathogens. Immunological evaluation found near-absent peripheral B lymphocytes ($CD19 < 1\%$) and an inverted $CD4+/CD8+$ ratio. Notably, the patient did not present persistent hypogammaglobulinemia, an uncommon finding that may suggest the existence of subtypes, such as Good-like syndrome. This case underscores the broad phenotypic spectrum of GS and the need for more flexible diagnostic criteria capable of encompassing atypical presentations.

Keywords: Good's syndrome, thymoma, immunodeficiency, atypical cases, immunophenotyping.

Introdução

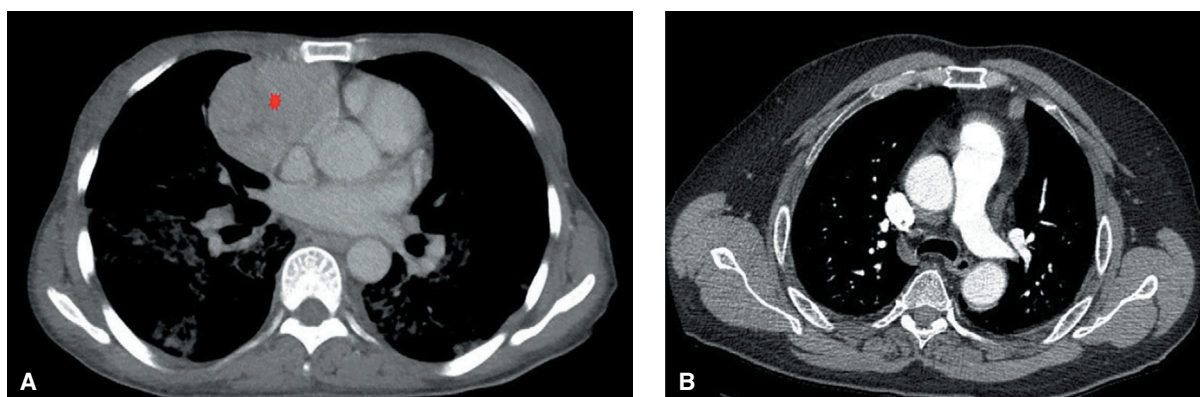
A síndrome de Good (SG) foi relatada pela primeira vez em 1954 por Robert Good¹⁻³. Esta síndrome rara foi inicialmente considerada uma deficiência humoral, uma variante de imunodeficiência comum variável associada à timoma, e caracterizada pela tríade de timoma (Figura 1), hipogamaglobulinemia e aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas,

virais e fúngicas, além de várias manifestações autoimunes. À diminuição dos níveis de imunoglobulinas associa-se a redução ou a ausência do número de células B maduras no sangue periférico e a inversão na proporção esperada de células T $CD4+/CD8+$. Diversas populações de células imunes inatas podem também estar afetadas. A SG ocorre, principalmente,

1. Universidade Estadual de Campinas, Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 29/06/2025, aceito em: 23/11/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):472-8.

**Figura 1**

Tomografias computadorizadas mostrando evidências de timoma. (A) nódulo mediastinal de 1,6 cm de diâmetro⁸; (B) massa mediastinal anterior do tecido mole (marcada por uma estrela vermelha) medindo 6,5 cm x 5,5 cm x 9,5 cm com componente hipodenso, e múltiplos linfonodos mediastinais aumentados, o maior de 1,2 cm na região hilar esquerda³

em pessoas com idade entre 50 e 60 anos, com discreta preponderância feminina. O timoma tipo AB é responsável por mais de 50% dos casos da síndrome, enquanto o carcinoma tímico é encontrado em menos de 10% dos casos^{4,5}.

O quadro clínico da doença pode variar. Como a síndrome é caracterizada por imunodeficiência humoral e celular (*Late Onset Combined Immunodeficiency* - LOCID) associada ao timoma, os sintomas mais frequentes resultam dessas alterações. Entre eles, destacam-se infecções de vias aéreas e bronquiectasias, sintomas compressivos pelo timoma, como vômitos pós-prandiais, disfagia e perda de peso, além de síndromes paraneoplásicas, incluindo a síndrome da veia cava superior, miastenia gravis e síndrome de Horner⁵.

A diarreia crônica está presente em 30-50% dos pacientes, frequentemente associada à síndrome disabsortiva, possivelmente decorrente de lesões da mucosa e crescimento bacteriano acelerado, embora sua causa ainda não esteja completamente esclarecida. Outros achados incluem complicações secundárias às infecções, como fibrose pulmonar e derrame pleural⁶. As Tabelas 1 e 2 apresentam a frequência das infecções e dos agentes infecciosos em um grupo de 42 pacientes chineses com SG⁷.

As alterações laboratoriais típicas incluem uma ausência ou uma redução significativa dos linfócitos B, disfunção das células T, hipogamaglobulinemia e inversão da relação CD4/CD8, além de relatos de aumento da população de linfócitos T $\gamma\delta$ ⁹.

A patogênese da SG não é completamente compreendida (Figura 2). Uma teoria sugere que células T CD8+ autorreativas poderiam inibir a maturação de células B a partir de precursores pró-B, afetando negativamente a produção de imunoglobulinas. Outra hipótese envolve a produção de citocinas pelas células estromais da medula óssea, como a limitina e o interferon tipo I, podem influenciar o crescimento e a

Tabela 1

Tipos de infecções descritas em 42 pacientes chineses com Síndrome de Good⁷

Infecção	Número de pacientes
Infecção sinopulmonar	31
Infecção de pele	4
Infecção do trato intestinal	4
Infecção ocular	2
Encefalite	2
Infecção do trato urinário	1
Peritonite espontânea	1
Infecção articular	1
Infecção intra-abdominal	1
Carbúnculo	1
Celulite	1
Viremia	1

diferenciação dos precursores tímicos e das células B. No entanto, nenhuma dessas teorias foi inequivocadamente comprovada, nem amplamente aceita⁷.

O timoma provoca alterações estruturais no microambiente tímico, como a expressão deficiente do gene *AIRE* nas células epiteliais tímicas, favorecendo a perda da autotolerância central. Como consequência, ocorre a liberação de linfócitos T autorreativos na circulação e a coexistência frequente de manifestações autoimunes em pacientes com a SG. Evidências experimentais também demonstram que esses mecanismos podem atuar de forma sinérgica^{2,5}.

Os critérios para o diagnóstico da SG ainda não estão bem definidos devido à ausência de consenso¹⁰. Apesar de não haver diagnóstico formal, recentemente, em uma revisão sistemática, foi definido que a presença de timoma associada à hipogamaglobulinemia são critérios mínimos essenciais para o diagnóstico. A ausência ou redução significativa de linfócitos B periféricos, inversão da relação CD4+/CD8+ e disfunção de células T reforçam o diagnóstico^{5,9,11}. A SG já foi classificada como um subconjunto da imunodeficiência comum variável, no entanto, a SG

Tabela 2

Patógenos identificados em pacientes com Síndrome de Good⁷

Patógenos	Número de pacientes
Citomegalovírus	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Herpes zoster</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Clostridium difficile</i>	2
<i>Herpes simplex</i>	1
<i>Mucor</i>	1
Tuberculose	1
<i>Toxoplasma gondii</i>	1
<i>Staphylococcus</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1

Nota: alguns pacientes apresentaram mais de um sítio de infecção.

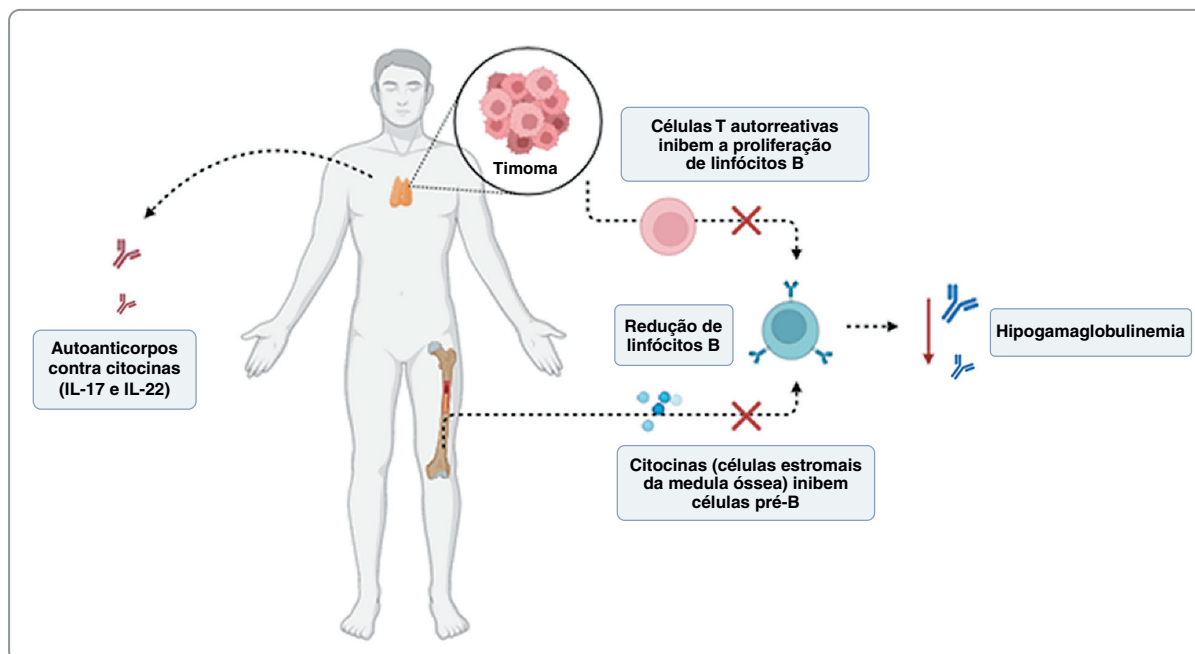


Figura 2

Principais mecanismos relacionados à imunodeficiência na síndrome de Good. A hipogamaglobulinemia pode ser atribuída à inibição da proliferação de linfócitos B por linfócitos T, além do efeito regulador das citocinas secretadas por células estromais da medula óssea, como o IFN- γ , no crescimento e diferenciação dos linfócitos pró-B. A autoimunidade, por sua vez, pode estar associada à presença de anticorpos contra citocinas envolvidas na resposta Th17, como a IL-17 e a IL-22^{2,5}.

apresenta um número reduzido, ou ausência, de células B periféricas e não alteração da maturação de células B, como ocorre na imunodeficiência comum variável (IDCV). Com isso, é importante distinguir a SG de outras imunodeficiências, especialmente da IDCV, com a qual pode se confundir clinicamente⁶. Por fim, a Organização de Saúde Mundial e a União Internacional das Sociedades Imunológicas definiram a SG como uma afecção separada da imunodeficiência comum variável, e a definiram como uma imunodeficiência com timoma¹².

O manejo da síndrome de Good requer uma abordagem multifacetada, com estratégias terapêuticas e preventivas. Os estudos ressaltam que a ressecção cirúrgica do timoma é considerada o tratamento padrão, embora não resulte na remissão das doenças autoimunes nem da imunodeficiência. A plasmáfereze e a esplenectomia foram associados a resultados modestos na recuperação da função imunológica nos pacientes portadores da SG¹³.

Para a hipogamaglobulinemia, em pacientes com SG, a terapia de reposição de imunoglobulina (TRI) intravenosa (IGIV) ou subcutânea (IGSC) é indicada para promover a redução das frequências de infecções. A monitorização das funções pulmonar, renal e hepática, além da vigilância de sinais sugestivos de doenças autoimunes associadas, faz parte do manejo adequado da síndrome¹⁴.

Estudos retrospectivos demonstram que as infecções respiratórias e intestinais são comuns em pacientes com SG, com patógenos como citomegalovírus e *Pneumocystis jirovecii* frequentemente identificados¹⁵. Além disso, o uso de sequenciamento macro-genômico (mNGS) para a detecção de patógenos em casos de falha da terapia antimicrobiana empírica é sugerido, permitindo tratamentos mais direcionados em casos individuais¹⁶.

A prevenção de infecções é um aspecto crítico no manejo da síndrome de Good, com o uso de antibióticos direcionados a agentes etiológicos particularmente recorrentes, além da TRI. Vacinas de agentes vivos devem ser evitadas¹⁶.

Relato de caso

Paciente feminina de 59 anos de idade, com histórico de timectomia em 2016 e correção de hérnia de hiato em 2021, iniciou acompanhamento médico em julho de 2022 devido a queixas de fraqueza, inapetência e disfagia, com perda ponderal importante de ~24 kg nos últimos 6 anos; peso atual de

38 kg. Previamente à timectomia não apresentava histórico de infecções recorrentes ou relevantes, ou de internações.

A primeira internação ocorreu devido a placas esbranquiçadas em mucosa oral e linfonodomegalias cervicais, e a endoscopia digestiva alta (EDA) revelou candidíase esofágica, hérnia hiatal, pangastrite e mucosa gástrica atrófica. Sorologias para HIV, hepatites B e C foram negativas. Durante esta internação prolongada, necessitou, também, do tratamento de uma pielonefrite, com hemoculturas e uroculturas positivas por *Escherichia coli* multissensível, *Phytobacter ursingii* e *Citrobacter koseri*. A cultura da mucosa oral foi positiva para *Candida albicans* resistente fluconazol voriconazol.

A candidíase oral e esofágica demonstrou resistência aos antifúngicos usuais, exigindo escalonamento terapêutico. A paciente foi internada algumas vezes, nestes últimos 6 anos, para uso de antifúngicos endovenosos para o tratamento da candidíase recorrente e refratária. Uma EDA revelou estase esofágica, e a manometria esofágica confirmou o diagnóstico de acalasia tipo I e submetida à cardiomiectomia a Heller-Pinotti por laparotomia.

Atualmente a paciente está com sonda nasointestinal por estenose esofágica decorrente da candidíase. Em uso de nistatina solução 5 mL 2x ao dia; Omeprazol 20 mg 2x ao dia; e fluconazol 150 mg, 3 cápsulas 1x/dia.

As dosagens das imunoglobulinas séricas e a quantificação dos linfócitos no sangue periférico estão detalhadas nas Tabelas 3 e 4. Imunofenotipagem mostrou linfócitos B periféricos quase ausentes (CD19 < 1%), inversão da relação CD4/CD8, e aumento de TCR $\gamma\delta$.

Paciente sem indícios de perda proteica e albuminemia sérica de 3,68 g/dL (VR 3,65 – 5,2), na eletroforese de proteínas séricas de 2023, com gamaglobulinas de 0,99 g/dL (VR 0,9 – 2,1) sem padrão monoclonal. Hepatoesplenomegalia ausente. Sorologias: anti-HIV não reagente (NR); HBsAg NR; Anti-HBc NR; hepatite C NR; HIV carga viral não detectada; rubéola IgG reagente e IgM NR; vírus Epstein-Barr (EBV) IgG reagente e IgM NR; citomegalovírus (CMV) IgG reagente e IgM NR.

Discussão

A síndrome de Good (SG) é classificada como uma fenocópia de erro inato da imunidade, com

Tabela 3
Níveis séricos das imunoglobulinas

Data	IgG (mg/dL) (VR: 952–1538)*	IgA (mg/dL) (VR: 153–359)	IgM (mg/dL) (VR: 73–171)	IgE (UI/mL) (VR: 2–214)
07/2022	795	194	62	< 1
09/2022	1086	247	112	< 1
05/2023	1051	221	101	< 1
02/2024	1327	242	107	< 1
08/2024	1396	290	112	< 1

*VR, valor de referência do laboratório, para a idade.

imunodeficiência combinada adquirida associada à presença de timoma, hipogamaglobulinemia e ausência de linfócitos B periféricos^{5,17}. No entanto, o caso aqui relatado apresenta achados imunológicos e infecciosos que desafiam parcialmente essa definição tradicional.

A paciente demonstrou ausência quase total de linfócitos B (CD19 <1%), inversão da razão CD4+/CD8+ e expansão da população TCR γ/δ . Esses achados refletem um desequilíbrio imunológico profundo, compatível com a fisiopatologia da SG, cuja origem pode envolver a inibição da maturação de células B por linfócitos T autorreativos, ou disfunções do microambiente hematopoiético, mediadas por citocinas como limitina e IFN tipo I γ . A expansão de células T γ/δ , menos frequentemente descrita, pode sugerir um mecanismo compensatório inato diante da deficiência adaptativa, especialmente frente à presença de infecções fúngicas persistentes⁹.

Um aspecto singular deste caso é a ausência de hipogamaglobulinemia persistente. Os níveis séricos de IgG permaneceram dentro dos limites de referência em todas as aferições, o que contrasta com a maioria dos relatos de SG. Este achado, embora raro, tem sido descrito, e alguns autores propõem classificar esses casos como síndrome Good-like, destacando a necessidade de critérios diagnósticos mais flexíveis para abranger as apresentações atípicas¹⁰.

Outro ponto de divergência com o fenótipo clássico é o padrão infeccioso: enquanto infecções sinopulmonares bacterianas e por patógenos como citomegalovírus e *Pneumocystis Jirovecii* são mais frequentemente descritas na SG, neste caso observou-se candidíase esofágica de difícil manejo e pielonefrite por agentes não usuais. Tais infecções, recorrentes e de difícil tratamento, apontam para um déficit funcional da resposta Th17, como já proposto em modelos fisiopatológicos recentes da SG, envolvendo autoanticorpos contra IL-17 e IL-22 e falhas na manutenção da imunidade das mucosas⁵.

Considerando o conjunto de achados imunológicos e infecciosos, este caso se aproxima fenotipicamente da síndrome de Good, ainda que sem um dos critérios diagnósticos centrais, a hipogamaglobulinemia, apontando para a possibilidade de que esse espectro clínico seja mais amplo do que o previamente descrito. Essa observação já foi ressaltada por Nabavi e cols.¹⁸, que relatam casos com manifestações clínicas compatíveis, mas com imunofenótipos parciais. Portanto, discutir a existência de subgrupos dentro da SG, como a síndrome Good-like, pode ser relevante tanto para a prática clínica quanto para a formulação de diretrizes diagnósticas futuras⁸.

Conclusão

A Síndrome de Good (SG) é uma imunodeficiência complexa e rara com apresentações clínicas

Tabela 4

Imunofenotipagem dos linfócitos do sangue periférico

	07/2022	06/2023	05/2025
CD3			
VR*: 849,1-1963,3 cels/mm ³	1.066 cels/mm ³	810 cels/mm ³	1.221 cels/mm ³
CD3 (%)			
VR: 55,5-75,2	75,1	73,0	76,3
CD4			
VR: 477,5-1140,8 cels/mm ³	408 cels/mm ³	309 cels/mm ³	535 cels/mm ³
CD4 (%)			
VR: 30,7-49	40,6	38,2	43,8
CD8			
VR: 211,7-724,6 cels/mm ³	505 cels/mm ³	382 cels/mm ³	552 cels/mm ³
CD8 (%)			
VR: 13,8-27,4	50,2	47,1	45,2
CD4/CD8	0,8	0,81	0,96
CD19			
VR: 124,2-415,9 cels/mm ³	27 cels/mm ³	8 cels/mm ³	14 cels/mm ³
CD19 (%)			
VR: 6,1-17,1	2,0	0,7	0,9
CD56			
VR: 137-567,8 cels/mm ³	304 cels/mm ³	291 cels/mm ³	362 cels/mm ³
CD56 (%)			
VR: 7-22,8	22,7	26,2	22,6
CD3/CD56	46 cels/mm ³	79 cels/mm ³	62 cels/mm ³
CD3/CD56 (%)	4,6	9,7	5,1
TCR α/β	923 cels/mm ³	730 cels/mm ³	1.099 cels/mm ³
TCR α/β (%)		91,7	90,1 90
TCR γ/δ	37 cels/mm ³	49 cels/mm ³	61 cels/mm ³
TCR γ/δ (%)		3,7	6,0 5

*VR, valor de referência do laboratório, para a idade.

e imunológicas heterogêneas. Este caso evidencia a importância de considerar a SG mesmo na ausência da hipogamaglobulinemia persistente, um critério clássico. Os achados de linfocitopenia B e inversão da relação CD4+/CD8+ são consistentes com a SG, enquanto o padrão infeccioso peculiar da paciente sugere déficits específicos na imunidade das mucosas. A discussão de subtipos, como a síndrome Good-like, é crucial para uma melhor compreensão e manejo da SG. Este relato de caso reforça a necessidade de diretrizes diagnósticas mais abrangentes que reflitam a diversidade fenotípica da doença e contribuam para o aprimoramento do reconhecimento e prognóstico dos pacientes.

Referências

- Good R. Agammaglobulinemia: A provocative experiment of nature. Bull Univ Minnesota Hosp and Minn Med Foundation. 1954;26:1-19.
- Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol. 2003;56:12-6.
- Kwok CT, Yeung YC. Good's syndrome presenting with CMV pneumonitis and oesophageal candidiasis: A case report. Respir Case Rep. 2022;10:e0888.
- Perrino M, Voulaz E, Balin S, Cazzato G, Fontana E, Franzese S, et al. Autoimmunity in thymic epithelial tumors: a not yet clarified pathologic paradigm associated with several unmet clinical needs. Front Immunol. 2024;15:1288045.
- Sipos F, Muzes G. Good's syndrome: brief overview of an enigmatic immune deficiency. APMIS. 2023;131:698-704.
- Herrera-Sánchez DA, León-Pedroza JI, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI. Good's syndrome. Report of case. Rev Alerg Mex. 2017;64:235-40.
- Dong J-P, Gao W, Teng G-G, Tian Y, Wang H-H. Characteristics of Good's Syndrome in China: A Systematic Review. Chin Med J (Engl). 2017;130:1604-9.
- Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, Calatayud Gastardi J, Sánchez-Ramón S. Immunodeficiency and thymoma in Good syndrome: Two sides of the same coin. Immunol Lett. 2021;231:11-7.
- Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. Hawaii J Med Public Health. 2013;72:56-62.
- Federico P, Imbimbo M, Buonerba C, Damiano V, Marciano R, Serpico D, et al. Is hypogammaglobulinemia a constant feature in Good's syndrome? Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23:1275-9.
- Shi Y, Wang C. When the Good Syndrome Goes Bad: A Systematic Literature Review. Front Immunol. 2021;12:679556.
- Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. Clin Immunol. 2010;135:347-63.
- DeBoard ZM, Taylor BJW. Good's Syndrome: Successful Management of Thymoma With Hypoimmunoglobulinemia. Ann Thorac Surg. 2015;100:1903-5.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1186-1205. e1-78.
- Sun X, Shi J, Wang M, Xu K, Xiao Y. Good's Syndrome Patients Hospitalized for Infections: A Single-Center Retrospective Study. Medicine (Baltimore). 2015;94:e2090.
- Ye Y, Wang J, Bao B, Chen G, Hu A, Sun J, et al. Good syndrome combined with multiple microbial pulmonary infections: case report and review of the literature. Immunol Res. 2024;72:1288-98.
- Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunology. 2025;1:e20250003.
- Nabavi M, Rezaeifar A, Fallahpour M, Arshi S, Bemanian MH, Shokri S, et al. Good's syndrome (immunodeficiency with thymoma): A separate entity with a broad classification: Report of six cases and review of the literature. Clinical Case Reports. 2021;9:e04136.

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

Correspondência:
Bruno H. Marconato
E-mail: brunohmarconato@gmail.com

O papel dos fluxos médios e terminais na avaliação das pequenas vias aéreas

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):479-80.
<http://dx.doi.org/10.4322/2526-5393.20250049>

Caro Editor,

Esta comunicação sintetiza evidências recentes sobre o valor clínico dos fluxos médios e terminais na detecção precoce da obstrução das pequenas vias aéreas. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uma das alterações funcionais mais precoces é a redução desses fluxos, como o $FEF_{25-75\%}$ e o $FEF_{75\%}$ ¹. Embora não constituam critérios diagnósticos isolados, esses parâmetros podem revelar alterações subclínicas e atuar como marcadores precoces em asma e DPOC inicial. A obstrução das pequenas vias aéreas pode anteceder a redução da relação VEF_1/CVF , manifestando-se na fase final da expiração e indicando risco de progressão, inclusive em indivíduos assintomáticos, especialmente fumantes e ex-fumantes².

Evidências na DPOC

No estudo SPIROMICS, com 2.771 fumantes e ex-fumantes, Ronish e cols. (2022) mostraram que a redução do $FEF_{25-75\%}$ se associou a maior gravidade da DPOC, incluindo mais enfisema (especialmente homogêneo), maior comprometimento das pequenas vias aéreas, aumento de capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR), espessamento brônquico, sintomas mais intensos, pior desempenho no teste de caminhada e maior resposta ao broncodilatador. Esses achados persistiram mesmo após ajuste para VEF_1 e CVF , reforçando que o $FEF_{25-75\%}$ acrescenta informação sobre alterações estruturais e funcionais relacionadas à perda de retração elástica e ao aprisionamento aéreo³.

Em estudo multinacional com 3.957 participantes e seguimento de 8,3 anos, Knox-Brown e cols. (2023) mostraram que a obstrução isolada de pequenas vias aéreas, definida por $FEF_{25-75\%}$ ou VEF_3/CVF abaixo do limite inferior da normalidade, com VEF_1/CVF preserva-

do, aumentou significativamente o risco de obstrução crônica, sendo o $FEF_{25-75\%}$ o melhor preditor (OR 2,95; AUC 0,764). Esses achados, replicados no UK Biobank, reforçam o papel desses parâmetros como marcadores precoces de DPOC².

Gelb e cols. (2021) demonstraram que fumantes sintomáticos podem apresentar obstrução de pequenas vias aéreas ou enfisema inicial, mesmo com espirometria convencional normal.

Em 16 pacientes avaliados, todos exibiram redução do $FEF_{75\%}$, parâmetro mais sensível para alterações precoces do que $FEF_{50\%}$, $FEF_{25-75\%}$, VR ou relação VR/CPT. Houve correlação entre achados tomográficos e patológicos, sugerindo que a análise de fluxos terminais, especialmente do $FEF_{75\%}$, pode antecipar o diagnóstico e orientar o tratamento, complementando a espirometria de rotina⁴.

Nas doenças restritivas, apesar da redução dos volumes pulmonares, o maior recuo elástico mantém as vias aéreas abertas, de modo que a relação $FEF_{25-75\%}/CVF$ tende a ser normal ou elevada. Assim, sua queda sugere obstrução, enquanto valores preservados ou altos podem indicar padrão restritivo⁵.

Evidências na asma

O estudo de Ciprandi e cols. avaliou 439 pacientes ambulatoriais com asma e encontrou $FEF_{25-75\%}$ reduzido (< 65% do previsto) em 31% da amostra. Entre os pacientes com VEF_1 e VEF_1/CVF normais, 19,6% ainda apresentou redução do $FEF_{25-75\%}$ associada a piores valores de VEF_1 e VEF_1/CVF e à presença de sintomas. Os autores destacam que esse índice merece atenção em asmáticos com parâmetros clássicos normais, pois sua redução pode indicar necessidade de abordagem mais específica⁶.

O fenótipo de asma com disfunção das pequenas vias aéreas (SAD) caracteriza-se pelo estreitamento de vias com diâmetro < 2 mm, associado a pior controle e maior risco de exacerbações. Pode ser avaliado por $FEF_{25-75\%}$, oscilometria ou *multiple breath nitrogen washout*. A prevalência de SAD cresce com a gravidade da asma; diante da penetração limitada dos inaladores nas pequenas vias, biológicos sistêmicos dirigidos a mediadores distais despontam como alternativa promissora.

Limitações e interpretação

O $FEF_{25-75\%}$ apresenta grande variabilidade, limitando sensibilidade e especificidade. Assim, valores isolados não confirmam, nem excluem obstrução, sendo recomendado apenas como parâmetro complementar ao VEF_1 , VEF_1/CVF e resposta ao broncodilatador, conforme a diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) 2024¹.

Interpretação do $FEF_{25-75\%}$ na espirometria

O fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada ($FEF_{25-75\%}$) representa o fluxo médio na porção intermediária da expiração forçada. Tradicionalmente, é considerado mais sensível para alterações precoces das pequenas vias aéreas, embora sua interpretação apresente limitações importantes.

Limitações metodológicas

A interpretação do $FEF_{25-75\%}$ exige espirometria de qualidade, pois esforço insuficiente, variação entre manobras ou tempo expiratório inadequado comprometem sua reprodutibilidade. O índice também é esforço-dependente e naturalmente reduzido com a idade, aumentando a incerteza em idosos. Além disso, equações de referência inadequadas podem distorcer a relação entre função pulmonar, idade e altura; nesse aspecto, as equações brasileiras são mais adequadas por se basearem em dados populacionais consistentes. Tais limitações podem gerar falsos positivos ou negativos, razão pela qual a SBPT recomenda medições rigorosas, equações validadas para a população e, idealmente, estudos multicêntricos¹.

Relevância clínica

Apesar das limitações, valores reduzidos de $FEF_{25-75\%}$ já foram associados a maior extensão de enfisema, hiper-responsividade e hiperinsuflação, mesmo com VEF_1 normal^{2,5}. Em fumantes, sua redução com VEF_1/CVF preservado aumenta o risco de DPOC, reforçando-o como marcador precoce³. Embora fluxos médios também possam diminuir em obstruções proximais ou com CVF reduzida, em alguns casos de asma leve ou DPOC inicial o $FEF_{25-75\%}$ pode ser o único parâmetro alterado, sustentando sua relevância clínica^{1,4,6}.

Abordagem interpretativa

A baixa razão $FEF_{25-75\%}/CVF$ pode indicar disanapsia, refletindo desproporção entre calibre das vias aéreas e volume pulmonar. Estudos com tomografia mostram que indivíduos com disanapsia têm maior risco de DPOC². Portanto, a interpretação do $FEF_{25-75\%}$ deve ser sempre contextualizada com outros parâmetros espirométricos. Em laudos, recomenda-se evitar atribuições diretas de

“Doença das pequenas vias aéreas”, optando por descrições neutras como “Redução dos fluxos em volumes pulmonares médios ($FEF_{25-75\%}$)”¹.

Estratégias complementares de análise

Na prática clínica, o $FEF_{75\%}$ pode detectar precocemente alterações em pacientes com suspeita de obstrução, mesmo com índices tradicionais normais. Sua interpretação isolada só é válida se a CVF estiver normal; caso contrário, a relação $FEF_{25-75\%}/CVF$ ajuda a distinguir obstrução verdadeira de redução proporcional ao menor volume, especialmente em crianças com VEF_1/CVF preservado¹. Outros índices, como VEF_3/CVF e VEF_3/VEF_6 , também aumentam a sensibilidade para alterações terminais, mas sua padronização no Brasil ainda é limitada pela falta de valores de referência¹.

Conclusão

Embora o $FEF_{25-75\%}$ forneça informações adicionais sobre a função das pequenas vias aéreas, sua interpretação isolada não é recomendada. Limitações técnicas do exame e das equações de referência podem comprometer sua acurácia, devendo o parâmetro ser avaliado de forma contextualizada, em conjunto com achados clínicos e espirométricos clássicos.

Maurício Domingues-Ferreira

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Ambulatório das Manifestações Dermatológicas dos Erros Inatos da Imunidade - ADEE3003 - Departamento de Dermatologia. Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da USP, Laboratório de Investigação Médica - LIM 56 - São Paulo, SP, Brasil.

Roberto Rodrigues-Junior

Faculdade de Medicina do ABC, Disciplina de Pneumologia - Santo André, SP, Brasil.

Referências

1. Albuquerque ALP, Berton DC, Campos EVMFAS, Queiroga-Júnior FJP, Pereira CAC, Cukier A, et al. New spirometry recommendations from the Brazilian Thoracic Association: 2024 update. J Bras Pneumol. 2024;50(6):e20240169.
2. Knox-Brown B, Potts J, Santofimio VQ, Minelli C, Patel J, Abass NM, et al. Isolated small airways obstruction predicts future chronic airflow obstruction: a multinational longitudinal study. BMJ Open Respir Res. 2023;10(1):e001760.
3. Ronish B, Liu G, Barr RG, Hansel NN, Martinez CH, Rennard SI, et al. Mid-expiratory flow rate as a marker of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease: the SPIROMICS cohort. Respir Med. 2022;193:106762.
4. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Hogg JC, Tashkin DP, Tran DNT. Normal routine spirometry can mask COPD/emphysema in symptomatic smokers. Chronic Obstr Pulm Dis. 2021;8(1):124-34.
5. Tarkhorani MR, Ziamanesh F, Kazemi Zadeh H, Karimi A, Jafarinejad H. Sensitivity and specificity of FEF_{25-75} /forced vital capacity for diagnosing restrictive lung disease. Eur Med J. 2023 Aug 21.doi.org/10.33590/emj/10306372.
6. Ciprandi G, Tosca MA, Schiavetti I, Olcese R, Del Giudice MM. Role of FEF_{25-75} in managing children with newly diagnosed asthma in clinical practice. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022276.

A necessidade de reconhecimento da área de atuação em Erros Inatos da Imunidade no Brasil

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):481-2.
<http://dx.doi.org/10.4322/2526-5393.20250050>

Caro Editor,

Os Erros Inatos da Imunidade (EIs) compreendem mais de 575 doenças monogênicas e 17 fenocópias, associadas a infecções recorrentes, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e neoplasias¹. Estima-se que sua prevalência varie entre 1 para cada 1.000 e 1 para cada 5.000 indivíduos, podendo alcançar até 1 em 500 casos na população geral².

O avanço de técnicas como o sequenciamento de nova geração (NGS) e a citometria de fluxo multiparamétrica aprimorou o diagnóstico possibilitando terapias personalizadas, como imunoglobulina, biológicos, imunossuppressores, transplante e terapia gênica².

Situação atual no Brasil

No Brasil, o diagnóstico e o manejo dos EIs ainda recaem sobre o alergista, cuja atuação se concentra em asma, rinite e outras doenças alérgicas, resultando em uma formação geralmente insuficiente para a complexidade diagnóstica e de tratamento dos EIs. Estima-se que cerca de 80% dos casos de imunodeficiências combinadas graves permaneçam sem diagnóstico, o que aumenta a morbimortalidade, atrasa o tratamento e eleva os custos para o sistema público. Muito se deve à falta de especialistas e de centros de referência³.

O tripé diagnóstico dos EIs

O diagnóstico dos EIs é complexo e depende da integração de três dimensões complementares:

- **Diagnóstico clínico:** reconhecimento de padrões sintomáticos, infecções recorrentes ou graves, fenótipos autoimunes, inflamatórios ou linfoproliferativos;
- **Diagnóstico funcional:** utilização de exames laboratoriais que caracterizem e quantifiquem os distúrbios imunológicos, incluindo citometria de fluxo, testes de proliferação linfocitária, avaliação da produção de citocinas, função fagocitária, dosagem de imunoglobulinas e outros.
- **Diagnóstico genético:** identificação e interpretação de variantes patogênicas em genes relacionados à

imunidade, por meio de NGS, painéis de genes ou sequenciamento de exoma/genoma.

Portanto, é fundamental que o especialista domine tanto as manifestações clínicas quanto a interpretação de exames funcionais e genéticos, integrando essas informações em uma abordagem diagnóstica única e personalizada^{4,5}.

Justificativa para a criação da área de atuação

Diante desse cenário, é essencial criar uma área de atuação em Erros Inatos da Imunidade dentro da Alergia e Imunologia, reconhecendo uma subárea consolidada internacionalmente que exige competências clínicas e laboratoriais integradas⁶. O especialista em EIs deve transitar por diversos campos do conhecimento. Além da formação básica em Alergia e Imunologia, precisa ter domínio em:

- **Hematologia**, para avaliar citopenias, distúrbios linfoproliferativos e manejo de transplante de células hematopoiéticas;
- **Genética clínica**, para interpretação de variantes genéticas e aconselhamento familiar;
- **Imunologia e imunopatologia**, para integrar mecanismos fisiopatológicos às manifestações clínicas;
- **Infectologia**, pela frequência de infecções oportunistas e recorrentes;
- **Citometria de fluxo e laboratório aplicado**, essenciais para caracterizar populações celulares e defeitos funcionais;
- **Biologia molecular**, indispensável para compreender mutações genéticas, interpretar relatórios de NGS e correlacionar achados laboratoriais ao fenótipo clínico;
- **Gastroenterologia**, diante das frequentes manifestações entéricas (enteropatia perdedora de proteínas, má absorção, diarreia crônica);
- **Dermatologia**, indispensável para diagnosticar lesões infecciosas ou autoimunes da pele que são frequentes e podem orientar o diagnóstico precoce dos EIs.
- **Pneumologia**, devido ao risco de pneumonias de repetição, bronquiectasias e complicações respiratórias agudas e crônicas.
- O conhecimento em **otorrinolaringologia** permite ao especialista em EIs reconhecer infecções recorrentes de vias aéreas superiores e prevenir complicações estruturais.
- O conhecimento em **reumatologia** permite ao especialista reconhecer e diferenciar manifestações autoimunes e autoinflamatórias, ajustando terapias imunomoduladoras com segurança.

Esse perfil multidisciplinar evidencia que o manejo dos EIs requer formação estruturada e abrangente, integrando

avaliação clínica, investigação laboratorial avançada e interpretação genética^{4,6}.

Vantagens da criação da área de atuação

A principal vantagem é qualificar o cuidado ao paciente. O reconhecimento formal estimularia a criação de centros de referência e programas estruturados de treinamento, permitindo a formação de especialistas com *expertise* em investigação molecular, citometria, imunopatologia e terapias de alta complexidade. Outro benefício seria o impacto positivo na saúde pública. O diagnóstico precoce reduz hospitalizações recorrentes, uso abusivo de antibióticos e complicações irreversíveis, como bronquiectasias ou insuficiência orgânica. Essa medida não apenas melhora sobrevida e qualidade de vida, mas também traz custo-efetividade para o SUS. Ressalte-se que o diagnóstico precoce dos EII geralmente depende do reconhecimento inicial por médicos não especialistas. O reconhecimento formal da área de atuação favorece a difusão de sinais de alerta e fluxos de encaminhamento, capacitando a atenção primária e outros serviços a referenciar precocemente esses pacientes aos centros especializados.

Do ponto de vista científico, o reconhecimento fortaleceria a pesquisa nacional em imunogenética, ampliando a inserção do Brasil em redes colaborativas e ensaios clínicos. Para a especialidade, consolidaria o papel do alergista/imunologista no manejo de distúrbios imunológicos complexos, evitando a fragmentação do cuidado e favorecendo a medicina de precisão⁶.

Desvantagens e dificuldades

O principal argumento contrário é o risco de fragmentação da especialidade, mas o modelo de área de atuação reconhecido pela AMB/CFM já é aplicado com sucesso em outras especialidades, e não se observa a fragmentação. A escassez de especialistas com formação sólida em EII, decorrente da falta de treinamento específico nas residências, reforça a necessidade de formalização, que estimularia a criação de *fellowships* e parcerias internacionais. Além disso, existem barreiras logísticas e econômicas, como o acesso extremamente limitado a exames moleculares e ao NGS no sistema público, somado ao alto custo e baixa oferta das terapias avançadas. Ainda assim, o reconhecimento da área pode viabilizar protocolos nacionais e facilitar a incorporação dessas tecnologias ao SUS.

Precedentes internacionais

A experiência internacional reforça a viabilidade da proposta. Nos Estados Unidos e na Europa, já existem *fellowships* dedicados exclusivamente aos EII,

reconhecidos por sociedades como a *Federation of Clinical Immunology Societies* e a *European Society for Immunodeficiencies*.

Esses programas estruturaram currículos que contemplam desde o diagnóstico laboratorial avançado até o manejo de transplante e terapia gênica⁵. O reconhecimento da subárea impulsionaria a formação de centros de excelência, favorecendo tanto pacientes quanto pesquisadores, além de ampliar a produção científica de alto impacto.

Conclusão

Os Erros Inatos da Imunidade são uma das áreas mais avançadas da imunologia clínica, com impacto em doenças infecciosas, autoimunes e oncológicas. No Brasil, a falta de uma área de atuação oficial limita a formação de especialistas e contribui para o subdiagnóstico.

O reconhecimento formal traria benefícios aos pacientes, ganhos ao sistema público e avanços científicos. Embora haja escassez de especialistas e limitações de custo e infraestrutura, apenas o reconhecimento oficial pode garantir padronização, organização e investimento. Defender sua criação é defender um sistema de saúde mais justo, eficiente e alinhado às práticas internacionais.

Maurício Domingues-Ferreira

Dalton Luis Bertolini

Dewton Moraes-Vasconcelos

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ambulatório das Manifestações Dermatológicas dos Erros Inatos da Imunidade - ADEE3003 - Departamento de Dermatologia - São Paulo, SP, Brasil.

Referências

1. Poli MC. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 2025;1(1):e20250003.
2. Mahmood I. Human inborn errors of immunity: diagnosis and management. *Exploration of Immunology.* 2025;5:1003193. doi:10.37349/ei.2025.1003193.
3. Barreiros LA, Sousa JL, Geier C, Leiss-Piller A, Kanegae MPP, França TT, et al. SCID and other inborn errors of immunity with low TRECs – the Brazilian experience. *J Clin Immunol.* 2022 Aug;42(6):1171-92. doi:10.1007/s10875-022-01275-9.
4. Domingues-Ferreira M, Vasconcelos DM, Bertolini DL. Hierarchy in the diagnosis of inborn errors of immunity and the decline of functional diagnosis. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(4):429-30. doi:10.5935/2526-5393.20240058.
5. Vanselow S, Hanitsch L, Hauck F, Körholz J, Maccari ME, Meinhardt A, et al. Future directions in the diagnosis and treatment of APDS and IEI: a survey of German IEI centers. *Front Immunol.* 2023 Oct 4;14:1279652. doi:10.3389/fimmu.2023.1279652.
6. Rider NL, Bastarache L, Anderson JT, Behrens EM, Chaimowitz N, Chandrakasan S, et al. Expertbased, institutional approaches for reducing the diagnostic odyssey of patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025 Jun;13(6):1317-24. doi:10.1016/j.jaip.2025.03.040.

Candidíase vulvovaginal recorrente: novos determinantes patogênicos, imunológicos e genéticos

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):483-6.
<http://dx.doi.org/10.4322/2526-5393.20250051>

Prezado Editor,

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica causada por espécies do gênero *Candida*, caracterizada por inflamação do epitélio vulvar e vaginal. Trata-se de uma condição altamente prevalente, acometendo até 75% das mulheres ao longo da vida, sobretudo durante a fase reprodutiva. A forma recorrente, denominada candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), é definida pela ocorrência de três ou mais episódios em um período de 12 meses e corresponde a aproximadamente 5-8% dos casos, configurando um importante problema de saúde pública. O principal agente etiológico é a *Candida albicans*, responsável pela maioria dos episódios esporádicos e recorrentes. Contudo, espécies não *albicans*, como *Nakaseomyces glabratus* (anteriormente *Candida glabrata*), têm sido progressivamente associadas a quadros de recorrência¹.

Candida albicans é um fungo oportunista e comensal humano, cujo nome remete à coloração esbranquiçada. Possui genoma de aproximadamente 28 Mb em estado diploide, apresenta codificação peculiar de códons CTG e notável plasticidade morfológica, alternando entre formas de levedura, hifa e pseudo-hifas. Essa combinação de características genômicas e morfológicas favorece a adaptação ambiental e potencializa sua virulência. Sua parede celular, composta por β -glucano, quitina e diversas proteínas (como ALS e Hwp1), é dinâmica e confere proteção frente a estresses ambientais e ataques imunológicos.

Entre os principais fatores de virulência destacam-se: produção de enzimas hidrolíticas (proteases, lipases), adesinas ALS, transição morfológica levedura-hifa, secreção da toxina candidalisina e formação de biofilmes. O biofilme segue etapas de adesão, maturação e dispersão, envolvendo matriz polissacarídica e alterações na expressão gênica, especialmente em vias relacionadas ao metabolismo de aminoácidos sulfurados, glicólise e síntese de ergosterol. Graças a esse arsenal de meca-

nismos adaptativos e de virulência, a *Candida albicans* consegue invadir epitélios, escapar da fagocitose, aderir a dispositivos médicos (cateteres, próteses, válvulas cardíacas) e causar infecções que variam de quadros mucocutâneos superficiais a formas sistêmicas graves, frequentemente resistentes aos antifúngicos².

A *Candida albicans* faz parte da microbiota local de indivíduos saudáveis. Nessa condição, não representa ameaça, a menos que o sistema imunológico esteja enfraquecido, o que pode levar à proliferação fúngica e, potencialmente, ao início de um processo infeccioso. A imunodeficiência pode ser causada por infecções bacterianas ou virais, estresse e diversas outras doenças como neoplasias de órgãos ou queimaduras, além de tratamentos como o uso de antimicrobianos, hemodiálise, agentes imunossupressores ou grandes cirurgias. Outros fatores de risco médicos incluem hospitalização prolongada e internação em unidade de terapia intensiva. As infecções podem variar de formas leves e superficiais, como infecções mucosas e cutâneas – candidíase oral, assaduras e candidíase vaginal – até infecções graves, disseminadas pelo sangue e altamente letais.

Um grupo especial de risco entre os imunocomprometidos inclui pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida ou em tratamento antineoplásico. As doenças invasivas e graves causadas por *Candida albicans* incluem candidemia, candidíase do sistema nervoso central, candidíase urinária, endoftalmite e coriorretinite, endocardite por *Candida*, candidíase óssea e articular (espondilodiscite, osteomielite, artrite e infecção de próteses articulares) e pneumonia por *Candida*³⁻⁷.

As pacientes com CVV frequentemente relatam disúria, prurido vulvar, dispareunia e dor; os sinais incluem edema e eritema vulvar, fissuras, escoriações e secreção vaginal, além de eritema introital e vaginal. Embora esses sintomas e sinais sejam característicos, não são exclusivos da candidíase. Portanto, o diagnóstico não deve basear-se apenas na avaliação clínica. É necessário incluir a preparação a fresco da secreção vaginal para identificar leveduras brotantes (gemuladas), hifas ou pseudo-hifas (utilizando solução salina e microscopia com KOH a 10%) ou cultura, confirmando a presença de uma espécie de levedura. Nos casos de CVVR, a cultura do exsudato vaginal ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) é essencial para identificar as espécies de *Candida*⁸.

No âmbito da CVVR, três eixos principais têm concentrado a maior parte das investigações: fatores intrínsecos ao patógeno, alterações relacionadas à desregulação imunológica do hospedeiro e predisposições de origem genética¹.

(1) **Fatores intrínsecos ao patógeno:** Gai Ge e cols. realizaram um estudo prospectivo de 1 ano em hospital local com 98 pacientes diagnosticadas com infecção ginecológica por *Candida*. Do total, 20,41% apresentavam CVVR e 79,59% CVV. *Candida albicans* foi responsável pela maioria dos patógenos isolados em ambos os grupos (90% em CVVR, e 96,1% em CVV), sem diferença significativa na suscetibilidade antifúngica. No entanto, observou-se que pacientes com CVVR apresentaram menores níveis séricos de IFN- γ , TNF- α e IL-17F, e níveis mais elevados de IL-4, IL-6 e IL-10 em comparação às pacientes com CVV. Esses achados sugerem que as respostas imunes, especialmente relacionadas ao equilíbrio Th1/Th2, desempenham papel central no prognóstico da doença⁹.

Em estudo conduzido por Ji-Yun Tian e cols., investigou-se a recorrência da CVV, distinguindo recidiva (mesmo patógeno) de reinfecção (novo isolado). Para isso, o DNA genômico de *Candida albicans* foi extraído e sete genes (*AAT1a*, *ACC1*, *ADP1*, *MPIb*, *SYA1*, *VPS13* e *ZWF1b*) foram amplificados e sequenciados. A tipagem por MLST (*Multilocus Sequence Typing*) permitiu atribuir a cada cepa um DST (*Diploid Sequence Type*) específico. Os resultados mostraram que 59,1% (26/44) das pacientes apresentaram recidiva, com predominância do genótipo DST 79 (65,4%). Nos 40,9% (18/44) restantes, a etiologia foi reinfecção, envolvendo principalmente os genótipos DST 79 (33,3%), DST 124 (8,6%) e DST 1.895 (8,6%)¹⁰.

Xinzheng Li e cols. investigaram se a recorrência da CVVR estaria mais associada à resistência antifúngica ou ao aumento da virulência de *Candida albicans*. Para isso, avaliaram dois marcadores clássicos de virulência: a formação de tubos germinativos, etapa inicial da transição levedura-hifa essencial para a invasão tecidual, e a capacidade de formação de biofilme, estrutura que confere proteção contra a resposta imune do hospedeiro e reduz a eficácia dos antifúngicos. Os resultados mostraram que as cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com CVVR apresentaram taxas significativamente mais elevadas de formação de tubos germinativos e biofilmes em comparação às cepas provenientes de pacientes com CVV esporádica e de mulheres saudáveis ($p < 0,001$). Esse achado indica que a maior virulência das cepas associadas à CVVR pode ser determinante para a persistência e recorrência da infecção, independentemente do perfil de suscetibilidade antifúngica. De forma interessante, a análise de suscetibilidade revelou que as cepas do grupo CVV esporádica eram menos sensíveis aos antifúngicos do que aquelas obtidas de pacientes com CVVR e de mulheres saudáveis. Assim, enquanto a resistência antifúngica parece estar mais relacionada a infecções

esporádicas, na CVVR o fator crítico para a recorrência parece ser o aumento da virulência do fungo¹¹.

(2) **Fatores relacionados à desregulação imunológica:** a CVVR associa-se à desregulação imunológica significativa em comparação às pacientes com CVV esporádica e mulheres saudáveis. Em estudo previamente supracitado conduzido por Gai G e cols., observou-se redução nos níveis séricos de IFN- γ , TNF- α e IL-17F, acompanhada de aumento de IL-4, IL-6 e IL-10, indicando diminuição de respostas Th1/Th17 e predomínio de resposta Th2⁹. De forma semelhante, em estudo conduzido por Consuegra-Asprilla JM e cols., a análise *in situ* da mucosa vaginal mostrou menor expressão de T-bet, ROR γ -T, IL-1 β e IL-17, além de maior expressão de FOXP3, IL-4, IL-8, IL-10 e IL-18, reforçando o desequilíbrio Th1/Th17 em favor de Th2/Treg¹².

A influência da lectina ligadora de manose (MBL) apresentou resultados divergentes: níveis reduzidos em pacientes com CVVR¹², ausência de diferença significativa em outro estudo¹³, e níveis mais elevados em comparação às mulheres saudáveis em uma terceira investigação (0,330 ng/mL vs. 0,253 ng/mL; $p = 0,001$)¹⁴. No tocante à imunidade inata, pacientes com CVVR exibiram menor capacidade fungicida dos neutrófilos e menor proliferação de células mononucleares do sangue periférico após estímulo com *Candida albicans* em comparação aos controles saudáveis ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente)¹⁵. Além disso, biópsias de mucosa vaginal revelaram superexpressão de macrófagos CD163+ e do inflamassoma NLRP3 em pacientes com CVVR em comparação a mulheres com CVV e saudáveis ($p < 0,01$)¹⁶. Em conjunto, esses achados sugerem que a CVVR resulta de uma interação complexa entre a diminuição de respostas imunes protetoras, alterações na função de células inatas e ativação inflamatória local, contribuindo para a persistência e recorrência da doença.

(3) **Fatores genéticos:** estudos recentes têm demonstrado que fatores genéticos exercem papel importante na suscetibilidade à CVVR. O polimorfismo do códon 54 do exon 1 do gene *MBL2* mostrou associação significativa com a doença: o alelo variante “B” esteve presente em maior frequência entre pacientes com CVVR (16,1%) do que em controles saudáveis (6%), aumentando em 3,04 vezes o risco de recorrência. Além disso, pacientes portadoras de genótipos mutantes (AB e BB) apresentaram níveis séricos de MBL significativamente mais baixos do que aquelas com genótipo selvagem (AA)¹⁷. No caso da IL-12, observou-se maior expressão de mRNA em pacientes com CVVR (duas vezes superior às mulheres saudáveis; $p = 0,0013$), além de diferença significativa na distribuição genotípica do

polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs568408 no gene *IL-12A*. O genótipo GG foi mais prevalente entre pacientes (29,47%) em comparação a controles (6,94%), sugerindo que a superexpressão de IL-12 pode aumentar a suscetibilidade à doença¹⁸. Quanto ao gene *NLRP3*, Jaeger M e cols.¹⁹ identificaram que o polimorfismo VNTR no íntron 4, especialmente o genótipo 12/9, foi significativamente mais frequente em pacientes com CVVR ($p = 0,02$) e associado a níveis elevados de IL-1 β no fluido vaginal, indicando que a hiperinflamação mediada por inflamassoma pode estar envolvida na patogênese. Entre os receptores inatos, o polimorfismo TLR2 Pro631His esteve associado a um aumento de 2,7 vezes no risco de CVVR ($p = 0,046$), com efeitos deletérios na função proteica e redução da produção de IL-17 e IFN- γ após estímulo por *Candida albicans*²⁰. Por outro lado, o polimorfismo Dectin-1 Y238X não apresentou diferenças significativas na comparação entre pacientes e controles²¹. Em conjunto, essas evidências sugerem que variantes nos genes *MBL2*, *IL-12*, *NLRP3* e *TLR2* contribuem para a predisposição à CVVR, reforçando que a doença resulta de uma interação complexa entre fatores imunológicos e genéticos.

Um estudo caso-controle realizado em Nairóbi (Quênia) com 174 mulheres com CVVR, sendo 157 com CVV aguda e 347 controles, identificou variantes genômicas associadas à suscetibilidade à CVVR. Os principais achados foram os SNPs rs8181503 (MS4A12) e rs58936172 (TMEM39A). A análise de vias mostrou envolvimento de genes ligados ao metabolismo energético, sinalização celular e adesão, incluindo gliconeogênese, metabolismo de ácidos graxos e ácido linoleico, via das pentoses fosfato, quimiotaxia e sinalização de fatores de crescimento. Esses resultados sugerem que fatores genéticos contribuem para a recorrência da CVV e podem orientar estratégias de cuidado em populações africanas²².

No manejo dessas pacientes, a escolha do tratamento antifúngico deve considerar a espécie de *Candida* identificada, seu perfil de suscetibilidade e as condições metabólicas individuais. Em mulheres com diabetes tipo 2 (DM2), mesmo episódios agudos não complicados exigem monitoramento rigoroso. Regimes tradicionais, incluindo fluconazol oral 150 mg em dose única ou azóis tópicos por 3 a 7 dias, permanecem eficazes na maioria dos casos. No entanto, diretrizes clínicas mexicanas publicadas recentemente enfatizam a necessidade de controlar o distúrbio metabólico de base, evitar tratamentos de curta duração e incluir a nistatina como alternativa

segura. Para casos complicados de CVV ou CVVR, recomendam-se esquemas mais intensivos: fluconazol 150 mg a cada 72 horas por duas a três doses, ou tratamentos alternativos, como voriconazol, ácido bórico ou óvulos de nistatina. O controle metabólico rigoroso é essencial, pois a melhora da função imune e a redução da glicosúria diminuem diretamente a carga fúngica e reduzem o risco de recorrência.

Para o manejo da CVVR, a terapia de manutenção com fluconazol 150 mg semanal por seis meses continua sendo a estratégia mais amplamente utilizada, reduzindo o risco de recorrência em até 95% durante o período de tratamento. Contudo, cerca de metade das pacientes apresenta recidiva após a suspensão, evidenciando a necessidade de terapias mais duradouras ou inovadoras.

O uso prolongado de fluconazol não é isento de efeitos adversos, incluindo hepatotoxicidade, intolerância gastrointestinal, interações medicamentosas e risco teratogênico. Diante dessas limitações, novos antifúngicos, como o oteseconazol, foram desenvolvidos. Este triazol de nova geração atua sobre a lanosterol 14 α -desmetilase fúngica com maior especificidade, minimizando efeitos fora do alvo. Demonstrou taxas significativamente menores de recidiva (5% em 48 semanas) em comparação ao fluconazol (42%) em mulheres com CVVR. Além disso, abordagens imunoterapêuticas, como o NDV-3A, uma vacina recombinante baseada na adesina Als3p de *Candida albicans*, e o PEV7, baseado em antígenos Sap2, estão em avaliação clínica em ensaios de fase II. Essas vacinas têm como objetivo estimular respostas robustas de Th1 e Th17, reforçando a imunidade da mucosa e reduzindo o risco de recorrência. Embora ainda não aprovadas para uso clínico, mostram grande potencial, especialmente em populações imunocomprometidas ou metabolicamente vulneráveis, como mulheres com DM2, devido à capacidade de superar a disfunção imunológica local²³.

À luz desses achados, torna-se evidente que a CVVR deve ser reconhecida não apenas como uma infecção recorrente, mas como uma condição multifatorial de grande relevância clínica e imunológica. Nesse cenário, é fundamental que alergistas e imunologistas se mantenham atentos ao tema, pois a compreensão aprofundada de seus determinantes possibilita uma assistência mais completa, individualizada e eficaz, ampliando as estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento.

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira

Consultório médico, Alergia e Imunologia - Natal, RN, Brasil.

Referências

1. Lobo M, Cerqueira C, Rodrigues AG, Lisboa C. Recurrent vulvovaginal candidosis and its underlying mechanisms: a systematic review. *J Fungi*. 2025;11(5):357. doi:10.3390/jof11050357.
2. Srb N, Talapko J, Meštrović T, Fureš R, Stupnišek M, Srb AM, et al. A comprehensive overview of *Candida albicans* as the leading pathogen in vulvovaginal candidiasis. *J Fungi*. 2025;11(9):632. doi:10.3390/jof11090632.
3. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:71-92. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
4. Fan F, Liu Y, Liu Y, Lv R, Sun W, Ding W, et al. *Candida albicans* biofilms: antifungal resistance, immune evasion, and emerging therapeutic strategies. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(5-6):106673.
5. d'Enfert C, Kaune AK, Alaban LR, Chakraborty S, Cole N, Delavy M, et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;45(1):fuaa060.
6. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics*. 2022;11(6):718.
7. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):20.
8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
9. Ge G, Yang Z, Li D, Zhang N, Chen B, Shi D. Distinct host immune responses in recurrent vulvovaginal candidiasis and vulvovaginal candidiasis. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:959740. doi: 10.3389/fimmu.2022.959740.
10. Tian JY, Yang YG, Chen S, Teng Y, Li XZ. Genetic diversity and molecular epidemiology of *Candida albicans* from vulvovaginal candidiasis patients. *Infect Genet Evol*. 2021 Aug;92:104893. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104893.
11. Li X, Chen S, Lyu X, Tian J. Virulence is one of the mechanisms of vulvovaginal candidiasis recurrence, rather than drug resistance. *Med Mycol*. 2022 Nov 18;60(11):myac087. doi: 10.1093/mmy/myac087.
12. Consuegra-Asprilla JM, Chaverra-Osorio M, Torres B, Cabrera-Chingal Y, Mancera-Mieles A, Rodríguez-Echeverri C, et al. Landscape of in situ cytokine expression, soluble C-type lectin receptors, and vitamin D in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol*. 2024;62(7):myae091.
13. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):613.e1-613.e9.
14. Ghazanfari M, Falahati M, Fattahi A, Bazrafshan F, Nami S, Hosseinzadeh M, et al. Is mannose-binding lectin serum concentration a reliable predictor for recurrent vulvovaginal candidiasis? *Mycoses*. 2019;62(2):106-11.
15. Consuegra-Asprilla JM, Rodríguez-Echeverri C, Posada DH, Gómez BL, González Á. Patients with recurrent vulvovaginal candidiasis exhibit a decrease in both the fungicidal activity of neutrophils and the proliferation of peripheral blood mononuclear cells. *Mycoses*. 2024;67(4):e13720.
16. He X, Tang Q, Zhan F, Mao Y, Ye F, Weng Z, et al. Inflammatory invasion on human vaginal mucosa correlated with combined drug treatment and recurrence in recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(5):1443-51.
17. Hammad NM, El Badawy NE, Nasr AM, Ghramh HA, Al Kady LM. Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism and Its Association with Susceptibility to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Biomed Res Int*. 2018 Apr 4;2018:7648152. doi: 10.1155/2018/7648152.
18. Isakhani S, Naeimi S, Naeimi B, Ahmadi B. Genetic variation and up-regulation of IL-12 enhance susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Gene Rep*. 2022;26:101463.
19. Jaeger M, Carvalho A, Cunha C, Plantinga TS, van de Veerdonk F, Puccetti M, et al. Association of a variable number tandem repeat in the NLRP3 gene in women with susceptibility to RVVC. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):797-801.
20. Rosentul DC, Delsing CE, Jaeger M, Plantinga TS, Oosting M, Costantini I, et al. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Front Microbiol*. 2014;5:483.
21. Usluogullari B, Gumus I, Gunduz E, Kaygusuz I, Simavli S, Acar M, et al. The role of human Dectin-1 Y238X gene polymorphism in recurrent vulvovaginal candidiasis infections. *Mol Biol Rep*. 2014;41(10):6763-8.
22. Omosa-Manyonyi GS, Ponce IR, Rosati D, Bruno M, Kamau NW, Obimbo MM, et al. Genetic susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis in an African population from Nairobi, Kenya. *Sci Rep*. 2025;15(1):12149. doi:10.1038/s41598-025-95772-7.
23. Mondragón Rosas E, González Flores JE, Zamudio Carías AD, García Martínez N, Díaz Salcedo EX, Navarro López PE, et al. Pathogenesis and Clinical Management of Vulvovaginal Candidiasis in Mexican Diabetic Patients: A Literature Review. *Cureus*. 2025 Jun 14;17(6):e86012. doi: 10.7759/cureus.86012.

Skincare na infância: alertar é preciso

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(4):487-8.
<http://dx.doi.org/10.4322/2526-5393.20250052>

Prezado editor,

Lendo o jornal Folha de São Paulo (edição de 2 de julho de 2025), deparamo-nos com reportagem sobre um tema que há muito preocupa os profissionais da área da saúde e as conversas entre especialistas: o uso indiscriminado de cosméticos em crianças e adolescentes¹. O artigo “Skincare para crianças é caro e contraproducente” (Ian McMahan, The Washington Post) expõe um fenômeno crescente e alarmante – a popularização de rotinas complexas de cuidados com a pele entre pré-adolescentes, impulsionadas por redes sociais e pseudoinfluenciadores digitais que promovem produtos sem qualquer embasamento científico, movidos unicamente por interesses comerciais¹.

Neste contexto de intensa exposição midiática e consumo aspiracional, torna-se urgente discutir os riscos e consequências dessa tendência. O estudo citado por McMahan analisou vídeos voltados a adolescentes de 13 anos, que prescreviam rotinas de *skincare* com custo médio de US\$ 168 e aplicação de até seis produtos por dia – sendo que apenas 25% incluíam protetor solar². Mais grave: a maioria continha uma combinação de cerca de 11 ingredientes ativos e excipientes com potencial irritativo ou alergênico².

A busca por uma “pele perfeita”, estimulada por conteúdos que exploram inseguranças típicas da adolescência, vem antecipando o início do consumo cosmético para faixas etárias cada vez mais precoces. Dados recentes mostram que 70% das crianças com menos de 12 anos já utilizaram maquiagem ou produtos corporais infantis sem considerar itens de higiene e hidratação, e mais da metade delas (57%) encontram-se na faixa etária de 0 e 3 anos³. Tal dado é alarmante, pois expõe crianças a substâncias químicas potencialmente desnecessárias, como também reflete a imposição de padrões estéticos irreais desde a primeira infância.

A pele infantil, especialmente a de neonatos e lactentes, é fisiologicamente frágil e imatura. Caracteriza-se por epiderme mais fina, barreira cutânea imatura, o que leva à maior absorção de substâncias aplicadas sobre ela⁴. A exposição repetida a fragrâncias, conservantes

e surfactantes, potencialmente sensibilizantes, eleva o risco de dermatite alérgica de contato – cuja incidência tem aumentado significativamente nas últimas décadas em especial na faixa etária pediátrica⁵. Além das reações cutâneas imediatas, há risco de sensibilização crônica, que pode comprometer a tolerância da pele e predispor a doenças alérgicas futuras.

Produtos rotulados como “hipoalergênicos” ou “seguros para crianças” frequentemente contêm haptenos como propilenoglicol, fragrâncias (por exemplo, limoneno, linalol) e surfactantes (como cocamidopropil betaína e glicosídeos)^{4,6}. Mesmo cosméticos classificados como “clean” por grandes varejistas norte-americanos apresentaram alta prevalência de alérgenos pediátricos, demonstrando o abismo entre o discurso de pureza e a realidade das formulações⁶.

Mais preocupante, porém, é o aspecto sociocultural: influenciadores sem formação técnica transformam o cuidado com a pele em um mercado bilionário de persuasão emocional, estimulando comparações e inseguranças entre meninas e meninos em formação. A promessa de “autoestima instantânea” via consumo cria uma “dependência simbólica” de produtos, desvirtua a relação saudável com o próprio corpo e coloca a saúde em segundo plano. Trata-se de uma forma moderna de exploração da vulnerabilidade infantojuvenil.

As redes sociais configuram-se como espaços de visibilidade e autopromoção, nos quais a busca por reconhecimento é mediada por algoritmos que operam como motores invisíveis de estímulo ao consumo. No X (antigo twitter), prevalece uma lógica de engajamento que privilegia conteúdos capazes de gerar reações emocionais intensas, ampliando a circulação de discursos autopromocionais e o consumo simbólico de *status*. O Instagram, por sua vez, estrutura-se em torno da imagem cuidadosamente editada, e da estética como forma de distinção, transformando a aparência em capital social, associando prestígio digital à adesão de determinados padrões de beleza. Já o TikTok consolida uma cultura da gratificação imediata, na qual a visibilidade se torna sinônimo de valor e o êxito está vinculado à capacidade de viralização. Essas arquiteturas digitais são projetadas para maximizar o tempo de exposição e induzir práticas de consumo contínuo, internalizando a noção de que o valor pessoal depende da aquisição e da exibição de bens. Assim, o algoritmo não apenas recomenda conteúdos – ele molda desejos, comportamentos e percepções de si. Inseridas no contexto do capitalismo de influência, essas plataformas transformam o consumo em desempenho e a identidade em mercadoria. Trata-se de um sistema de reforço emocional que alimenta a dependência estética

e financeira de públicos cada vez mais jovens, especialmente crianças e adolescentes, em formação sob lógicas digitais de validação.

É fundamental que pais, escolas, profissionais de saúde e formadores de opinião atuem para reverter essa tendência. Para a maioria das crianças e pré-adolescentes, a rotina ideal deve se limitar a três pilares básicos: limpeza suave, hidratação simples e proteção solar diária. Nada mais é necessário – e tudo, além disso, pode ser prejudicial.

Em tempos modernos onde rede sociais ditam comportamentos, o debate sobre *skincare* infantil ultrapassa o campo da pediatria/alergia/dermatologia: é uma questão de saúde pública, educação digital e responsabilidade social que exige atenção e intervenção. Precisamos que as sociedades médicas afins despertem para esse dever cívico de divulgar reiteradamente a problemática destas atitudes para a população. É dever dos profissionais da saúde alertar que beleza não se mede em frascos e que a pele das crianças não deve ser campo de testes da indústria cosmética.

Paulo Eduardo Silva Belluco

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

Marjorie Uber

Clínica Neoconcept - Curitiba, PR, Brasil.

Isabella Luísa Feijó Belluco

Centro de Formação, Treinamento e Aperfeiçoamento da Câmara dos Deputados - CEFOR, Brasília, DF, Brasil.

Kerstin Taniguchi Abagge

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

Referências

1. McMahan I. Skincare para crianças é caro e contraproducente. Jornal Folha de São Paulo [Internet]. Disponível em: <https://www.pressreader.com/brazil/folha-de-s-paulo/20250702/page/56>. Acessado em: 02/07/2025.
2. Hales M, Rigali S, Paller A, Liszewski W, Lagu T. Pediatric Skin Care Regimens on TikTok. *Pediatrics*. 2025;156(1). doi:10.1542/peds.2024-070309.
3. Medley EA, Kruchten KE, Spratlen MJ, Ureño M, Cole A, Joglekar R, et al. Usage of Children's Makeup and Body Products in the United States and Implications for Childhood Environmental Exposures. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2114. doi:10.3390/ijerph20032114.
4. Dumycz K, Kunkiel K, Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(1):15. doi:10.1186/s13601-019-0257-8.
5. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Huilaja L. Allergic Contact Dermatitis in a Paediatric Population: A 20-year Nationwide Registry-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2025;105:adv43557. doi:10.2340/actadv.v105.43557.
6. Brumley C, Banks T, Arora P, Ophaug S. Are "clean" products safe for children? An analysis of contact allergens in "clean" children's products from a popular retailer. *Pediatr Dermatol*. 2024;41(4):651-653. doi:10.1111/pde.15633.

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

Contribuição dos autores

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

Agradecimentos

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

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

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

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

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

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

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

Resumo em artigos de revisão

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

Resumo em relatos de casos

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

Resumo em artigos especiais

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

Texto

Texto de artigos originais

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

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

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

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

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

Texto de artigos de revisão

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

Texto de relato de caso

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

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

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

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

Texto de carta ao editor

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/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 AAAI para publicação *on-line*. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Figuras devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser convertidas a resolução gráfica superior a 300 dpi.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Informação, serviços e atualização para o profissional da área de **ALERGIA e IMUNOLOGIA**



Acesse

▶ www.asbai.org.br





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br