

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira  
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana  
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 9 • Número 3 • Julho-Setembro 2025

9/3

## ■ EDITORIAL

Relatos de casos são bem-vindos, seguindo o padrão recomendado

## ■ ARTIGO ESPECIAL

Carta de Belém – COP30. Plano de Ação de Saúde de Belém para a adaptação do setor de saúde às mudanças climáticas – Documento conjunto da ASBAI e SBP

## ■ ARTIGOS DE REVISÃO

Sono e imunidade: uma conexão vital para a saúde humana

Efficacy and safety of IL-6 inhibitors for polymyalgia rheumatica

Ciguatera por consumo de pescados: diagnóstico diferencial de alergia alimentar

Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD)

Imunossenescência em idosos portadores de tuberculose pulmonar

Substâncias específicas de nova série de cosméticos para teste de contato

## ■ ARTIGOS ORIGINAIS

Impacto da urbanização, ruralidade e contato com a natureza nas hospitalizações por asma e pneumonia em crianças e adolescentes de Santa Catarina

Translation, Cultural Adaptation, and Validation of the AQUA for Brazilian Portuguese

Estudo da prevalência de distúrbios de sono na dermatite atópica

The impact of gut microbiota on thyroid immune response: bioinformatics analysis

## ■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Urticária solar refratária ao tratamento padrão

Dessensibilização à alglucosidase alfa em paciente com Doença de Pompe

Dermatose eosinofílica paraneoplásica simulando prurigo nodular

## ■ CARTAS AO EDITOR

Subespecializações em Alergia e Imunologia

Cultivo de oliveiras no Rio Grande do Sul: existiria uma futura polinose regional?



**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](http://www.asbai.org.br)



## ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

**Julho-Setembro 2025**

**Volume 9, Número 3**

## **Editorial / Editorial**

- Relatos de casos são bem-vindos, seguindo o padrão recomendado ..... 259  
*Case reports are welcome, following the recommended guidelines*  
 EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS

## **Artigo Especial / Special Article**

- Carta de Belém – COP30. Plano de Ação de Saúde de Belém para a adaptação do setor de saúde às mudanças climáticas – Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria ..... 260  
*Belém Charter – COP30. The Belém Health Action Plan for the adaptation of the health sector to climate change – A joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics*  
 MARILYN NILDA ESTHER URRUTIA DE 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, CLÓVIS FRANCISCO CONSTANTINO, CARLOS AUGUSTO MELLO DA SILVA, EVANGELINA DA MOTTA PACHECO ALVES DE ARAÚJO, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES, MARIA ISABEL AMANDO DE BARROS, DIRCEU SOLÉ

## **Artigos de Revisão / Review Articles**

- Sono e imunidade: uma conexão vital para a saúde humana ..... 269  
*Sleep and immunity: a vital connection for human health*  
 BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA
- Efficacy and safety of IL-6 inhibitors for polymyalgia rheumatica: a meta-analysis of randomized controlled trials ..... 279  
*Eficácia e segurança dos inibidores de IL-6 para polimialgia reumática: uma metanálise de estudos clínicos randomizados*  
 BEATRIZ AUSTREGÉSILO DE A. DE H. MORAIS, MARIA LUIZA RODRIGUES DEFANTE, VANIO ANTUNES DO LIVRAMENTO JUNIOR, OTAVIO COSENDEY MARTINS, MARIANA DE MOURA DE SOUZA, BEATRIZ XIMENES MENDES, VITÓRIA MARTINS PRIZÃO, ALEXANDRE WAGNER SILVA DE SOUZA

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

## Artigos de Revisão / Review Articles

- Ciguatera por consumo de pescados: diagnóstico diferencial de alergia alimentar e alerta emergente para regiões costeiras brasileiras ..... 290  
*Ciguatera from fish consumption: a differential diagnosis of food allergy and an emerging alert for Brazilian coastal regions*  
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA
- Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD) ..... 298  
*Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)*  
JOSEANE CHIABAI, THAIS COSTA LIMA DE MOURA, MAYRA DE BARROS DORNA, GESMAR RODRIGUES SILVA SEGUNDO
- Imunossenescência em idosos portadores de tuberculose pulmonar ..... 307  
*Immunosenescence in older adults with pulmonary tuberculosis*  
ANA LAURA PEREIRA, ANDREA GOBETTI COELHO BOMBONATTE
- Substâncias específicas de nova série de cosméticos para teste de contato: uma revisão narrativa ..... 316  
*Specific substances in a new cosmetic patch test series: a narrative review*  
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO, JAIME ALBERTO GUGGIARI, MARTTI ANTON ANTILA, JULLIA EDUARDA FEIJÓ BELLUCO, FABÍOLA DA SILVA MACIEL AZEVEDO, ROSANA ZABULON FEIJÓ BELLUCO

## Artigos Originais /Original Articles

- Impacto da urbanização, ruralidade e contato com a natureza nas hospitalizações por asma e pneumonia em crianças e adolescentes de Santa Catarina ..... 327  
*Impact of urbanization, rurality, and contact with nature on hospitalizations for asthma and pneumonia in children and adolescents in Santa Catarina, southern Brazil*  
KELSER DE SOUZA KOCK, MARINA BRASILIENSE, MONICA PAULINA KRUK, LARISSA ROCHA MEJÍA-GIESSEL, LARA MAIA PEREIRA, KAMILLA BORGES, MAYSIA REBELO CRESTANI, BERNARDO SOUZA PERESSONI-CASTRO
- Translation, Cultural Adaptation, and Validation of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA) for Brazilian Portuguese ..... 338  
*Tradução, adaptação cultural e validação do Questionário de Alergia para Atletas (AQUA) para o português brasileiro*  
MARIA DARLYELE GADELHA CASTRO, SARAH CARNEIRO PORTELA, JOAO PEDRO DE PAULO RODRIGUES, TAIS GUIMARAES MARQUES SILVA, JULIANA NOVAKOVIC, RIANY DE SOUZA SENA, GUILHERME PINHEIRO F. SILVA, MAYRON F. OLIVEIRA
- Estudo da prevalência de distúrbios de sono na dermatite atópica ..... 346  
*Study on the prevalence of sleep disorders in atopic dermatitis*  
NICOLE TOURIEL BORNSZTEIN, ROBERTA FACHINI JARDIM CRIADO, IVAN CHERREZ-OJEDA
- The impact of gut microbiota on thyroid immune response: bioinformatics analysis ..... 353  
*O impacto da microbiota intestinal na resposta imunológica da tireoide – avaliação com ferramentas de bioinformática*  
LUIS JESUINO DE OLIVEIRA ANDRADE, GABRIELA CORREIA MATOS DE-OLIVEIRA, LUISA CORREIA MATOS DE-OLIVEIRA, ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT, RAYMUNDO PARANÁ, CATHARINA PEIXOTO SILVA, LUIS MATOS DE-OLIVEIRA
-

## Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Urticária solar refratária ao tratamento padrão: relato de caso e breve revisão da literatura ..... 359  
*Solar urticaria refractory to standard therapy: a case report and brief literature review*  
NICOLE DOMINIQUE SCHAYMAN PINO, CLÁUDIA SOÍDO FALCÃO DO AMARAL, KLEISER APARECIDA MENDES,  
REJANE MARTINS DE FREITAS OLIVEIRA, ELAINE SILVA OLIVEIRA, MARIA TERESA GRABOWSKY SEILER,  
JANETE RAAD RIGOLON, MÔNICA RIBEIRO OLIVEIRA, BIANCA VICTÓRIA DE OLIVEIRA MARTINS
- Dessensibilização à alglucosidase alfa em paciente com Doença de Pompe: relato de caso ..... 365  
*Desensitization to alglucosidase alfa in a patient with Pompe disease: a case report*  
GABRIEL VELOSO ARAUJO-NETO, MARIA EDUARDA ZANETTI, LAURA CARDOSO BRENTINI,  
FABIANE LETICIA LOPES, ANNE MARIELLE CAMARGO, ANA LETICIA ROMANINI, LAIS MATUDA,  
MARIA TEREZA STEIN, NATALIA DIAS MELO, EDINE COELHO PIMENTEL, JOSÉ EDUARDO LEMOS,  
MARIANA PAES LEME FERRIANI, PERSIO ROXO-JUNIOR, LUISA KARLA ARRUDA, ULLISSIS PÁDUA MENEZES
- Dermatose eosinofílica paraneoplásica simulando prurigo nodular  
como manifestação inicial de linfoma de células B em idoso ..... 369  
*Paraneoplastic eosinophilic dermatosis mimicking prurigo nodularis  
as the initial manifestation of B-cell lymphoma in an older adult*  
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA, MIRELLA DANTAS FULCO,  
MAÍRA MEDEIROS PACHECO DE-ANDRADE

## Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Subespecializações em Alergia e Imunologia:  
um passo necessário para a medicina de precisão? ..... 375  
*Allergy and Immunology subspecialties:  
a necessary step toward precision medicine?*  
MAURÍCIO DOMINGUES-FERREIRA, DALTON LUIS BERTOLINI
- Avanço do cultivo de árvores de oliveira no Rio Grande do Sul:  
existiria uma futura polinose regional? ..... 377  
*Advances in olive tree cultivation in Rio Grande do Sul, southern Brazil:  
Is a future regional pollinosis likely?*  
FRANCISCO MACHADO VIEIRA



# ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Diretoria da ASBAI

Biênio 2025/2026

### Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

### 1ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

### 2º Vice-Presidente

Herberto José Chong Neto (PR)

### Diretor Secretário

Marcelo Vívoló Aun (SP)

### Diretora Secretária Adjunta

Marisa Rosimeire Ribeiro (SP)

### Diretora Financeira

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

### Diretora Financeira Adjunta

Adriana Teixeira Rodrigues (SP)

### Diretor Científico

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

### Diretora Científica Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

### Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

### Diretora de Pesquisa Adjunta

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

### Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

### Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

### Diretora de Educação Médica a Distância Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

### Diretor de Integração Nacional

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

### Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo (MS)

### Diretora de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

### Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

### Coordenadora do Título de Especialista

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

### Editores dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia - AAAI

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

### Conselho Fiscal

Raul Emrich Melo (SP)

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nelson Guilherme Bastos Cordeiro (RJ)

### Membros suplentes:

Maria das Graças Franco Daguer (PA)

Sérgio Duarte Dortas Junior (RJ)

Cármino Caliano (SP)

### Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Roseli Marino (SP)



# 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 Kuschnir**

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

**Aifeu Tavares França**

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

**Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

**Anete Sevciovic Grumach**

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

**Antonio Abilio Motta**

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

**Antônio Carlos Pastorino**

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

**Ataulpa Pereira dos Reis**

Belo Horizonte, MG, Brasil

**Carlos Nunes**

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

**Edécio Cunha Neto**

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

**Eduardo Costa de Freitas Silva**

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

**Eli Mansour**

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

**Eliana Cristina Toledo**

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

**Emília Faria**

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

**Faradiba Sarquis Serpa**

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

**Fátima Rodrigues Fernandes**

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

**Flávio Sano**

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

**Hector Badellino**

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

**Inês Cristina Camelo-Nunes**

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

**Javier Mallo**

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

**João A. Fonseca**

University of Porto, Porto, Portugal

**João Ferreira de Mello Jr.**

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**João Negreiros Tebyriçá**

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Joaquín Sastre Dominguez**

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

**Jorge Kalil**

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

**José E. Rosado Pinto**

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**José Luiz de Magalhães Rios**

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

**Luis Delgado**

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

**Luis Felipe Chiaverini Ensina**

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

**Marcelo Vivolo Aun**

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

**Márcia Carvalho Mallozi**

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

**Maria Gabriela Canto Diez**

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

**Maria Letícia Freitas Silva Chavarria**

Goânia, GO, Brasil

**Mário Geller**

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

**Myrthes Anna Maragna Toledo Barros**

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

**Nelson Augusto Rosário Filho**

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

**Neusa Falbo Wandalsen**

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

**Paulo Ferreira Lima**

Florianópolis, SC, Brasil

**Renata Rodrigues Cocco**

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

**Ricardo Cardona**

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

**Ricardo Sorensen**

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

**Rosana Câmara Agondi**

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

**Sandra N. Gonzalez**

Hospital Juárez de México, México

**Solange Oliveira Rodrigues Valle**

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

**Todor Miroslavov Popov**

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

**Valeria Soraya de Farias Sales**

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

**Veridiana Aun Rufino Pereira**

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

**Wilma Carvalho Neves Forte**

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

**ASBAI**Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

### Departamentos Científicos

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

#### Alergia a Drogas

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

#### Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco \*  
Germana Pimentel Stefani §  
Ana Paula Beltran Moschione Castro  
Ariana Campos Yang  
Fabiane Pomiecinski 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 César Melquíades de Medeiros  
Mario Geller  
Nathalia Coelho Portilho Kelmann  
Renata Neiva Parrode Bittar

#### Angioedema Hereditário

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

#### Asma

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

#### Dermatite Atópica

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

#### Dermatite de Contato

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

#### Erros Inatos Da Imunidade

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

#### Imunizações

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

#### Imunobiológicos

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

#### Imunossenescência

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



### **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



### **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



## Relatos de casos são bem-vindos, segundo o padrão recomendado

*Case reports are welcome, following the recommended guidelines*

**Ekaterini Simões Goudouris<sup>1</sup>**

O relato de caso possui valor inestimável em qualquer especialidade médica, incluindo a Alergia e Imunologia, campo que abrange desde condições altamente prevalentes até doenças raras<sup>1</sup>. Apesar da ênfase da medicina baseada em evidências em estudos randomizados duplo-cegos controlados com placebo, o relato de caso ou de série de casos constitui uma fonte crucial de conhecimento clínico, especialmente para os erros inatos da imunidade (EII) e para manifestações incomuns de doenças alérgicas.

Nos EII, é bastante difícil reunir um número elevado de indivíduos. Neste grupo, os relatos de casos frequentemente constituem a primeira documentação de novas doenças, síndromes e defeitos genéticos. Este tipo de publicação tem sido fundamental para a identificação e classificação de diversos EII nas últimas décadas<sup>2</sup>.

Nas doenças alérgicas prevalentes, como asma e rinite, tal como está descrito em muitas outras condições clínicas, os relatos podem documentar apresentações atípicas e respostas terapêuticas inesperadas, e podem introduzir inovações diagnósticas e terapêuticas<sup>3,4</sup>.

Adicionalmente, estas publicações constituem valiosas ferramentas no processo de ensino-aprendizagem na área da saúde<sup>3,4</sup>.

Os relatos de casos, portanto, não devem ser menosprezados, uma vez que podem preencher lacunas do conhecimento e promover a educação médica continuada, elementos essenciais para o avanço da especialidade de Alergia e Imunologia.

Em breve, apresentaremos em nossa revista um artigo sobre a relevância e as diretrizes disponíveis para relatos de caso. Nossa intenção é fomentar a submissão de artigos deste tipo, com a qualidade necessária para que sejam úteis aos profissionais de nossa especialidade e àqueles que dela desejem se aproximar. Os relatos de casos são bem-vindos, desde que atendam às diretrizes recomendadas.

Contribuam para o sucesso de nossa revista!

### Referências

1. Warner JO. Case reports – What is their value? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(2):93-4. doi 10.1111/J.1399-3038.2005.00266.X.
2. 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. *J Hum Immun*. 2025;1(1):e20250003. doi: 10.70962/jhi.20250003.
3. Kienle GS. Why Medical Case Reports? *Global Advances in Health and Medicine*. 2012;1(1):8-9. doi: 10.7453/gahmj.2012.1.1.002.
4. Vu M & Weinberg GL. Making the Case for Case Reports. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(5):1278-9. doi 10.1213/ANE.0000000000003541.

1. Editora chefe dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (AAAI).



# Carta de Belém – COP30. Plano de Ação de Saúde de Belém para a adaptação do setor de saúde às mudanças climáticas – Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

*Belém Charter – COP30. The Belém Health Action Plan for the adaptation of the health sector to climate change — A joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics*

Marilyn Nilda Esther Urrutia de Pereira<sup>1,2</sup>, Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara<sup>1,2</sup>, Celso Taques Saldanha<sup>1</sup>, Edna Cláudia Mendes Barbosa<sup>1</sup>, Luciana Varanda Rizzo<sup>1</sup>, Marcelo de Paula Corrêa<sup>1,2</sup>, Nádia de Melo Betti<sup>1</sup>, Raphael Coelho Figueredo<sup>1</sup>, Clóvis Francisco Constantino<sup>2</sup>, Carlos Augusto Mello da Silva<sup>2</sup>, Evangelina da Motta Pacheco Alves de Araújo<sup>2</sup>, Fátima Rodrigues Fernandes<sup>2</sup>, Maria Isabel Amando de Barros<sup>2</sup>, Dirceu Solé<sup>1,2,3</sup>

## RESUMO

Durante a Conferência das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas (COP30), realizada entre 10 e 21 de novembro na cidade de Belém, o Ministério da Saúde do Brasil publicou um documento em que apresenta o Plano de Ação de Saúde de Belém para a adaptação do setor de saúde às mudanças climáticas: *The Belém Health Action Plan for the adaptation of the health sector to climate change*. Este é um artigo especial, redigido em conjunto pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que reúne os pontos principais do plano publicado pelo Ministério da Saúde/SUS.

**Descritores:** Mudanças climáticas, Nações Unidas, Belém, saúde.

## Introdução

As mudanças climáticas são um dos desafios globais de saúde mais urgentes do século XXI, como demonstra um corpo crescente de evidências científicas. Seus impactos já exercem uma pressão significativa sobre os sistemas de saúde em todo

## ABSTRACT

During the United Nations Climate Change Conference (COP30), held from November 10 to 21 in the city of Belém, northern Brazil, the Brazilian Ministry of Health released a document outlining the Belém Health Action Plan for the adaptation of the health sector to climate change. This special article, jointly authored by the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics, summarizes the main elements of the plan published by the Brazilian Ministry of Health/Unified Health System (SUS).

**Keywords:** Climate change, United Nations, Belém, health.

o mundo e afetam desproporcionalmente os países em desenvolvimento e as populações em situação de vulnerabilidade.

Eventos climáticos extremos, elevação do nível do mar, mudanças nos padrões de precipitação

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Comissão Especial: Biodiversidade, Poluição e Clima.  
2. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) - Grupo de Trabalho: Saúde Planetária - Saúde Única.  
3. Instituto de Ensino e Pesquisa - PENSI.

Submetido em: 15/12/2025, aceito em: 22/12/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):260-8.

e escassez de recursos estão intensificando as desigualdades, prejudicando a qualidade de vida e agravando os determinantes sociais da saúde.

Essas mudanças têm aumentado a carga de doenças sensíveis ao clima, a mortalidade por calor extremo, deteriorado a qualidade do ar e causado interrupções na segurança alimentar e hídrica.

O Acordo de Paris de 2015, Artigo 7, estabeleceu a meta global de aprimorar a capacidade adaptativa, fortalecer a resiliência e reduzir a vulnerabilidade às mudanças climáticas, com vistas a contribuir para o desenvolvimento sustentável e garantir uma resposta de adaptação adequada no contexto da meta de temperatura referida no seu Artigo 2<sup>1</sup>.

Nesse contexto, há uma necessidade urgente de fomentar a ação coletiva e fortalecer os mecanismos de governança para que os sistemas de saúde estejam equipados para prevenir, detectar e responder aos crescentes desafios impostos pelas mudanças climáticas.

É igualmente essencial mobilizar recursos para iniciativas dedicadas à salvaguarda e promoção da saúde humana. Alcançar isso requer uma abordagem comprometida e coordenada para a adaptação climática e de saúde, orientada por medidas prioritárias detalhadas, como as incorporadas neste documento: o Plano de Ação de Saúde de Belém (PASB)<sup>2</sup>.

Este Plano fornece uma estrutura para promover a Agenda de Ação da COP30, particularmente o Objetivo-Chave 16, relativo à promoção de sistemas de saúde resilientes, e para apoiar as Partes deste documento, doravante denominadas “Partes Endossantes”, na implementação do progresso coletivo rumo ao Balanço Global de 2028.

Ele se baseia em políticas e compromissos internacionais que reconhecem cada vez mais a ligação entre saúde e mudanças climáticas, incluindo os adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), seus Estados-Membros e, por meio da UNFCCC (do inglês - *United Nations Framework Convention for Climate Change*) e de seus processos de COP<sup>3</sup>. O BHAP (do inglês – *Belém Health Action Plan*) busca da UNFCCC e seus processos de COP. O BHAP busca consolidar e promover essas iniciativas, com base nas Resoluções WHA61.19, WHA77.14 e WHA77.2 da Assembleia Mundial da Saúde (sigla em inglês: WHA), que abordam mudanças climáticas, saúde e participação social na governança da saúde.

Além disso, o Plano está alinhado ao Plano de Ação Global da OMS sobre Mudanças Climáticas e Saúde, aprovado pela AMS em maio de 2025, sob a

Decisão WHA78(27). Embora o Plano de Ação Global da OMS tenha um escopo mais amplo e abranja todas as prioridades de mudanças climáticas e saúde, o BHAP é mais específico para as prioridades de adaptação incluídas no Plano de Ação Global e fornece itens acionáveis a serem implementados em cada uma delas.

O Plano também é coerente com o Objetivo Global de Adaptação e com o Programa de Trabalho Emirados Árabes Unidos-Belém, com base no progresso alcançado no âmbito da UNFCCC, particularmente as iniciativas lançadas desde a COP26: I.COP26: Programa de Saúde e a subsequente criação da ATACH (Aliança para Ação Transformadora sobre Clima e Saúde); II.COP27: Iniciativa sobre Ação Climática e Nutrição (I-CAN); III.COP28: Declaração sobre Clima e Saúde e os Princípios Orientadores para o Financiamento de Soluções Climáticas e de Saúde; IV.COP29: Coalizão de Continuidade das Presidências da COP de Baku para o Clima e Saúde e a Iniciativa de Baku para o Desenvolvimento Humano<sup>4</sup>.

O BHAP está organizado em torno de três linhas de ação inter-relacionadas, cada uma sustentada por medidas específicas destinadas a abordar áreas prioritárias e a promover a adaptação e a resiliência dos sistemas de saúde aos desafios climáticos. Essas linhas de ação compreendem: (1) vigilância e monitoramento; (2) políticas, estratégias e capacitação baseadas em evidências; e (3) inovação, produção e saúde digital.

Além dessas três linhas de ação, o Plano é sustentado por dois princípios transversais que orientam a concepção e a implementação de todas as ações: (1) aprimorar a equidade em saúde e o conceito de “justiça climática”; e (2) governança com participação social.

Esses princípios são essenciais para abordar os impactos das mudanças climáticas na saúde, pois reconhecem que diferentes grupos populacionais são afetados de maneiras diferentes e reconhecem que liderança, governança e ampla participação social são cruciais para alcançar um progresso significativo e duradouro.

## **I - United Nations Framework Convention for Climate Change (UNFCCC) - Decisão**

### **Objetivo principal**

Fortalecer a adaptação e a resiliência do setor da saúde às mudanças climáticas pelo avanço de

sistemas integrados de vigilância e monitoramento, pela aceleração do desenvolvimento de capacidades, pela promoção da implementação de políticas baseadas em evidências e pelo fomento à inovação e à produção sustentável.

Este Plano leva em consideração as diversas necessidades e contextos nacionais dos sistemas de saúde em todo o mundo e reconhece a importância da colaboração intersetorial para acelerar os esforços de mitigação que geram benefícios colaterais para a saúde.

### **Meta Global do Plano**

O objetivo global deste Plano é integrar o BHAP aos relatórios de progresso da UNFCCC, no âmbito do Balanço Global e de outros mecanismos relevantes. Até a COP33 (2028), durante o próximo Balanço Global, todas as Partes Endossantes serão convidadas a relatar seu progresso na implementação das ações delineadas no BHAP, alinhadas aos indicadores do Balanço Global e quaisquer outros indicadores nacionalmente apropriados.

### **Princípios Transversais**

São eles:

- i. Aprimorando a Equidade em Saúde e o conceito de ‘Justiça Climática’ – as medidas de adaptação devem abordar as desigualdades e iniquidades em saúde, que são exacerbadas pelas mudanças climáticas, e também observar a importância da ‘justiça climática’ ao tomar medidas para enfrentar as mudanças climáticas;
- ii. Liderança e Governança em Clima e Saúde com Participação Social - a implementação de políticas de adaptação deve ser guiada por princípios de responsabilidade, transparência e supervisão, dentro dos países, adaptadas às suas circunstâncias e estruturas nacionais.

O Plano defende abordagens plenas, equitativas e de baixo para cima que garantam a participação ativa da sociedade civil, particularmente dos representantes dos povos e comunidades mais afetados, em todas as etapas de formulação, implementação e avaliação de políticas, por meio de mecanismos consultivos e deliberativos.

Esses processos devem incluir as vozes daqueles em situações vulneráveis e que enfrentam desvantagens estruturais, ambientais ou relacionadas à saúde.

## **Linhas de Ação e Medidas propostas para Adaptação e Desenvolvimento de Sistemas de Saúde Resilientes ao Clima**

### **Primeira Linha de Ação – Vigilância e Monitoramento**

Objetivos: implementar e fortalecer serviços climáticos para a saúde que sejam integrados, interoperáveis, inclusivos e participativos, levando em consideração as necessidades das populações em situação de vulnerabilidade; estabelecer mecanismos para avaliação e aprimoramento contínuos para garantir que esses sistemas possam detectar tanto eventos extremos quanto os impactos graduais das mudanças climáticas e fornecer dados em tempo real para subsidiar ações de alerta precoce e resposta; e aprimorar as capacidades de monitoramento epidemiológico e ambiental para apoiar medidas baseadas em evidências que previnam ou reduzam os impactos na saúde relacionados ao clima, em consonância com os compromissos globais de adaptação à saúde.

- 1.1. Aprimorar a Vigilância em Saúde Informada pelo Clima:
  - 1.1.1. Investir em infraestrutura de dados e estabelecer parcerias entre instituições de saúde, agências meteorológicas, agências de emergência, cidades e centros de pesquisa para vigilância climática e de saúde;
  - 1.1.2. Implementar metodologias integradas que vinculem dados de monitoramento ambiental, meteorológico, social, climático e de saúde para desenvolver sistemas eficazes de vigilância em saúde, capazes de aprimorar a detecção precoce, a avaliação de riscos e a antecipação de ameaças à saúde pública relacionadas ao clima. Esses sistemas devem incorporar estratégias de comunicação de risco eficazes e inclusivas para garantir que os alertas precoces e os avisos de saúde sejam comunicados de forma clara, acessível e imediata a todas as partes interessadas relevantes;
  - 1.1.3. Desenvolver sistemas de alerta precoce, o que pode exigir a elaboração de modelos preditivos adaptados aos climas locais, perfis de saúde e outras características relevantes. Aprimorar os processos de registro, relatório e digitalização de dados para promover a geração e disseminação oportunas de informações acionáveis

- para esses sistemas, inclusive por meio do uso de dados desagregados;
- 1.1.4. Promover a coleta e análise de dados sobre o impacto do clima na saúde, desagregados por grupos vulneráveis, incluindo mortalidade e morbidade associadas a riscos sensíveis ao clima. Esses esforços reforçarão a vigilância climática e de saúde, melhorarão as respostas para populações em risco e promoverão a equidade nos resultados de saúde no contexto das mudanças climáticas.
  - 1.1.5. Estabelecer e/ou fortalecer mecanismos institucionais de tomada de decisão para responder a sistemas de alerta precoce e riscos identificados por meio da vigilância;
  - 1.1.6. Promover sistemas de alerta precoce e campanhas de saúde pública que sejam acessíveis, culturalmente apropriados e forneçam *feedback* contínuo às comunidades com formatos que preservem seu direito à informação, por exemplo, por: (a) plataformas digitais e visuais, como painéis de risco, mapas de calor e alertas sazonais para antecipar riscos relacionados ao clima e eventos extremos (por exemplo, ondas de calor, inundações e secas); (b) boletins climáticos específicos para a saúde, abordando tópicos como patógenos sensíveis ao clima, calor extremo e poluição do ar;
  - 1.1.7. Integrar medidas de adaptação e resiliência climática em todos os níveis de assistência à saúde e em programas específicos de saúde, incluindo imunização, iniciativas de eliminação de doenças e a expansão de serviços de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação, promovendo respostas coordenadas, eficazes e igualitárias a eventos relacionados ao clima;
  - 1.1.8. Acelerar a colaboração inter-regional e transfronteiriça para a aprendizagem compartilhada, a coordenação do financiamento e investimentos conjuntos, com o apoio da OMS e da ATACH, quando apropriado. O compartilhamento transfronteiriço de informações deve ser promovido por padrões de dados interoperáveis e que respeitem a privacidade, em consonância com as obrigações internacionais.
- 1.2. Identificar uma Lista Prioritária de Riscos e Doenças Relacionados ao Clima:
    - 1.2.1. Desenvolver uma lista nacional de ameaças à saúde associadas a potenciais cenários de mudança climática, abrangendo impactos atuais e projetados. Esta lista pode incluir, entre outros, ameaças climáticas, doenças, vulnerabilidades e riscos à saúde, considerando evidências científicas, metodologias e referências nacionais e internacionais. A lista deve ser atualizada, periodicamente, para informar e orientar os esforços de vigilância e monitoramento e, quando apropriado, solicitar orientação técnica e aconselhamento estratégico da OMS para apoiar a priorização do clima liderada pelos países;
    - 1.2.2. Promover a pesquisa inter e transdisciplinar e o desenvolvimento de tecnologias, facilitar a transferência de conhecimento e experiência entre países. Apoiar abordagens para promoção da saúde, prevenção, detecção precoce e tratamento de doenças sensíveis ao clima identificadas como de alta prioridade, incluindo a avaliação de riscos;
    - 1.2.3. Integrar o conhecimento local e comunitário como fonte legítima de evidências e fortalecer os mecanismos de vigilância sanitária de base como componentes essenciais na avaliação e na resposta a riscos e doenças sensíveis ao clima, conforme apropriado.
  - 1.3. Melhorar a Gestão de Riscos à Saúde em Eventos Climáticos e Emergências:
    - 1.3.1. Fortalecer a capacidade institucional de saúde para resposta a emergências usando mecanismos de coordenação estabelecidos com protocolos formais para comunicação e ação em tempo real dentro e entre setores, incluindo planejamento, capacitação e exercícios de simulação com as partes interessadas relevantes;
    - 1.3.2. Desenvolver planos de contingência adaptados para lidar com diferentes riscos climáticos, priorizando as áreas de maior vulnerabilidade e as populações em situações de vulnerabilidade, promovendo a continuidade da assistência integrada à saúde e prevenindo a sobrecarga dos sistemas e serviços de saúde;
    - 1.3.3. Promover a flexibilidade nos processos administrativos, regulatórios e de aquisição para permitir ações de resposta a emergências rápidas e eficazes, guiadas por protocolos

éticos que defendam a transparência e fortaleçam a responsabilidade social, seguindo os marcos legais e regulatórios;

- 1.3.4. Desenvolver protocolos de resposta operacional com base em previsões climáticas, especialmente em áreas e períodos de maior vulnerabilidade, incorporando o conhecimento indígena, local e tradicional, quando apropriado;
- 1.3.5. Promover políticas equitativas de distribuição e retenção da força de trabalho, apoiadas por mecanismos para lidar com a escassez de profissionais de saúde, buscando a prestação contínua de serviços durante emergências relacionadas ao clima, com atenção especial às regiões vulneráveis, quando apropriado;
- 1.3.6. Desenvolver e implementar planos de adaptação climática e de contingência para serviços de saúde em territórios indígenas, a fim de promover infraestrutura, logística e cadeias de suprimentos resilientes a eventos extremos, como inundações, secas e incêndios florestais.

### *Segunda Linha de Ação - Políticas, Estratégias e Capacitação Baseada em Evidências*

Objetivos: fortalecer as capacidades nacionais e locais e acelerar a implementação de políticas e soluções baseadas em evidências por abordagens multidisciplinares, intersetoriais e participativas, levando em consideração a equidade em saúde, o conceito de “justiça climática” e a governança inclusiva com o envolvimento ativo de grupos relevantes, como povos indígenas, comunidades tradicionais e locais e sociedade civil em todas as etapas de formulação de políticas e tomada de decisões.

- 2.1. Harmonizar os conceitos de adaptação climática e de saúde:
  - 2.1.1. Adotar uma classificação padronizada e baseada em consenso de termos, conceitos e categorias relacionados ao clima e à saúde, incluindo equidade em saúde, adaptação do sistema de saúde, financiamento climático e de saúde e resiliência. Alinhar a terminologia de adaptação com referências estabelecidas, como as definições da OMS (por exemplo, sistemas de saúde resilientes ao clima) e o glossário do Painel Intergovernamental sobre

Mudanças Climáticas (sigla em inglês IPCC), integrando perspectivas socioculturais de diversos contextos, incluindo as de povos indígenas, comunidades tradicionais e outros setores;

- 2.1.2. Promover a acessibilidade linguística na formulação de políticas e nos ciclos de projetos (formulação, implementação, monitoramento e avaliação) e fortalecer a governança climática e de saúde por meio de maior clareza e coerência conceitual.
- 2.2. Promover Políticas Multissetoriais com Benefícios Colaterais para a Saúde:
  - 2.2.1. Promover e implementar políticas e estratégias intersetoriais que maximizem os benefícios colaterais para a saúde e para o clima. Priorizar intervenções intersetoriais estratégicas, como mobilidade sustentável e transporte público de qualidade; cidades verdes; transformação dos sistemas alimentares pela agroecologia e regulamentação de produtos prejudiciais à saúde com alta pegada de carbono; investimento em sistemas universais de água, solo, saneamento e gestão de resíduos; e redução da exposição a produtos químicos, entre outros;
  - 2.2.2. Fortalecer a cooperação nacional e internacional para integrar uma abordagem de Saúde Única, aprimorando a colaboração em sistemas de segurança alimentar, resistência antimicrobiana, controle de doenças zoonóticas e sensíveis ao clima, e preparação e resposta a pandemias;
  - 2.2.3. Integrar a educação climática e em saúde aos currículos escolares e programas comunitários, promovendo a diversidade, a inclusão, o bem-estar psicossocial e aumentando a conscientização sobre os impactos das mudanças climáticas na saúde e na equidade em saúde desde a infância;
  - 2.2.4. Estabelecer e operacionalizar estratégias de prevenção e resposta para proteger a saúde, a nutrição, a hidratação e o bem-estar psicossocial de crianças e adolescentes em ambientes educacionais, no contexto de eventos extremos relacionados ao clima, garantindo a continuidade da aprendizagem por meio de sistemas educacionais seguros, inclusivos e resilientes ao clima;

- 2.2.5. Promover políticas e investimentos que abordem os impactos das mudanças climáticas no acesso à saúde em territórios historicamente marginalizados, fomentando a integração formal do conhecimento tradicional às políticas públicas e criando linhas de financiamento para iniciativas de adaptação baseadas na comunidade, conforme apropriado.
- 2.3. Integrar a Saúde Mental na Adaptação Climática no Setor da Saúde:
- 2.3.1. Integrar a Saúde Mental e o Apoio Psicossocial (SMAPS) às políticas nacionais de clima e saúde e fortalecer equipes multidisciplinares para auxiliar as comunidades afetadas pelas mudanças climáticas. Promover ações inter-setoriais coordenadas com liderança e responsabilidade compartilhadas, considerando abordagens baseadas na comunidade. Quando relevante, expandir as iniciativas de SMAPS fundamentadas no conhecimento tradicional e indígena para promover respostas participativas e adequadas ao contexto;
- 2.3.2. Fortalecer os sistemas de saúde mental para antecipar, absorver e responder aos estressores e desastres relacionados ao clima, garantindo a continuidade do cuidado, o acesso ininterrupto a medicamentos essenciais e a resiliência das instalações e serviços comunitários;
- 2.3.3. Promover pesquisas, sistemas de monitoramento e indicadores para rastrear os impactos na saúde mental relacionados ao clima global e nacionalmente, utilizando abordagens interseccionais e baseadas na equidade para informar políticas e orientar intervenções direcionadas, quando apropriado;
- 2.3.4. Preparar profissionais de saúde, sociais e comunitários, educadores, e socorristas com treinamento estruturado, supervisão e apoio de pares para fornecer apoio psicossocial eficaz e inclusivo em todas as fases de emergências relacionadas ao clima.
- 2.4. Promover Políticas de Adaptação para Apoiar Populações em Situações de Vulnerabilidade:
- 2.4.1. Fortalecer as capacidades multissetoriais e multiníveis para lidar com os impactos desproporcionais das mudanças climáticas em populações em situações de vulnerabilidade, particularmente aquelas que enfrentam formas interseccionais de discriminação;
- 2.4.2. Integrar os determinantes sociais da saúde em avaliações de vulnerabilidade climática-saúde e estratégias de adaptação, em coordenação com os setores relevantes, e coletar e analisar sistematicamente dados desagregados de saúde e vulnerabilidade, incluindo status social, raça, etnia e outros fatores relevantes;
- 2.4.3. Promover políticas e programas de saúde baseados em evidências que integrem abordagens sensíveis ao gênero e às necessidades de crianças e adolescentes em todos os esforços de adaptação climática e de saúde. Isso pode incluir protocolos de proteção para prevenir e responder à violência, fomentar abrigos seguros e inclusivos e manter a continuidade da saúde e dos direitos sexuais e reprodutivos (SDSR), cuidado pediátrico e psicossocial durante e após emergências relacionadas ao clima, em coordenação com os setores relevantes;
- 2.4.4. Promover a participação efetiva de populações em situação de vulnerabilidade e suas organizações representativas em mecanismos nacionais e regionais de governança climática e de saúde, incluindo comitês de monitoramento e órgãos de tomada de decisão;
- 2.4.5. Fortalecer as medidas de adaptação que salvaguardem a segurança alimentar, o acesso à água e os direitos territoriais dos povos indígenas e comunidades tradicionais, reconhecendo-os como determinantes fundamentais da saúde diante das mudanças climáticas;
- 2.4.6. Promover o acesso e a continuidade do atendimento a pessoas com deficiências (PCD) no âmbito da adaptação climática e dos esforços de resposta a emergências, incluindo o acesso a medicamentos, dispositivos de assistência e apoio aos cuidadores. Isso inclui a adaptação da infraestrutura urbana e de saúde às mudanças climáticas para promover a plena acessibilidade física, comunicacional, digital e atitudinal, bem como sistemas de alerta inclusivos e rotas de evacuação com base nos princípios do design universal<sup>4</sup>, em colaboração com PCD, quando apropriado.

2.5. Proteger e Promover a Saúde dos Trabalhadores no Contexto das Mudanças Climáticas:

2.5.1. Promover regulamentações e intervenções políticas baseadas em evidências para abordar o impacto das mudanças climáticas nos ambientes, processos e relações de trabalho, com foco nos efeitos diretos e indiretos na saúde física e mental dos trabalhadores nos setores formal e informal, em consonância com as realidades locais;

2.5.2. Promover sistemas de vigilância da saúde dos trabalhadores, incluindo exames periódicos, fiscalização transparente e a expansão de equipes de saúde e centros de vigilância locais e regionais para abranger trabalhadores formais e informais, comunidades indígenas e tradicionais;

2.5.3. Aprimorar o engajamento multissetorial e a coordenação entre entidades do setor público, atores do setor privado e organizações da sociedade civil para salvaguardar a saúde dos trabalhadores por meio de políticas de adaptação climática, em conformidade com as normas de segurança e as estruturas e estratégias de transição justa.

2.6. Fortalecer a Força de Trabalho da Saúde para Enfrentar as Mudanças Climáticas  
Desafios:

2.6.1. Oferecer capacitação técnica personalizada à força de trabalho da saúde e aos gestores da saúde para lidar com os impactos das mudanças climáticas no setor da saúde, desde manifestações graduais até eventos extremos. Desenvolver programas de treinamento acessíveis e atualizados regularmente que utilizem estudos de caso e simulações para fortalecer as capacidades da força de trabalho da saúde;

2.6.2. Integrar conteúdos relacionados ao meio ambiente e às mudanças climáticas na educação em saúde. Promover a troca de conhecimento por meio da aprendizagem entre pares e da mentoria, e estabelecer programas interculturais e interdisciplinares que incorporem o conhecimento indígena e tradicional, recursos multilíngues e desenvolvimento profissional contínuo, para fortalecer a saúde resiliente ao clima e a preparação para desastres.

2.7. Promover a resiliência da comunidade às mudanças climáticas:

2.7.1. Desenvolver e apoiar iniciativas e campanhas de educação pública sobre mudanças climáticas e adaptação à saúde em níveis local, regional e nacional, adaptadas a diversos públicos, com formatos presenciais e digitais, e sensíveis às especificidades culturais e territoriais, conforme apropriado;

2.7.2. Incentivar iniciativas e programas de clima e saúde liderados pela comunidade, especialmente projetos liderados por mulheres e jovens, para fortalecer a adaptação e os sistemas de saúde locais;

2.7.3. Apoiar estratégias de saúde comunitária, com financiamento acessível e engajamento contínuo com a atenção primária à saúde, para garantir a participação contínua no planejamento, na implementação e na avaliação do programa.

### Terceira Linha de Ação – Inovação, Produção e Saúde Digital

Objetivos: promover a pesquisa, o desenvolvimento, a aplicação e o acesso equitativo a tecnologias e abordagens inovadoras que atendam efetivamente às necessidades de saúde de diversas populações. Aprimorar a resiliência e a sustentabilidade da cadeia de suprimentos e de fabricação de produtos essenciais para a saúde, adaptando a infraestrutura, os equipamentos, os suprimentos e os serviços às mudanças climáticas, inclusive por meio da integração de soluções digitais e de inovações em saúde adaptadas ao clima.

3.1. Fortalecer a Infraestrutura e os Serviços Resilientes ao Clima:

3.1.1. Promover investimentos em inovação e tecnologia sustentáveis para garantir a operação ininterrupta dos serviços de saúde durante eventos climáticos extremos (por exemplo, secas, inundações, ondas de calor, ondas de frio, furacões, incêndios florestais, tempestades) e surtos de doenças relacionadas ao clima;

3.1.2. Garantir que as instalações de saúde estejam preparadas para eventos climáticos extremos (por exemplo, secas, inundações, ondas de calor, ondas de frio, furacões, incêndios flores-

- tais e tempestades) pela avaliação de risco das áreas e períodos de maior exposição, adotando medidas para prevenir danos à infraestrutura e garantir a continuidade e a adequação do atendimento;
- 3.1.3. Implementar soluções de eficiência energética, fontes de energia renováveis, abastecimento de água potável e saneamento, e sistemas de logística em unidades de saúde para fortalecer a resiliência operacional;
  - 3.1.4. Expandir e proporcionar acesso equitativo aos serviços de saúde por meio da telessaúde, fortalecendo a infraestrutura digital pública, a conectividade e a inclusão digital, promovendo também o atendimento adaptado ao território para comunidades remotas e carentes.
- 3.2. Avaliar e Inovar Políticas de Adaptação no Setor de Saúde:
    - 3.2.1. Realizar análises sistemáticas dos impactos de políticas públicas, programas e intervenções relacionados às mudanças climáticas e à saúde, com participação intersetorial e considerando todo o ciclo de vida das ações implementadas, utilizando estruturas de monitoramento e avaliação existentes para garantir a comparabilidade global e a responsabilização nacional, conforme apropriado;
    - 3.2.2. Fortalecer a capacidade institucional para avaliar e integrar evidências sobre riscos, vulnerabilidades e impactos das mudanças climáticas na saúde nos processos de tomada de decisão, com base em dados quantitativos e qualitativos, bem como em avaliações econômicas, incluindo custo-efetividade e retorno do investimento, e guiados pela abordagem Saúde em Todas as Políticas;
    - 3.2.3. Identificar e promover um conjunto de medidas de adaptação custo-benefício baseadas em evidências para o setor da saúde, especialmente relevantes em contextos de restrição fiscal, para orientar a priorização e o financiamento internacional em nível nacional e internacional, levando em consideração tanto a eficiência quanto a equidade;
    - 3.2.4. Promover a produção e o uso de dados em formatos abertos e interoperáveis, com salvaguardas para privacidade, integridade e segurança da informação, garantindo sua reutilização em diferentes fases da laboração e implementação políticas baseadas em evidências.
  - 3.3. Promover uma Transição Justa na Adaptação do Setor de Saúde:
    - 3.3.1. Incorporar medidas na transição energética para abordar os impactos desiguais na saúde vivenciados por populações em situação de vulnerabilidade. Quando apropriado, as políticas setoriais que apoiam uma transição justa devem integrar benefícios colaterais para a saúde, incluindo aqueles ligados ao acesso equitativo a trabalho decente, energia limpa e ambientes saudáveis, entre outros;
    - 3.3.2. Aprimorar o envolvimento da comunidade na avaliação dos potenciais impactos na saúde das populações locais decorrentes de projetos de transição energética, desenvolvendo estratégias em conjunto para garantir que as intervenções sejam culturalmente apropriadas, inclusivas e sustentáveis.
  - 3.4. Aprimorar a Resiliência das Cadeias de Suprimentos de Saúde:
    - 3.4.1. Expandir a base material e tecnológica da cadeia de suprimentos de saúde e criar condições regulatórias e financeiras para fortalecê-las e aumentar o poder de compra de suprimentos estratégicos, promovendo a produção local, regional, diversificada, confiável e sustentável;
    - 3.4.2. Avançar cadeias de suprimentos sustentáveis, priorizando infraestruturas curtas, econômicas e resilientes, e apoiando indústrias locais e regionais, promovendo pesquisas sobre fabricação sustentável, embalagens, *design* de produtos e logística, para garantir a produção equitativa e reduzir a pegada de carbono do setor de saúde;
    - 3.4.3. Integrar tecnologias digitais, sistemas de informação, serviços de saúde *online* e ferramentas de telessaúde como componentes estruturais para a continuidade do cuidado, vigilância em tempo real e gestão de riscos climáticos, promovendo a inclusão de populações remotas e vulneráveis e o acesso digital universal;
    - 3.4.4. Integrar dados climáticos na previsão da demanda e no planejamento da cadeia de suprimentos de saúde e estabelecer plataformas regionais para produtos de saúde

essenciais, a fim de fortalecer o compartilhamento de informações, fomentar a harmonização regulatória e permitir respostas rápidas e coordenadas.

### 3.5. Fortalecer os Estoques Estratégicos e o Acesso Equitativo a Produtos Essenciais de Saúde:

3.5.1. Promover a inovação no desenvolvimento e adaptação de produtos de saúde, incluindo avanços na estabilidade térmica, tecnologias de longa duração, suprimentos e equipamentos resilientes que permaneçam eficazes sem infraestrutura de conservação especializada e estratégias para reduzir as doses necessárias e prolongar a vida útil das contramedidas médicas;

3.5.2. Estabelecer centros de estocagem regionais e estrategicamente localizados, realizar exercícios de simulação em áreas de fronteira e fortalecer a cooperação e a solidariedade internacional entre os países em tempos de crise;

3.5.3. Manter e monitorar os estoques de produtos essenciais de saúde, incluindo vacinas, diagnósticos e medicamentos adaptados a sistemas, serviços e programas de saúde adaptados ao clima, com prioridade para áreas de maior vulnerabilidade;

3.5.4. Desenvolver mecanismos públicos e modelos de cuidados adaptados ao clima para promover a disponibilidade e o acesso equitativo a produtos essenciais de saúde, principalmente em áreas remotas e de difícil acesso e entre populações em situação de vulnerabilidade.

### Mecanismos de Relatoria e Coordenação

O relato, o monitoramento e o acompanhamento do Plano serão realizados por relatórios voluntários das Partes à OMS durante as próximas COPs da UNFCCC, fortalecendo, assim, a continuidade, a responsabilização e a coerência institucional nas ações climáticas e de saúde.

Esse processo se baseará nos indicadores relacionados à saúde desenvolvidos no âmbito do Programa de Trabalho Emirados Árabes Unidos-Belém, sendo as Partes incentivadas a acompanhar e relatar seu progresso em consonância com esses indicadores. Por meio de relatórios regulares e voluntários à OMS, as atualizações nacionais podem ser integradas ao

monitoramento mais amplo da adaptação climática e da saúde da organização.

Conforme mencionado anteriormente, até a COP33 (2028), todas as Partes Endossantes serão convidadas a apresentar seu progresso na implementação das ações estabelecidas no BHAP, em consonância com os indicadores da Meta Global de Adaptação (MGA) e quaisquer outros Indicadores nacionais apropriados, e pelo Balanço Global apresentar seu progresso na implementação das ações estabelecidas no BHAP, em consonância com os indicadores da MGA e quaisquer outros Indicadores nacionais apropriados e outros mecanismos relevantes da UNFCCC. Isso promoverá maior transparência, comparabilidade e alinhamento com as estruturas climáticas globais.

### Participação Social e Transparência

Realizar consultas públicas *online* para atualizações de métricas, indicadores e orientações técnicas, conforme as Partes Endossantes considerarem apropriado.

### Referências

1. International Institute for Sustainable Development - IISD. The Paris Agreement: Built to last. Disponível em: [https://www.iisd.org/articles/insight/paris-agreement-built-last?gad\\_source=1&gad\\_campaignid=22208053183&gbraid=0AAAAADQ3eTBoWwDSKV-h7BFVes0JxdP-3&gclid=CjwKCAiA24XJBhBXEiwAXEIO30o1NB4UNy8jeOnDHTITqDc3j8uloMbSnDtcuhGOx5J6pf92AVnrshoCcEQAvD\\_BwE](https://www.iisd.org/articles/insight/paris-agreement-built-last?gad_source=1&gad_campaignid=22208053183&gbraid=0AAAAADQ3eTBoWwDSKV-h7BFVes0JxdP-3&gclid=CjwKCAiA24XJBhBXEiwAXEIO30o1NB4UNy8jeOnDHTITqDc3j8uloMbSnDtcuhGOx5J6pf92AVnrshoCcEQAvD_BwE). Acessado em: novembro/2025.
2. Brasil. Ministério da Saúde/SUS. Saúde COP 30 – The Belém health action plan for the adaptation of the health sector to climate change. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/climate-change/en---belem-action-plan.pdf>. Acessado em: novembro/2025.
3. UNFCCC. Decision 2/CMA.5: Global Goal on Adaptation. 2023. Disponível em: <https://unfccc.int/documents/637073>. Acessado em: outubro/2025.
4. United Nations Framework Convention on Climate Change (UNFCCC). Decision 1/CMA.5. Outcome of the first global stocktake. FCCC/PA/CMA/2023/16/Add.1. Dubai: UNFCCC, 2023. Disponível em: [https://unfccc.int/sites/default/files/resource/1\\_CMA.5.pdf](https://unfccc.int/sites/default/files/resource/1_CMA.5.pdf). Acessado em: novembro/2025.

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

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: [alergiamunoreumato@unifesp.br](mailto:alergiamunoreumato@unifesp.br)



# Sono e imunidade: uma conexão vital para a saúde humana

*Sleep and immunity: a vital connection for human health*

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

## RESUMO

A revisão literária apresentada aborda a relação entre sono, imunidade e doenças alérgicas, enfatizando os impactos da privação de sono em diferentes faixas etárias e suas implicações clínicas. A pesquisa incluiu artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, e metanálises publicadas entre 2005 e 2024, encontrados em bases como PubMed, SciELO, Bireme e Google Scholar. Os critérios de inclusão englobaram estudos sobre os efeitos do sono no sistema imunológico e nas doenças alérgicas. Essa revisão foi feita dada a atualidade e importância do tema. Os resultados indicam que a privação crônica de sono afeta negativamente a imunidade, aumentando marcadores pró-inflamatórios, como proteína C-reativa e interleucina-6, e prejudicando a resposta imunológica. Estudos destacam que ciclos circadianos regulam funções imunológicas, sendo que a imunidade inata predomina durante o dia, enquanto a adaptativa é mais ativa à noite. Dormir menos de sete horas por noite tem sido associado a uma série de problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias, cognitivas, gastrointestinais, imunológicas, dermatológicas, musculoesqueléticas, obesidade, doenças renais, distúrbios reprodutivos e aumento do estresse. A dermatite atópica, rinite alérgica e asma afetam a qualidade do sono, com interrupções relacionadas à gravidade das doenças. Conclui-se que o sono desempenha um papel essencial na regulação imunológica, evidenciando a necessidade de intervenções clínicas que valorizem a qualidade do sono e o alinhamento dos ritmos circadianos, com o objetivo de promover uma saúde imunológica equilibrada e minimizar o risco de doenças crônicas.

**Descritores:** Sono, imunidade, saúde.

## Introdução

O sono é amplamente reconhecido como uma necessidade fisiológica essencial para a sobrevivência, e uma vasta quantidade de evidências científicas des-

## ABSTRACT

This literature review examines the relationship between sleep, immunity, and allergic diseases, emphasizing the impacts of sleep deprivation across different age groups and its clinical implications. The search included original articles, narrative and systematic reviews, and meta-analyses published between 2005 and 2024, retrieved from databases such as PubMed, SciELO, Bireme, and Google Scholar. Inclusion criteria comprised studies addressing the effects of sleep on the immune system and allergic diseases. This review was conducted in light of the timeliness and relevance of the topic. The findings indicate that chronic sleep deprivation negatively affects immunity by increasing pro-inflammatory markers, such as C-reactive protein and interleukin-6, and impairing immune responses. Studies highlight that circadian cycles regulate immune functions, with innate immunity predominating during daytime and adaptive immunity being more active at night. Sleeping fewer than 7 hours per night has been associated with a range of health problems, including cardiovascular, respiratory, cognitive, gastrointestinal, immunological, dermatological, and musculoskeletal disorders, as well as obesity, kidney disease, reproductive disorders, and increased stress. Atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma affect sleep quality, with sleep disruption correlating with disease severity. In conclusion, sleep plays a crucial role in immune regulation, underscoring the need for clinical interventions that prioritize sleep quality and circadian rhythm alignment to promote balanced immune health and reduce the risk of chronic diseases.

**Keywords:** Sleep, immunity, health.

taca sua importância para a saúde geral. Nos últimos anos, pesquisas experimentais sobre a restrição de sono têm se concentrado em uma questão central:

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

Submetido em: 28/01/2025, aceito em: 22/04/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):269-78.

quanto sono é necessário para que os indivíduos preservem sua saúde? A restrição crônica de sono, frequentemente causada por condições médicas, como alergias, distúrbios do sono, demandas profissionais, responsabilidades sociais e domésticas, e padrões de estilo de vida, tornou-se uma preocupação crescente. Nas sociedades modernas, observa-se uma tendência alarmante de redução na duração do sono, com muitos indivíduos dormindo abaixo dos intervalos recomendados para uma saúde ideal. Estudos epidemiológicos e laboratoriais têm demonstrado os efeitos prejudiciais da privação de sono em diversos aspectos da saúde, e várias revisões sistemáticas demonstraram que a curta duração do sono está associada a importantes desfechos de saúde, incluindo não apenas mortalidade, mas também hipertensão, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, *diabetes mellitus* e obesidade<sup>1</sup>.

O sono e a imunidade estão interligados de forma bidirecional. A ativação do sistema imunológico altera o sono, e o sono, por sua vez, influencia as respostas inata e adaptativa do sistema de defesa do corpo. A estimulação do sistema imunológico por desafios microbianos desencadeia uma resposta inflamatória, que, dependendo de sua magnitude e duração, pode induzir um aumento na duração e intensidade do sono, mas também pode causar uma interrupção do sono. A melhoria do sono durante uma infecção é considerada um mecanismo de *feedback* para o sistema imunológico, promovendo a defesa do hospedeiro. De fato, o sono afeta diversos parâmetros imunológicos, está associado a um risco reduzido de infecção e pode melhorar os resultados das infecções. A indução de uma constelação hormonal que apoia as funções imunológicas é um mecanismo provável por trás dos efeitos do sono no fortalecimento da imunidade. Na ausência de um desafio infeccioso, o sono parece promover a homeostase inflamatória por meio de efeitos sobre vários mediadores inflamatórios, como as citocinas. Essa hipótese é respaldada por evidências de que a deficiência prolongada de sono (como a duração curta do sono ou distúrbios do sono) pode levar a uma inflamação crônica de baixo grau e sistêmica<sup>2</sup>.

Embora a noção de que o sono desempenha um papel essencial nas funções imunológicas exista há muito tempo, a investigação sistemática das interações entre o sono e o sistema imunológico é uma área de pesquisa relativamente recente. Consequentemente, muitas questões ainda permanecem em aberto, exigindo estudos futuros para um

entendimento mais aprofundado. Os mecanismos que regem essa complexa interação ainda não são totalmente compreendidos, e é provável que múltiplos fatores atuem em conjunto para mediar a influência do sono sobre o sistema imunológico e vice-versa. É fundamental destacar que, até o momento, há uma escassez de estudos em humanos que relacionem as alterações induzidas pelo sono em diversos parâmetros imunológicos, como a quantidade de células imunes, ao risco e desfecho de infecções. Além disso, a participação causal das mudanças imunológicas associadas ao sono no desenvolvimento ou na progressão de doenças inflamatórias crônicas e infecciosas ainda requer investigação adicional. No contexto clínico, é crucial aproveitar a oportunidade para monitorar o sono em cenários de ativação imunológica aguda e crônica, bem como avaliar os efeitos de tratamentos imunomoduladores específicos. Essas abordagens podem contribuir para uma compreensão mais abrangente da relação entre sono e imunidade, permitindo o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para mitigar os impactos da privação do sono sobre a saúde imunológica<sup>2</sup>.

Charles Dickens (1812-1870), um dos mais renomados escritores da literatura inglesa, expressou em seu romance *Barnaby Rudge* (1841) o seguinte conceito sobre o sono: “*Sleep, heaven’s gift to all its creatures*”<sup>3</sup>. Isso nos leva a questionar: por que temos desperdiçado tanto esse presente dos céus?

O objetivo deste artigo é revisar a relação entre sono, imunidade e doenças alérgicas, além de abordar as comorbidades associadas à privação de sono.

## Métodos

Esta revisão de literatura teve como objetivo explorar a relação entre o sono, o sistema imunológico, as alergias e as doenças associadas à privação do sono. A busca por artigos científicos foi conduzida em inglês nas bases de dados PubMed, SciELO, BIREME e Google Scholar.

Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas, revisões sistemáticas e metanálises, com o intuito de fornecer uma análise abrangente e atualizada sobre o tema. A estratégia de busca utilizou combinações dos seguintes descritores e termos livres: *sleep and immunity, sleep and sleep deprivation, sleep and inflammation, sleep deprivation and immunity, sleep and immune response, sleep and allergies, sleep disorders and allergic diseases*.

Os critérios de inclusão englobaram estudos que abordassem diretamente a associação entre sono e os temas imunidade, inflamação ou doenças alérgicas, conforme os termos de busca utilizados. Não foram aplicados critérios de exclusão específicos, buscando-se ampliar o escopo da revisão para capturar a diversidade de abordagens disponíveis na literatura científica.

## Resultados

Schoenborn e Adams observaram que, ao longo do tempo, houve uma redução significativa na duração do sono. No início do século XX, os adultos dormiam, em média, cerca de nove horas por noite. Nos anos 1980, essa média caiu para sete horas, e, em 2010, aproximadamente 30% dos adultos relataram dormir menos de sete horas por noite<sup>4</sup>. Atualmente, a privação de sono é amplamente reconhecida como um problema de saúde pública e estima-se que a prevalência varie entre 9% e 24%, sendo essa condição uma das principais causas de consultas em clínicas especializadas no sono<sup>5,6</sup>.

O National Institutes of Health (NIH), principal agência de pesquisa em saúde dos Estados Unidos, recomenda que, em média, pré-escolares necessitem de 10 a 12 horas de sono por dia, crianças em idade escolar e adolescentes precisem de 9 horas, enquanto adultos devem dormir entre 7 e 8 horas diariamente<sup>7</sup>.

Com a crescente disseminação do uso de telas entre crianças, diversos estudos têm investigado o impacto desse comportamento no sono infantil, o que nos alerta para a necessidade de orientação aos pais de nossos pacientes. Um exemplo disso é o estudo de Qiu-Ye Lan et al., que analisou 2.903 crianças pré-escolares para investigar a relação entre tempo de tela, uso de dispositivos eletrônicos e a duração do sono. Os resultados revelaram que 40% das crianças não atingiam a duração de sono recomendada para a faixa etária e que o uso de dispositivos eletrônicos portáteis estava associado à redução da duração do sono, com uma diminuição de 11 minutos por hora de uso em meninos e 6 minutos em meninas<sup>8</sup>.

## Definição, importância e fases do sono

O sono é um estado fisiológico ativo e essencial para a vida, caracterizado por uma inconsciência reversível, no qual o cérebro se torna menos responsivo a estímulos externos. Ocupando cerca de um terço da existência humana, o sono desempenha um papel

fundamental na manutenção da saúde física, mental e emocional. Durante o sono, o corpo passa por uma série de alterações fundamentais para o funcionamento biológico e fisiológico, como a regulação da pressão arterial, frequência cardíaca, secreção hormonal, funções imunológicas, reparo celular, controle da temperatura corporal e restauração da memória e das capacidades cognitivas<sup>9</sup>.

A necessidade e os padrões de sono são influenciados por uma interação complexa de fatores, incluindo idade, estágio de desenvolvimento, predisposições genéticas, comportamentos individuais e aspectos ambientais e sociais<sup>9</sup>.

Nos seres humanos, o sono é tradicionalmente dividido em duas fases principais: o sono de Movimento Rápido dos Olhos (REM, do inglês *Rapid Eye Movement*) e o sono não-REM. O sono não-REM é subdividido em quatro estágios: estágios 1 e 2, e estágios 3 e 4, estes últimos conhecidos coletivamente como sono delta. Durante a noite, o sono segue ciclos alternados entre as fases não-REM e REM, com duração aproximada de 90 minutos por ciclo. Na primeira metade da noite, há predominância do sono delta, enquanto a segunda metade apresenta maior ocorrência de episódios REM. Cada fase desempenha funções específicas. Por exemplo, o hormônio do crescimento é liberado predominantemente durante o sono delta, enquanto a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é reduzida. Essas oscilações cíclicas e eventos fisiológicos associados são essenciais para a manutenção da homeostase corporal<sup>9</sup>.

O sono também é fundamental para o equilíbrio imunológico. Segundo Irwin MR<sup>10</sup>, ele contribui para a modulação da inflamação e a resposta imune adaptativa. A privação ou má qualidade do sono pode levar a disfunções imunológicas que aumentam o risco de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, Grandner MA et al.<sup>11</sup> destacam que a insuficiência de sono está associada a comportamentos de risco, como escolhas alimentares inadequadas e menor adesão a práticas saudáveis, intensificando os impactos negativos na saúde geral.

No contexto cognitivo e emocional, Walker MP enfatiza que o sono promove a consolidação da memória, a regulação emocional e o processamento de informações, sendo crucial para a aprendizagem e o bem-estar psicológico. A interrupção do sono pode resultar em déficits cognitivos significativos e maior suscetibilidade a transtornos de humor, como ansiedade e depressão<sup>12</sup>.

O sono, portanto, vai muito além de um período de descanso; ele é um estado ativo de recuperação fisiológica e neurológica que sustenta o equilíbrio do corpo e da mente. Compreender sua importância e adotar hábitos saudáveis relacionados ao sono são estratégias fundamentais para promover qualidade de vida e prevenir doenças, consolidando o sono como um dos pilares essenciais da saúde humana<sup>9</sup>.

### **Privação do sono e comorbidades relacionadas**

A privação crônica de sono é um problema complexo, influenciado por diversos fatores médicos e comportamentais que afetam tanto a qualidade quanto a duração do sono. Além de condições como apneia obstrutiva do sono e insônia, aspectos da sociedade moderna, como jornadas de trabalho intensas, o uso excessivo de *smartphones* e hábitos alimentares inadequados, desempenham um papel importante nesse quadro. A privação de sono pode ser classificada como *aguda*, quando ocorre uma redução temporária no tempo de sono, geralmente por um ou dois dias, com extensão do tempo acordado para além das 16 a 18 horas habituais, ou *crônica*, caracterizada por sonolência excessiva durante o dia, resultante de uma rotina de sono insuficiente por pelo menos três meses<sup>13</sup>.

Dormir menos de sete horas por noite tem sido associado a uma série de problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias, cognitivas, gastrointestinais, imunológicas, dermatológicas, musculoesqueléticas, obesidade, doenças renais, distúrbios reprodutivos e aumento do estresse<sup>14</sup>.

Itani O et al. realizaram a primeira revisão sistemática que investigou a associação entre a curta duração do sono e múltiplos desfechos importantes de saúde. O diferencial do estudo foi o uso de uma metodologia padronizada para metanálises, incluindo análises de dose-resposta por meio de metarregressão. Os autores revelaram que indivíduos com sono curto provavelmente apresentam maior mortalidade em comparação com aqueles com sono normal, com um risco relativo (RR) de cerca de 1,12 – ou seja, um aumento absoluto de aproximadamente 12%. Para outros desfechos, os indivíduos com sono curto apresentaram um aumento absoluto estimado de 37% para *diabetes mellitus*, 17% para hipertensão, 16% para doenças cardiovasculares, 26% para doença arterial coronariana e 38% para obesidade. Em relação à depressão e dislipidemia, não há evidências suficientes provenientes de metanálises para concluir

se o sono curto está associado a um aumento na incidência desses desfechos. Os resultados encontrados pelos autores foram semelhantes aos de revisões sistemáticas anteriores, como um RR de 1,12 para mortalidade e de 1,23 para hipertensão. As análises de subgrupos no estudo também mostraram que a definição de sono curto como duração inferior a seis horas foi associada a um aumento significativo na mortalidade, diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade. Na metarregressão, uma definição de duração de sono mais curta foi linearmente associada a um aumento na mortalidade. Uma associação significativa na tendência oposta foi observada no desfecho de obesidade, e nenhuma associação linear significativa foi encontrada para os outros desfechos. No entanto, não foi possível concluir se a associação existia ou não devido ao pequeno número de estudos incluídos em cada desfecho. Embora o estudo tenha confirmado que a curta duração do sono está associada a um aumento nos desfechos importantes de saúde, os autores enfatizaram que os mecanismos não parecem ser diretos. Estudos anteriores citados na revisão mostraram que a privação de sono reduz o gasto energético em homens saudáveis, induz um estado de resistência à insulina em adipócitos humanos e resulta em secreção inadequada de insulina pancreática e aumento das concentrações de glicose plasmática após uma refeição. Assim, a restrição crônica de sono pode levar a desfechos relacionados a sistemas metabólicos. Além disso, a curta duração do sono tem sido associada a um aumento de grelina e diminuição de leptina, o que tende a aumentar o apetite, possivelmente explicando o aumento na obesidade e no *diabetes mellitus*. Alterações nesses hormônios, hiperatividade do sistema nervoso simpático e mudanças no ritmo circadiano também podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de hipertensão. Doenças cardiovasculares podem ser causadas por combinações complexas dessas anormalidades metabólicas e circulatórias. Embora essas doenças endócrinas e cardiovasculares tenham sido ajustadas nos modelos estatísticos na maioria dos estudos que investigaram a mortalidade, essas doenças podem ter ocorrido ou piorado ao longo do tempo nos participantes, contribuindo para mortes subsequentes. Apesar de os achados parecerem convincentes, os autores alertaram para a necessidade de cautela ao considerar as implicações dos resultados na comunidade. Primeiro, embora o sono curto esteja associado a aumento de mortalidade e outros desfechos de saúde, não há evidências

rigorosas de que aumentar a duração do sono reduza a frequência desses desfechos. Relataram que não pretendem recomendar o uso de hipnóticos para pessoas que dormem menos de seis horas por noite e que, no que diz respeito à psicoeducação, psicoterapia e intervenções psicossociais, muitos estudos focaram na insônia e na eficácia dessas intervenções para a qualidade do sono, como relatado em revisões sistemáticas recentes. Pelo que observaram, não há evidências para recomendar essas intervenções à comunidade com o objetivo de diminuir a frequência de mortalidade e outros desfechos de saúde<sup>1</sup>.

Estudos populacionais revelam uma crescente prevalência de indivíduos que dormem menos de seis horas por noite, um problema que afeta não apenas adultos, mas também crianças e adolescentes. Um exemplo notável é o estudo conduzido por Kocevskaja D et al.<sup>15</sup>, que avaliou 1.081.734 pessoas e identificou que um quarto dos adultos e metade dos adolescentes dormem menos do que o tempo recomendado para uma saúde adequada.

### **Sono e imunidade**

As interações entre o sono e o sistema imunológico podem ser observadas na vida cotidiana. O tempo de sono aumenta para melhorar a taxa de recuperação sempre que um indivíduo está infectado ou contrai um vírus. Um sono adequado é fundamental para fortalecer a imunidade e a saúde de uma pessoa. As necessidades diárias do corpo são moduladas pela percepção do tempo, um aspecto essencial para o funcionamento dos mecanismos corporais. Para atender a essas necessidades, diversos ciclos regulam hormônios (como no sistema neuroendócrino), temperatura e o ciclo sono-vigília, como observado no ritmo circadiano. Quando esses ciclos biológicos são interrompidos, podem surgir problemas de saúde. A interrupção do ciclo sono-vigília, por exemplo, é um fator de risco potencial para doenças metabólicas, como diabetes, câncer e anomalias cardiovasculares<sup>16</sup>.

Durante o sono, há ativação funcional de regiões específicas do cérebro, resultante da retirada dos estímulos aferentes. O sono, portanto, não é um processo simples; ele modula a consolidação da memória, o humor, a concentração e a temperatura, além de influenciar a resposta imunológica. Assim, a falta de sono afeta a imunidade, aumentando a probabilidade de contrair doenças. Estudos de campo indicam mudanças nos padrões de sono devido à ativação crônica do sistema imunológico<sup>2</sup>.

Nos processos imunológicos, a manutenção dos padrões do ciclo de sono e o ritmo circadiano desempenham um papel fundamental. O ritmo circadiano é essencial para a comunicação bidirecional estabelecida entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central por meio de sinais compartilhados (como neurotransmissores, hormônios e citocinas) e pelo sistema nervoso autônomo por intervenções diretas. Muitas funções imunológicas trabalham em conjunto com o ritmo circadiano de 24 horas e o sono, evidenciando a relação entre o ciclo de sono-vigília e o sistema imunológico. As células efetoras do sistema imunológico inato, como as células NK citotóxicas e os linfócitos T citotóxicos efetores, são mais ativas durante o período de vigília do ritmo circadiano, permitindo uma resposta imediata a patógenos ou qualquer outra forma de antígeno. Isso também favorece a reparação mais rápida do tecido danificado durante o ciclo de vigília. A imunidade adaptativa, por sua vez, é geralmente mais ativa durante a noite, quando as células menos diferenciadas, como as células T naíve e as células T de memória, atingem seu pico de atividade. Durante o sono noturno, especialmente na fase de sono de ondas lentas, a ação anti-inflamatória do cortisol e das catecolaminas é minimizada. Em contraste, o sono noturno promove a liberação de hormônio de crescimento (GH) e prolactina. O ambiente endócrino durante o início do sono favorece a produção aumentada de IL-12 e potencializa a interação entre células apresentadoras de antígeno e células T. O equilíbrio das citocinas se desloca para as citocinas Th1, com aumento da proliferação de células Th1. Esse ambiente também facilita a migração de células T naíve para os linfonodos. Assim, o ambiente endócrino apoia respostas imunológicas de memória de longa duração durante as fases iniciais do sono, favorecendo a formação de memórias imunológicas duradouras. A privação crônica de sono leva ao estresse, promovendo a liberação de substâncias pró-inflamatórias inespecíficas persistentes, o que resulta em uma inflamação crônica de baixo grau, comprometendo a função imunológica e prejudicando a saúde. Embora a relação exata entre a ativação da imunidade adaptativa e inata com o ritmo circadiano ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que a imunidade inata é mais ativa durante o dia, enquanto a imunidade adaptativa predomina à noite. A compreensão do mecanismo exato de interação entre o sistema imunológico, o sistema endócrino e o sistema nervoso central é fundamental para

o desenvolvimento de terapias mais eficazes, que levem em consideração o ritmo circadiano<sup>1</sup>.

A privação de sono tem sido associada ao aumento tanto de marcadores pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios. Marcadores inflamatórios elevados, como a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6), têm sido observados em distúrbios do sono e na privação de sono. A diminuição dos níveis de neutrófilos maduros, observada na privação de sono, sugere a necessidade de investigar a relação entre a privação de sono e a suscetibilidade a infecções. A privação de sono tem sido associada à indução de inflamação celular em adultos jovens, enquanto, em adultos mais velhos, resulta na redução do receptor tipo toll 4, o que contribui para o desenvolvimento de doenças infecciosas. Além disso, o aumento da interação de anticorpos autoimunes tem sido relacionado ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Em modelos animais, foi observado que camundongos privados de sono por períodos prolongados continuaram a apresentar sinais de neuroinflamação, apoptose e ativação microglial, mesmo três meses após a recuperação. Há uma quantidade substancial de evidências na literatura documentando os efeitos da privação crônica de sono nas células inflamatórias, mas os efeitos do sono fragmentado na inflamação aguda ainda são limitados<sup>14</sup>. Dumaine JE et al. investigaram os efeitos de durações variadas de sono intermitente ou fragmentado nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), anti-inflamatórias (TGF- $\beta$ 1) e de corticosterona em camundongos. O estudo concluiu que a fragmentação do sono por 24 horas causou um aumento significativo nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e hormônios do estresse na periferia. Ironicamente, o estudo também relatou que a fragmentação do sono induziu a produção de citocinas anti-inflamatórias no cérebro<sup>17</sup>.

A descoberta do peptídeo muramila, um componente bacteriano que ativa o sistema imunológico e regula o sono, estabeleceu uma conexão direta entre imunidade e sono. Outros fatores, como citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), prostaglandinas e lipopolissacarídeos, influenciam o sono, especialmente o sono não-REM. Doses moderadas dessas substâncias aumentam o sono não-REM, enquanto doses altas o inibem. Citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10 e IL-13, reduzem o sono não-REM. Essas substâncias sinalizam ao cérebro por vias humorais, neurais e celulares, interagindo com neurotransmissores, neuropeptídeos, melatonina e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. No

sistema nervoso central, citocinas regulam funções como neurogênese, plasticidade e comportamentos complexos, incluindo sono e memória. O sono também é uma resposta adaptativa que favorece a recuperação durante infecções e inflamações, otimizando a alocação de energia para o sistema imunológico<sup>13</sup>.

Na Tabela 1 temos um resumo com importantes descobertas entre sono, privação do sono e imunidade. Na Tabela 2 são apresentados os efeitos do sono sobre diversos parâmetros imunológicos. A coluna da esquerda mostra os efeitos agudos do sono, definidos como o impacto de uma noite de sono adequada (em duração e qualidade) em comparação com uma noite de privação total ou parcial de sono. Essa abordagem busca compreender o papel ativo do sono na regulação do sistema imune. Já a coluna da direita mostra os efeitos da perda prolongada de sono, ou seja, os impactos de várias noites consecutivas de privação total ou parcial de sono, o que permite avaliar as consequências acumuladas da restrição de sono sobre parâmetros imunológicos. A Tabela oferece uma visão geral ampla dos achados de diferentes estudos, indicando também com que frequência cada resultado foi replicado. Para isso, utiliza-se um sistema visual de ícones que representa o número de estudos que sustentam cada achado. É importante destacar que os estudos incluídos na revisão apresentam metodologias variadas, o que não é refletido na simplicidade da representação gráfica. A maioria das amostras foi coletada durante o dia (após uma noite de sono normal ou de privação), e não durante a noite, o que pode gerar resultados aparentemente contraditórios entre parâmetros medidos em diferentes momentos. Por isso, alguns achados devem ser interpretados com cautela.

### **Sono e doenças alérgicas**

A redução na duração ou na qualidade do sono está ligada a uma produção reduzida de anticorpos e ao aumento da geração de citocinas inflamatórias, e isso tem implicações na fisiopatologia de doenças alérgicas, como dermatite atópica (DA), rinite alérgica (RA) e asma<sup>2,18-21</sup>.

Uma correlação entre o sono e as doenças alérgicas foi observada em diversos estudos epidemiológicos. Resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) – programa de estudos realizado nos Estados Unidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mais espe-

**Tabela 1**

Resumo de importantes achados entre sono, privação de sono e imunidade

- O sono é essencial para a saúde imunológica, com sua duração e qualidade adequadas melhorando os desfechos de infecção e reduzindo o risco de doenças infecciosas.
- A deficiência crônica de sono perturba a homeostase imunológica, aumentando o risco de doenças com desregulação imunológica, como doenças cardiovasculares, metabólicas, autoimunes e neurodegenerativas.
- A manutenção do sono e do ritmo circadiano é crucial para a comunicação bidirecional entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central, mediada por neurotransmissores, hormônios, citocinas e o sistema nervoso autônomo.
- Durante o ritmo circadiano, as células efetoras do sistema imunológico inato, como células NK e linfócitos T citotóxicos, são mais ativas na vigília, favorecendo respostas rápidas a patógenos e reparação de tecidos danificados.
- A imunidade adaptativa é mais ativa à noite, com células T naïve e de memória atingindo seu pico de atividade.
- No início do sono, o ambiente endócrino favorece a produção de IL-12 e a interação entre células apresentadoras de antígenos e células T, aumentando a proliferação de células Th1 e facilitando a migração de células T naïve para os linfonodos, promovendo memória imunológica.
- A privação crônica de sono provoca estresse e liberação de substâncias pró-inflamatórias, resultando em inflamação crônica de baixo grau e comprometendo a função imunológica.
- Marcadores inflamatórios como PCR e IL-6 são elevados em distúrbios e privação de sono.
- A privação de sono induz inflamação celular em adultos jovens e, em idosos, reduz o receptor tipo toll 4, favorecendo o desenvolvimento de doenças infecciosas.
- Citocinas como IL-1 e TNF- $\alpha$  influenciam o sono não-REM, sendo que doses moderadas aumentam o sono, enquanto altas doses o inibem. Citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13 reduzem o sono não-REM.

Adaptada de Besedovsky L et al.<sup>2</sup>.

cificamente pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS) – mostraram que o sono prejudicado devido à apneia obstrutiva do sono estava associado a maiores chances de febre do feno e eczema, enquanto uma duração de sono de 6 horas ou menos estava correlacionada a maiores chances de sensibilização alérgica<sup>22</sup>.

Estudos focados especificamente no sono e nos desfechos relacionados à DA consistentemente encontraram uma associação significativa entre a DA e a qualidade do sono, mas não com a duração do sono<sup>23-25</sup>. Curiosamente, embora o aumento da gravidade da DA também estivesse significativamente associado a mais interrupções do sono, houve uma maior probabilidade de distúrbios do sono entre aqueles com DA leve ou inativa<sup>23</sup>. Além disso, as interrupções do sono em indivíduos com DA em

remissão não foram acompanhadas por episódios de coceira noturna<sup>26</sup>.

Investigações sobre RA e sono mostraram que o aumento da resistência das vias aéreas superiores e a descarga nasal, ambos sintomas característicos da RA, causaram microdespertares durante o sono<sup>27</sup>. Ademais, o aumento da resistência das vias aéreas superiores associado à RA foi acompanhado por apneia obstrutiva do sono e distúrbios respiratórios relacionados ao sono, que também impactaram negativamente a qualidade do sono<sup>28,29</sup>. Por outro lado, uma revisão sistemática recente encontrou que a duração do sono não estava significativamente associada à RA, enquanto os escores de qualidade do sono, distúrbios do sono e latência do sono eram mais altos entre pacientes com RA; a eficiência do sono, entretanto, estava reduzida nesses pacientes<sup>30</sup>.

Padrões de sono inadequados foram encontrados como fatores de risco para asma<sup>31</sup>. Embora a asma tenha sido associada à baixa qualidade do sono, isso provavelmente resulta de sintomas de asma que afetam o sono ou de RA comórbida, causando distúrbios do sono relacionados à RA em asmáticos<sup>32,33</sup>.

Apesar das evidências sugerindo que o sono influencia o risco de doenças alérgicas, o consenso de que as doenças alérgicas podem perturbar o sono e de que os distúrbios do sono podem ser usados como indicadores de gravidade das doenças alérgicas introduz um elemento de confusão na direção dessa

**Tabela 2**

Efeitos do sono em alguns parâmetros imunológicos. O número de ícones representa o número de estudos que apoiam a respectiva descoberta (3 ícones = 3 estudos; 2 ícones = 2-3 estudos; 1 ícone = 1 estudo)

Parâmetro imunológico	Efeito agudo do sono	Efeito da perda de sono prolongada
<b>Número de leucócitos no sangue</b>		
Glóbulos brancos	↓↓↓ = = =	↑↑↑ =
Linfócitos	↓↓ = = ↑ (à noite após sono normal)	↑ = = =
Monócitos	↓↓↓ = = = ↑ (4 dias após privação de sono parcial)	↑↑↑ = =
Células T, células T CD4, células T CD8	↓↓↓ = = = ↑↑ (principalmente à noite, após o sono)	= = =
Células B	↓ = = =	↑ = = =
Células NK	↓↓↓ = = ↑↑↑	↑↓
Neutrófilos	↓↓↓ = = = ↑	↑↑↑ =
Basófilos e eosinófilos	= = =	= =
<b>Citocinas e receptores de citocinas</b>		
IL-6 (níveis plasma/salina)	↓↓ = = = ↑↑	↑↑↑ = = =
TNF (nível no plasma)	↓↓ = = = ↑ (durante o dia, após sono normal)	↑↑↑ = = =
IL-1 (nível no plasma)	↓↓ =	= = ↑↑
IL-2 (nível no plasma)	=	= =
IL-12 (produção intracelular)	↑↑↑	
IL-4, IL-10 (nível no plasma)	=	= = =
<b>Anticorpos, complemento e outros parâmetros imunológicos</b>		
Níveis totais de anticorpos IgG, IgM ou IgA	↓↓ = = ↑	↓ = = = ↑↑
Complemento	↓ = = ↑	= = ↑
Moléculas de adesão	↓↓ = =	
Expressão gênica inflamatória		↑↑
Atividade e proliferação de células imunológicas		
<b>Atividade e proliferação de células imunológicas</b>		
Atividade de células NK	= ↑↑	↑ = ↓
Proliferação de linfócitos	= = ↑↑	↑ = = ↓
Função dos neutrófilos	↓ = = ↑	= =
Função de células T reguladoras naturais (nTreg)	↑	

Adaptada de Besedovsky L et al.<sup>2</sup>.

(↑) aumento, (↓) diminuição, (=) sem alteração.

relação<sup>34</sup>. De fato, a maior prevalência e gravidade dos distúrbios do sono foram associadas ao aumento da gravidade da DA, conforme determinado pelo *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD)<sup>35</sup>. Na RA, a *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) define RA moderada-grave como aquela que impacta negativamente qualquer aspecto da qualidade de vida, incluindo distúrbios do sono<sup>36</sup>. Além disso, evidências revisadas sistematicamente indicam que a RA está associada à diminuição da duração e da qualidade do sono, a distúrbios relacionados ao sono e a uma disfunção diurna resultante do comprometimento do sono<sup>30</sup>. Por fim, os despertares noturnos devido à asma são essenciais para avaliar a gravidade, o controle e a remissão da doença<sup>37-41</sup>.

## Conclusão

O sono desempenha um papel essencial na manutenção da função imunológica, e sua privação está associada a um aumento significativo no risco de doenças crônicas. As evidências científicas sugerem que o sono inadequado altera a resposta imunológica, promovendo inflamação crônica e comprometendo a defesa do organismo. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e a identificação de biomarcadores específicos são essenciais para o desenvolvimento de intervenções preventivas eficazes. Assim, promover a saúde do sono, em conjunto com hábitos saudáveis, é fundamental não apenas para otimizar a resposta imunológica, mas também para prevenir os efeitos adversos da privação de sono. Essas estratégias podem contribuir substancialmente para a melhoria da saúde pública e individual, proporcionando uma base sólida para a prevenção de doenças e a promoção do bem-estar geral.

## Referências

- Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* 2017;32:246-56.
- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-80.
- Dickens C. Barnaby Rudge. London: Chapman and Hall; 1841.
- Schoenborn CA, Adams PE. Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. *Vital Health Stat 10.* 2010 Mar;(245):1-132.
- Kolla BP, He JP, Mansukhani MP, Frye MA, Merikangas K. Excessive sleepiness and associated symptoms in the U.S. adult population: prevalence, correlates, and comorbidity. *Sleep Health.* 2020 Feb;6(1):79-87. doi: 10.1016/j.sleh.2019.09.004.
- Ng TP, Tan WC. Prevalence and determinants of excessive daytime sleepiness in an Asian multi-ethnic population. *Sleep Med.* 2005;6:523-9.
- Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK; Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012 Jun 1;35(6):727-34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Lan QY, Chan KC, Yu KN, Chan NY, Wing YK, Li AM, et al. Sleep duration in preschool children and impact of screen time. *Sleep Med.* 2020;76:48-54.
- Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S33-8.
- Irwin MR. Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual Review of Psychology.* 2015;66(1):143-72.
- Grandner MA, Drummond SPA. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Medicine Reviews.* 2007 Oct;11(5):341-60.
- Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Mar;1156:168-97. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x.
- Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol.* 2021 Nov 18;4(1):1304. doi: 10.1038/s42003-021-02825-4.
- Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases – a review. *Sleep Med.* 2021;77:192-204. doi 10.1016/j.sleep.2020.07.048.
- Kocevska D, Lysen TS, Dotinga A, Koopman-Verhoeff ME, Luijk MP, Antypa N, et al. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav.* 2021;5(1):113-22. doi 10.1038/s41562-020-00965-x.
- Farhud D, Aryan Z. Circadian rhythm, lifestyle and health: a narrative review. *Iran J Public Health.* 2018;47(8):1068-76.
- Dumaine JE, Ashley NT. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(12):R1062-9.
- Singh KK, Ghosh S, Bholia A, Verma P, Amist AD, Sharma H, et al. Sleep and immune system crosstalk: implications for inflammatory homeostasis and disease pathogenesis. *Ann Neurosci.* 2024;31:1-11.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;77:59-69.
- Paganelli R, Petrarca C, Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin Mol Allergy.* 2018;16(1):1.
- Nakao A. Circadian regulation of the biology of allergic disease: clock disruption can promote allergy. *Front Immunol.* 2020;11:1237.
- Xi Y, Deng YQ, Chen SM, Kong YG, Xu Y, Li F, et al. Allergy-related outcomes and sleep-related disorders in adults: a cross-sectional study based on NHANES 2005-2006. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):27.
- Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, Boor P, Sheldon S, Zee P, et al. Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):336-41.
- Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of atopic dermatitis with sleep quality in children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):e190025.
- Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Simpson C, Lushington K. Sleep and neurocognitive functioning in children with eczema. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(2):265-72.
- Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(3):249-53.

27. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with “microarousals” in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 1981;92(5-6):529-33.
28. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):625-8.
29. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):757-62.
30. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228533.
31. Xiang B, Hu M, Yu H, Zhang Y, Wang Q, Xue F. Highlighting the importance of healthy sleep patterns in the risk of adult asthma under the combined effects of genetic susceptibility: a large-scale prospective cohort study of 455,405 participants. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001535.
32. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 2005;99(5):529-34.
33. Cukic V, Lovre V, Dragisic D. Sleep disorders in patients with bronchial asthma. *Mater Sociomed.* 2011;23(4):235-7.
34. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1275-8.
35. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep disturbances and atopic dermatitis: relationships, methods for assessment, and therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1488-500.
36. Bousquet J, Khailaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160.
37. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32(3):545-54.
38. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99.
39. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):757-65.
40. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022. Disponível em: <https://ginasthma.org/>.
41. Ambrose Y, Lim JJ, Ng JY, Ying Y, Sio YY, Chew FT. Sleep and allergic diseases among young Chinese adults from the Singapore/Malaysia Cross-Sectional Genetic Epidemiology Study cohort. *J Physiol Anthropol.* 2024;43(1):1-10.

---

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

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

# Efficacy and safety of IL-6 inhibitors for polymyalgia rheumatica: a meta-analysis of randomized controlled trials

*Eficácia e segurança dos inibidores de IL-6 para polimialgia reumática: uma metanálise de estudos clínicos randomizados*

Beatriz Austregésilo de A. de H. Morais<sup>1</sup>, Maria Luiza Rodrigues Defante<sup>2</sup>, Vanio Antunes do Livramento Junior<sup>3</sup>, Otavio Cosendey Martins<sup>4</sup>, Mariana De Moura de Souza<sup>5</sup>, Beatriz Ximenes Mendes<sup>6</sup>, Vitoria Martins Prizão<sup>7</sup>, Alexandre Wagner Silva de Souza<sup>8</sup>

## ABSTRACT

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory rheumatic disease, common in older adults, characterized by fatigue, morning stiffness, and pain in the neck, shoulders, and hip girdle. Its pathophysiology is believed to involve abnormal interleukin (IL)-6 activity. Although glucocorticoids are the standard treatment, frequent relapses and long-term adverse effects pose challenges. IL-6 inhibitors may offer an alternative, but their efficacy in isolated PMR, unlike in giant cell arteritis, remains unclear. The present review sought to evaluate the efficacy and safety of IL-6 inhibitors (tocilizumab, sarilumab) combined with glucocorticoids versus glucocorticoids alone in PMR. A systematic review was conducted in the PubMed, Embase, and Cochrane databases to identify randomized controlled trials (RCTs). The primary outcome was the SF-36 Physical Component Score. Secondary outcomes included adverse events, treatment discontinuation, and evaluator global assessment via visual analogue scale (VAS). Analyses were performed in R 4.3.1, with odds ratios (OR) for binary and mean differences (MD) for continuous outcomes, all with 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity was assessed using  $I^2$ . Four RCTs ( $n=358$ ; IL-6 inhibitors=188; placebo=170) were included. IL-6 inhibitors significantly improved SF-36 scores (MD 4.75; CI 0.67 to 8.83;  $p=0.02$ ). No significant differences were found in adverse events (OR 1.69;  $p=0.16$ ), discontinuation rates (OR

## RESUMO

A polimialgia reumática (PMR) é uma doença reumática inflamatória comum em idosos, caracterizada por fadiga, rigidez matinal e dor em região cervical, cintura escapular e pélvica. Sua fisiopatologia parece envolver atividade anormal da interleucina-6 (IL-6). Embora os glicocorticoides sejam o tratamento padrão, recaídas frequentes e efeitos adversos em longo prazo representam desafios. Inibidores de IL-6 podem oferecer uma alternativa, mas sua eficácia em casos isolados de PMR, diferentemente da arterite de células gigantes, ainda é incerta. Este trabalho teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de IL-6 (tocilizumabe, sarilumabe) associados a glicocorticoides, em comparação ao uso isolado de glicocorticoides na PMR. Realizou-se uma revisão sistemática nas bases PubMed, Embase e Cochrane para identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs). O desfecho primário foi o escore físico do SF-36. Desfechos secundários incluíram taxa de eventos adversos, descontinuação do tratamento e avaliação global do investigador por escala visual analógica (EVA). As análises foram realizadas no R 4.3.1, utilizando razão de chances (OR) para desfechos binários e diferença média (DM) para contínuos, com intervalos de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada com estatística  $I^2$ . Foram incluídos quatro ECRs ( $n = 358$ ; IL-6i = 188; placebo = 170). Os inibidores de IL-6 melhoraram significativamente o escore físico do SF-36 (DM 4,75; IC 0,67-8,83;

1. Centro Universitário CESMAC, Medicine - Maceió, AL, Brazil.
2. Uniredentor, Medicine - Itaperuna, RJ, Brazil.
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Medicine - Porto Alegre, RS, Brazil.
4. Universidade Federal de Juiz de Fora, Medicine - Juiz de Fora, MG, Brazil.
5. Hospital Israelita Albert Einstein, Oncology - São Paulo, SP, Brazil.
6. Unichristus, Medicine - Fortaleza, CE, Brazil.
7. Universidade Estadual de Maringá, Medicine - Maringá, PR, Brazil.
8. Universidade Federal do Estado de São Paulo, Rheumatology - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: July 1, 2025, accepted: July 17, 2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):279-89.

0.80;  $p=0.723$ ), or VAS scores (MD -6.51; CI -12.92 to -0.09). IL-6 inhibitors improved physical function without increasing adverse events, supporting their potential use as adjunctive therapy in PMR.

**Keywords:** Polymyalgia rheumatica, immunology, drug therapy.

$p = 0,02$ ). Não houve diferenças significativas nos eventos adversos (OR 1,69;  $p = 0,16$ ), descontinuações (OR 0,80;  $p = 0,723$ ) ou EVA (DM -6,51; IC -12,92 a -0,09). Os inibidores de IL-6 melhoraram a função física sem aumento nos eventos adversos, sugerindo seu potencial como terapia adjuvante na PMR.

**Descritores:** Polimialgia reumática, imunologia, tratamento farmacológico.

## Introduction

Polymyalgia rheumatica (PMR) is a rheumatic disorder of inflammatory origin, characterized by pain and stiffness in the neck, shoulders, and hips. It is the second most common inflammatory systemic rheumatic disease after rheumatoid arthritis (RA).<sup>1</sup> Evidence suggests a genetic susceptibility to PMR, with shared genetic risk factors such as the HLA-DRB1\*01 and HLA-DRB1\*04 alleles.<sup>2,3</sup> PMR also shares pathophysiological mechanisms with other systemic inflammatory disorders, including elevated levels of proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6).<sup>4,5</sup>

The mainstay of PMR management is long-term glucocorticoid (GC) therapy, with a mean duration of 1.8 years of therapy in PMR.<sup>6</sup> The starting daily prednisone equivalent dose is recommended to range between 12.5 and 25 mg; the minimum effective dose should be used.<sup>7</sup> The response to GCs in PMR is usually rapid and the GC tapering regimen should be individualized. Despite the striking initial response to GCs in most cases, disease relapses are common, and the burden of long-term GC therapy has an impact on the development of comorbidities in patients with PMR.<sup>8</sup> A systematic review and meta-analysis has shown that 77%, 51%, and 25% of PMR patients remain on GC therapy at 1, 2, and 5 years, respectively.<sup>9</sup>

Since the 1990s, IL-6 has been recognized as a key driver of inflammation in PMR.<sup>6,7</sup> Elevated IL-6 levels are strongly associated with disease activity, underscoring its critical role in the pathogenesis of this condition. IL-6 inhibitors (IL6i), initially developed for the treatment of RA, block the interaction between IL-6 and its receptors and effectively suppress IL-6-mediated inflammation. Given the aforementioned central role of IL-6 in PMR pathophysiology, targeting this pathway holds promise for reducing disease activity.<sup>9-12</sup>

Within this context, we carried out a systematic literature review and meta-analysis to assess the efficacy and safety of IL6i compared with placebo in patients with PMR already receiving GC therapy.

## Material and Methods

This systematic review and meta-analysis followed the Cochrane Collaboration and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement guidelines.<sup>13,14</sup> This study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) in December 2024 (ID CRD42024629302).<sup>15</sup>

## Outcomes of Interest and Eligibility Criteria

The primary outcome was disease remission. The secondary efficacy outcome was cumulative GC dose. Secondary safety outcomes included (i) overall adverse event rate, (ii) occurrence of neutropenia, and (iii) occurrence of infections (Table 1). Inclusion in this meta-analysis was restricted to studies that met all the following eligibility criteria: randomized controlled trials (RCT), inclusion of patients with an established clinical diagnosis of PMR, and comparison of adjunctive IL6i therapy with placebo. Studies without a control group that did not report at least one outcome of interest were also excluded. No language restrictions were applied. Abstracts, editorials, letters to the editor, reviews, systematic reviews, and meta-analyses were excluded from the sample.

## Search Strategy and Data Extraction

We systematically searched PubMed, Embase, and the Cochrane Library in November 2024 using the following search strategy: ("IL-6 inhibitors" OR Tocilizumab OR Sarilumab OR Satralizumab OR Siltuximab) AND ("Polymyalgia rheumatica" OR PMR

OR “Giant Cell arteritis” OR GCA). We also conducted a hand search of references from the included manuscripts, previous systematic reviews, and meta-

analyses for additional studies that might warrant inclusion. Our search strategy encompassed studies on giant cell arteritis (GCA) due to the significant

**Table 1**

Details of the included randomized controlled trials

Study and Type of Infection	Intervention (n)	Control (n)
Bonelli- Common cold	6	4
Bonelli- Conjunctivitis	3	0
Bonelli- Respiratory Infection	2	1
Bonelli- Abscess/suppurative focus teeth	1	1
Bonelli- Fever blister	1	0
Bonelli- Erysipela	1	0
Spiera- Opportunistic infections	2	2
Spiera- Bacterial cystitis	1	0
Spiera- Intervertebral discitis	1	0
Spiera- COVID-19	0	1
Spiera- Erysipela	0	1
Spiera- Bacterial Urinary tract infection	1	0
Spiera- Pneumonia	1	0
Devauchelle-Pensec- Abscess limb	1	0
Devauchelle-Pensec- Bronchitis	5	4
Devauchelle-Pensec- Conjunctivitis	1	0
Devauchelle-Pensec- Cystitis Klebsiella	1	0
Devauchelle-Pensec- Gastroenteritis	3	0
Devauchelle-Pensec- Herpes	6	2
Devauchelle-Pensec- Dermatophytosis of nails	0	1
Devauchelle-Pensec- Fungal infection	0	4
Devauchelle-Pensec- Hordeolum	0	1
Devauchelle-Pensec- Laryngitis	0	1
Devauchelle-Pensec- Site of injection abscess	1	0
Devauchelle-Pensec- Influenza	0	1
Devauchelle-Pensec- Nasopharyngitis	1	3
Devauchelle-Pensec- Pharyngitis	1	0
Devauchelle-Pensec- Pyelonephritis	0	1
Devauchelle-Pensec- Rhinitis	2	2
Devauchelle-Pensec- Sinusitis	3	1
Devauchelle-Pensec- Tonsillitis	1	0
Devauchelle-Pensec- Abscess/suppurative focus teeth	2	1
Devauchelle-Pensec- Teeth infection	2	1
Devauchelle-Pensec- Tracheitis	1	1
Devauchelle-Pensec- Urinary tract infection	0	4
Devauchelle-Pensec- Viral infection	2	0
Devauchelle-Pensec- Bacterial wound infection	1	1

clinical overlap between PMR and GCA, as well as to the inclusion of individuals with symptoms of both conditions in some trials, which were later excluded.

Two authors (O.C.M. and B.A.A.H.M.) independently conducted the search, imported the results into Zotero software (version 6.0.26)<sup>16</sup>, and performed triage. In cases of disagreement, a third author (M.M.S.) adjudicated. Data extraction was performed independently by two authors (O.C.M. and B.A.A.H.M.); if the included studies did not provide the mean and standard deviation, the values were estimated using the reported median and range, based on Luo et al. and Wan et al.<sup>17,18</sup>

### **Risk of bias and evidence quality assessment**

Risk of bias assessment was performed by two independent authors (B.A. A. H. M. and M. L. R. D.), using the second version of the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool (RoB 2).<sup>19</sup> We evaluated five domains for each outcome of the selected studies: (1) bias in the randomization process, (2) bias due to deviations from the intended interventions, (3) bias due to missing data, (4) bias in outcome measurement, and (5) bias in the selection of the reported results.

The overall risk-of-bias assessment for each trial outcome was based on individual domain judgments, with any disagreements resolved through consensus after a critical debate on the reasons for unconformity.

### **Statistical Analysis**

The risk ratio (RR) was used to compare the treatment effects for dichotomous endpoints, whereas the mean difference (MD) with 95% confidence intervals (95% CI) was used for continuous outcomes. Statistical significance was accepted at p-values < 0.05. We assessed heterogeneity using the  $I^2$  statistic and Cochran's Q test; a p-value < 0.10 or  $I^2 > 25\%$  were regarded as significant for heterogeneity. Sensitivity analyses were conducted using a leave-one-out plot in the presence of significant heterogeneity ( $I^2 > 25\%$ ). DerSimonian and Laird random effects models were used for all outcomes. R software version 4.3.2 was used for statistical analysis.<sup>20</sup>

## **Results**

### **Study selection and characteristics**

The initial search yielded 2079 results, as shown in Figure 1. After removing duplicate records and

ineligible studies, 31 remained and were reviewed in full. Of these, 3 RCTs with 254 patients (128 on IL6i vs. 126 on placebo) were included. Initially, the search strategy also included GCA, as both PMR and GCA are related conditions and a substantial proportion of PMR patients present with subclinical GCA or progress to overt GCA after some time of disease.<sup>21</sup>

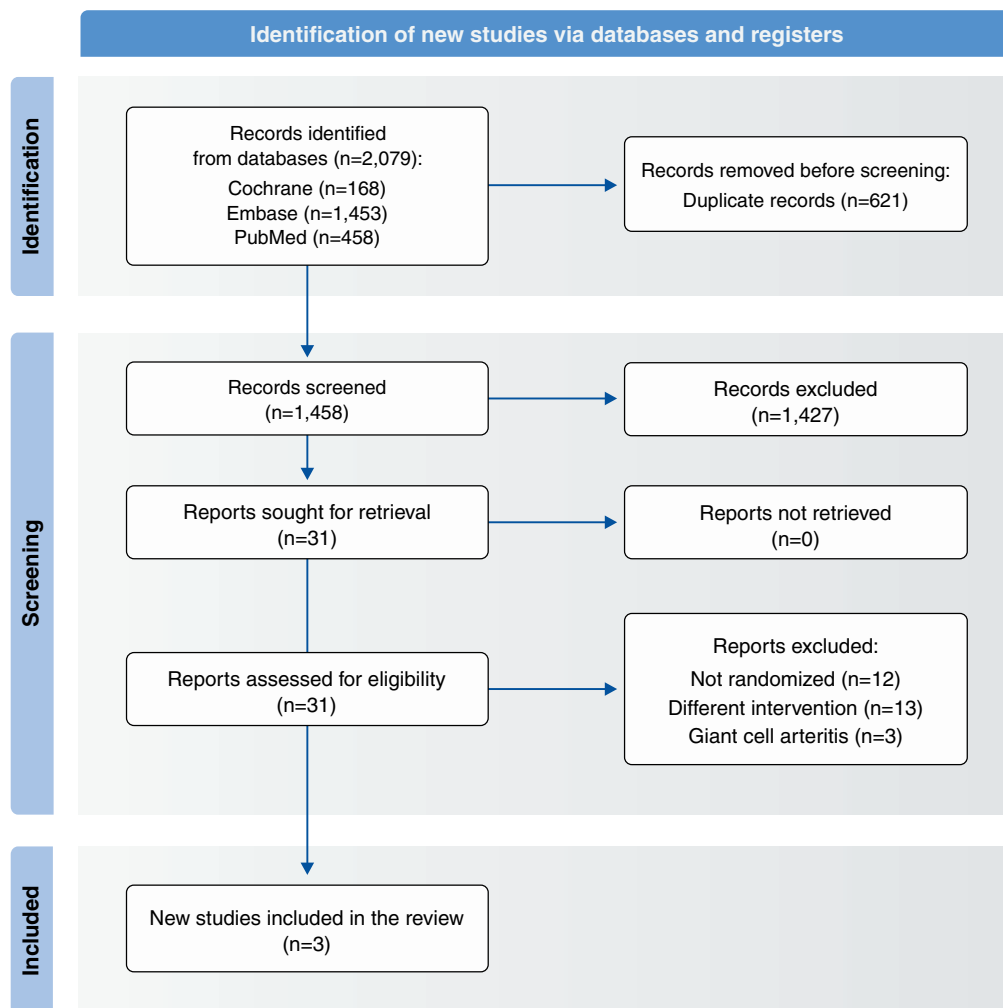
Tocilizumab and sarilumab were administered to 136 and 118 participants, respectively. The dose regimen and route of administration differed between trials for the former: one RCT evaluated tocilizumab given intravenously at a monthly dose of 8 mg/kg, whereas the other RCT assessed tocilizumab given via the subcutaneous route at a dose of 162 mg weekly. Details of the included RCTs are shown in Table 2.

The mean age of the patients was 69 years at baseline and 168 (66%) were women. The total treatment duration also differed between the RCTs, ranging from 24 weeks in both RCTs assessing tocilizumab to 52 weeks in the RCT evaluating sarilumab.

### **Pooled analysis of all studies**

#### *Primary outcome*

The definition of disease remission in PMR remains heterogeneous across studies, reflecting the ongoing challenge of establishing standardized outcome measures. Devauchelle-Pensec<sup>22</sup> defined remission based on inflammatory markers, specifically a C-Reactive Protein Polymyalgia Rheumatica Activity Score (CRP-PMR-AS) below 1.5. In contrast, Bonelli<sup>23</sup> adopted a strictly clinical approach, defining remission as the absence of shoulder and/or hip girdle stiffness attributable to active PMR as determined by a blinded investigator. Although CRP levels were measured at each visit, Bonelli's criteria excluded inflammatory markers from remission assessments, instead relying on clinical parameters such as patient and assessor global scores, patient pain score, morning stiffness (all assessed via 100 mm visual analog scales [VAS]), 'Elevation of the Upper Limb Score' (a semiquantitative scale), the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), and the Short Form-36 (SF-36). Spiera<sup>24</sup> integrated both clinical and laboratory findings, defining remission as the resolution of PMR symptoms accompanied by CRP normalization (<10 mg/L). Recognizing these discrepancies, Dejaco conducted an international Delphi survey among PMR experts to establish consensus criteria for remission and disease



**Figure 1**  
PRISMA flow diagram of study selection

**Table 2**  
Baseline characteristics of included studies

Study	IL6i	IL6i Dose	Groups	Sample size	Age, years <sup>a</sup>	Female, n (%)	Total treatment time (weeks)
Devauhelle-Pensec et al., 2022	Tocilizumab	8 mg/kg every 4 weeks	IL6i + GC	49	68	34 (69.4)	24 weeks
			Placebo + GC	51	67	33 (64.7)	
Spiera et al., 2023	Sarilumab	200 mg every other week	IL6i + GC	60	69	45 (75)	52 weeks
			Placebo + GC	58	70	37 (64)	
Bonelli et al., 2021	Tocilizumab	162 mg weekly	IL6i + GC	19	68.8	10 (52.6)	24 weeks
			Placebo + GC	17	71.1	9 (52.9)	

<sup>a</sup>: Mean or median.

IL6i: IL-6 inhibitors; GC: Glucocorticoid; NA: Not available.

flare. The study highlighted a key limitation of CRP and ESR: up to 20% of PMR patients exhibit normal inflammatory markers at diagnosis, underscoring the critical role of clinical assessment in defining true disease remission.<sup>25-28</sup>

In the RCTs included herein, disease remission was significantly higher in the 52-week IL6i group than in the placebo group (RR: 2.81; 95% CI: 1.52, 5.20;  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (Figure 2). In the subgroup analyzed at 24 weeks, disease remission was also significantly higher in the IL6i group (RR: 2.96; 95% CI: 1.03; 8.55;  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 30.2\%$ ) (Figure 3). No individual study influenced the overall results regarding induction of disease remission (Figure 4).

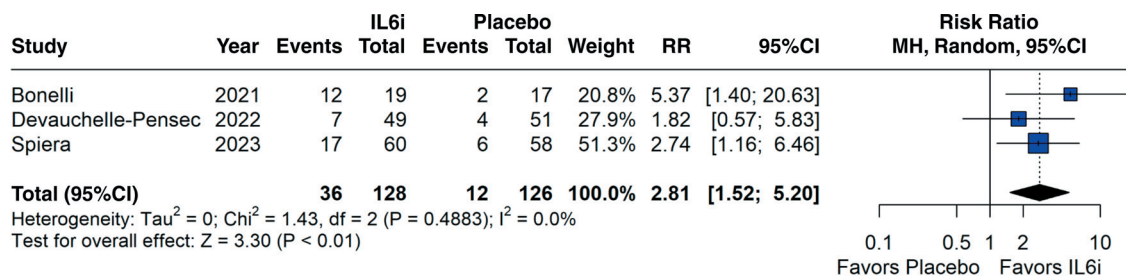
**Secondary efficacy outcome**

The cumulative GC dose for the 52-week treatment group (i.e., sarilumab vs. placebo RCTs) showed no statistically significant difference between groups (MD: -741.19 mg; 95% CI: -1562, -80.28;  $p = 0.08$ ;

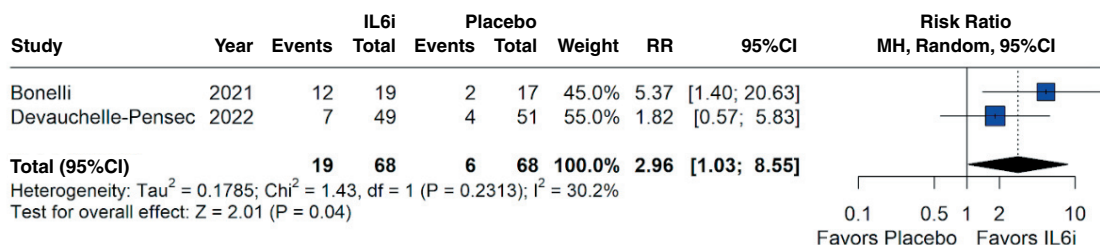
$I^2 = 98.3\%$ ) (Figure 5). In the 24-week subgroup (i.e., both RCTs assessing tocilizumab vs. placebo), the cumulative GC dose was significantly lower in the IL6i group (MD: -374.65 mg; 95% CI: -736.47, -12.82;  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 81.4\%$ ) (Figure 6). Leave-one-out analysis showed that Spiera (2023)<sup>24</sup> contributed the most to heterogeneity in these outcomes (Figure 7).

**Secondary safety outcomes**

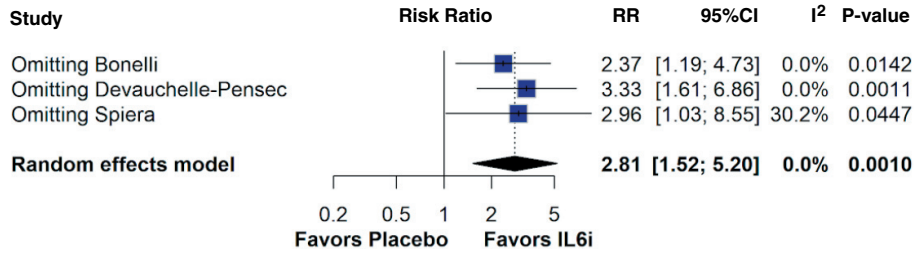
There was no significant difference in the overall adverse event rate between all IL6i groups and placebo (RR: 1.17; 95% CI: 0.89; 1.54;  $p = 0.26$ ;  $I^2 = 72.7\%$ ) (Figure 8C), nor in the rate of infections (RR: 1.32; 95% CI: 0.91; 1.93;  $p = 0.15$ ;  $I^2 = 0$ ; Figure 8A). However, the incidence of neutropenia was significantly higher in the IL6i group than in the placebo group (RR: 14.56; 95% CI: 1.95; 108.80;  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (Figure 8B). Leave-one-out analysis revealed that, again, Spiera (2023)<sup>24</sup> contributed the most to heterogeneity in the overall adverse event rate (Figure 9).



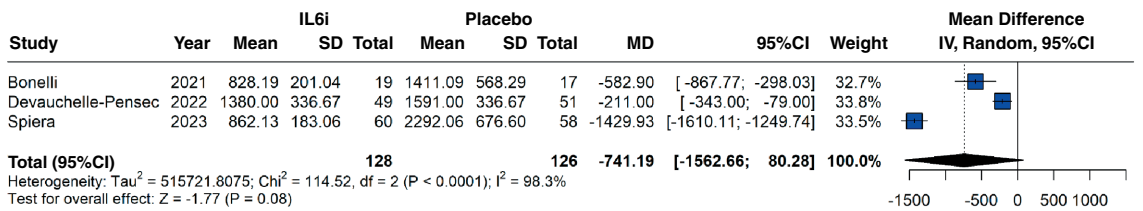
**Figure 2**  
Disease remission was significantly more frequent in the IL6i group



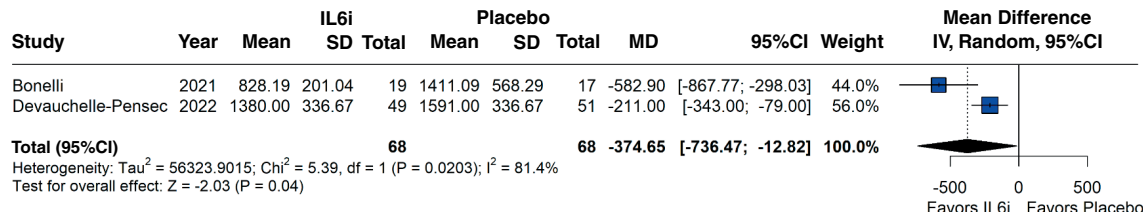
**Figure 3**  
Disease remission was significantly more frequent with IL6i in the 24-week subgroup



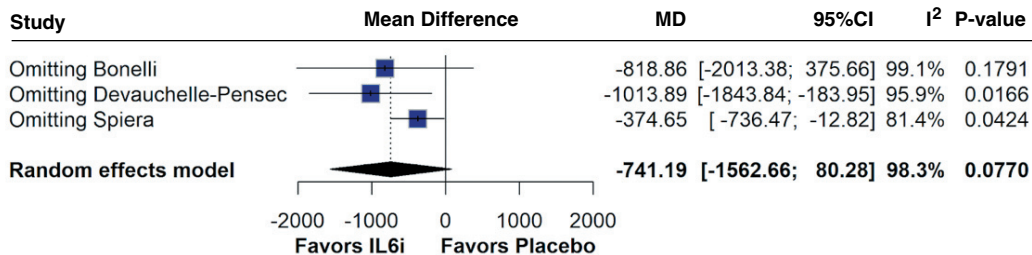
**Figure 4**  
Leave-one-out plot of disease remission



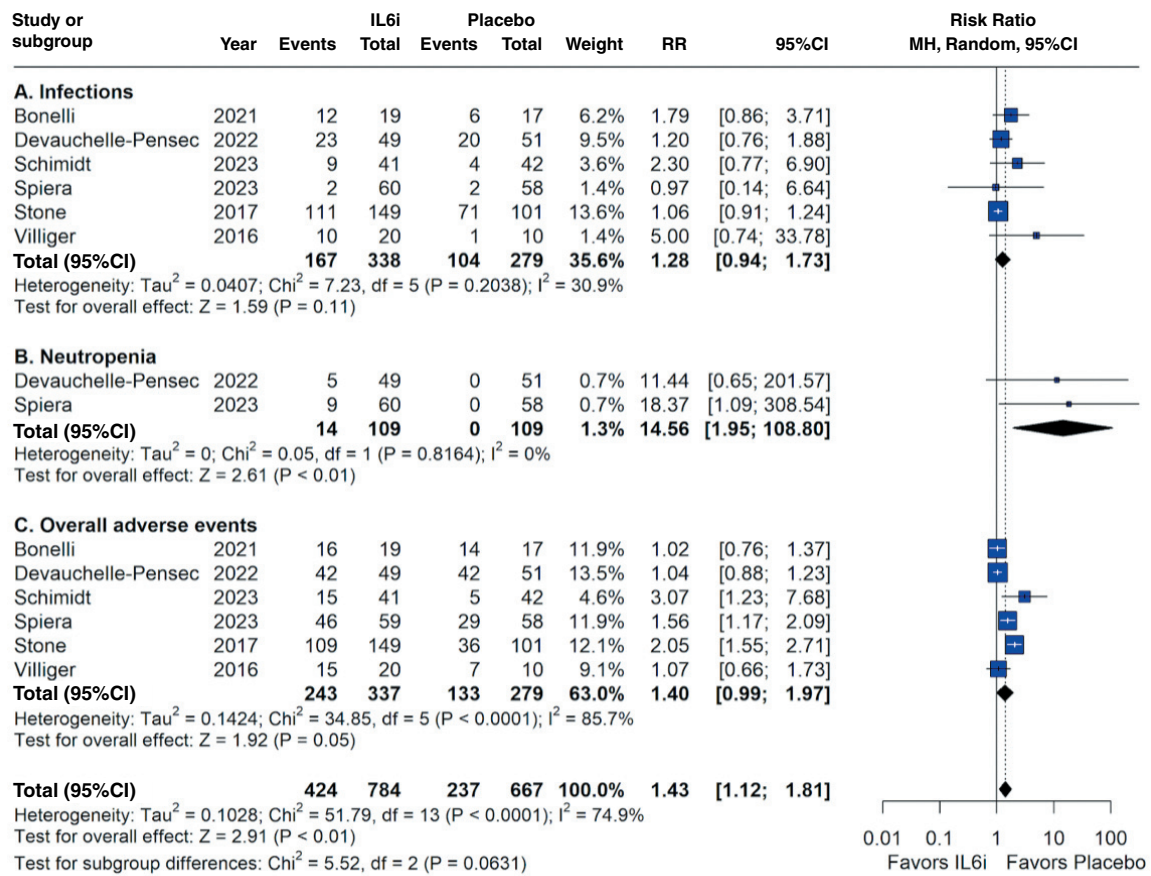
**Figure 5**  
The cumulative glucocorticoid dose was significantly lower in the IL6i group



**Figure 6**  
The cumulative glucocorticoid dose was not significantly different in the 24-week subgroup

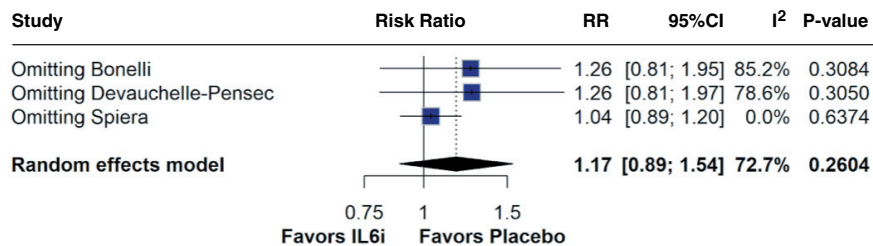


**Figure 7**  
Leave-one-out plot of cumulative glucocorticoid dose



**Figure 8**

No significant between-group differences were found in infections (A) or overall adverse events (B); however, neutropenia (C) was significantly higher in the IL6i group compared with placebo



**Figure 9**

Leave-one-out plot of overall adverse events

**Quality assessment**

Figure 10 shows the quality assessment of each RCT included in this meta-analysis. All three RCTs were classified as having a low risk of bias.

**Discussion**

In this systematic review and meta-analysis of three RCTs<sup>22-24</sup> encompassing 254 patients, we conducted a comparative analysis of the efficacy of adjunctive use of IL6 inhibitors as a steroid-sparing strategy in patients with PMR. The main findings were as follows: (1) IL6i therapy was associated with a higher disease remission rate, (2) the use of IL6i was associated with a reduced cumulative GC dose at 24 weeks, and (3) there was no difference in overall adverse events between IL6i and placebo; however, the incidence of neutropenia was higher in patients receiving IL6i therapy.

A recent meta-analysis conducted by Floris et al.<sup>29</sup> demonstrated that GCs are effective in managing PMR, with a significant number of patients achieving remission. However, long-term therapy is necessary and relapse rates remain substantial, making the wide-ranging side-effect profile that comes with long-term GC exposure a concern.

Oral GCs are a well-proven therapy that is widely used for autoimmune and rheumatic diseases; however, the optimal initial dose and tapering regimens are unknown.<sup>30</sup> The EULAR/ACR recommends using the minimum effective daily dose, ranging from 12.5 to 25 mg of prednisone as initial treatment. GCs inhibit B and T cells and phagocytes, thereby

affecting the innate and adaptive immune systems through genomic and nongenomic mechanisms. Their use is associated with various side effects (including cumulative dose-related effects), such as weight gain, dyspepsia, osteoporosis, hyperglycemia, cardiovascular diseases, and infections.<sup>31</sup>

In a previously published meta-analysis evaluating the relationship between long-term GC therapy and relapse rates in individuals with PMR, a relapse rate of 40% was observed in the first year, with rates increasing to 67% over a 6-year follow-up period. This contributes to prolonged GC use and increased exposure to the severe side effects associated with such treatment in these patients.<sup>29,32</sup>


The EULAR/ACR recommendations for PMR treatment suggest methotrexate be added to GCs for patients with a high risk of relapse, those under prolonged GC therapy, or those at high risk of developing adverse effects to GCs.<sup>31,33</sup>

Although IL-6 inhibition represents the use of a biologic therapy in a predominantly older PMR population, its clinical appeal lies in its glucocorticoid-sparing effect. IL-6 inhibitors are associated with a higher incidence of neutropenia, although there is no clear evidence that they increase the rate of infection.

A prospective study by Lally proved IL6i to be safe, effective, and well tolerated for patients newly diagnosed with PMR, with a significant steroid-sparing effect.<sup>34</sup> Another retrospective study suggested that IL6i were safer and more effective than other biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in reducing GC exposure in PMR.<sup>35,36</sup>

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bonelli et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Devauhelle-Pensec et al., 2022	+	+	+	+	+	+
Spiera et al., 2023	+	+	+	+	+	+

**Domains:**  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

**Judgement**  
 **Low**

**Figure 10**  
 The Cochrane collaboration’s tool for assessing the risk of bias in randomized trials (RoB 2)

Our meta-analysis is subject to limitations, including the small number of published RCTs and the relatively modest sample sizes of these studies. Additionally, substantial heterogeneity was observed in outcomes related to cumulative GC doses and overall adverse events, likely due to variations in study design and treatment protocols. These findings emphasize the need for a harmonized, evidence-based definition that balances both clinical and biochemical parameters to improve disease monitoring and treatment outcomes in PMR.

## Conclusion

IL6i can be safely added to steroid tapering regimens to increase the disease remission rate in patients with PMR under GC therapy.

## References

- González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2017 Oct 07;390(10103):1700-12.
- Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2015 Apr 2;96(4):565-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.009.
- Liozon E, Ouattara B, Rhaïem K, Ly K, Bezanahary H, Loustaud V, et al. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S89-94.
- Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G, et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):33-8.
- Gazitt T, Zisman D, Gardner G. Polymyalgia Rheumatica: a Common Disease in Seniors. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 19;22(8):40. doi: 10.1007/s11926-020-00919-2.
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al.; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67(10):2569-80. doi: 10.1002/art.39333.
- Partington R, Muller S, Mallen CD, Abdul Sultan A, Helliwell T. Comorbidities in patients with polymyalgia rheumatica prior to and following diagnosis: A case control and cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):663-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.003.
- Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z.
- Schwabe M, Allaire J. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in rheumatoid arthritis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*. 2007;2(3):133-48.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6(10):a016295.
- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto, et al. Tocilizumab (a humanized anti-IL-6 receptor antibody) improved clinical symptoms, the disability index, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *International Immunopharmacology*. 2005;5(12):1807-13.
- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(6):335-45. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z.
- 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 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. University of York, Centre for Reviews and Dissemination. 2025. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
- Takats S, Stillman D, Cheslack-Postava F, Bagdonas M, Jellinek A, Najdek T, et al. Zotero [software] Windows 10, versão 6.0.26. Corporation for Digital Scholarship; 2023. Available from: <https://www.zotero.org/>.
- D Luo, X Wan, J Liu, T Tong. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range and/or mid-quartile range. *Statistical Methods in Medical Research*. 2018;27:1785-805.
- X Wan, W Wang, J Liu, T Tong. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14:135.
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing the risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [software]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2012. Available from: <https://www.R-project.org/>.
- De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, et al. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Feb 15;83(3):335-41. doi: 10.1136/ard-2023-224768.
- Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, Richez C, Truchetet ME, Wendling D, et al. Effect of tocilizumab on disease activity in patients with active polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoid therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(11):1053-62. doi: 10.1001/jama.2022.15459.
- Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):838-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126.
- Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al.; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-72. doi: 10.1056/NEJMoa2303452.
- D'Agostino J, Souki A, Lohse A, Carvajal Alegria G, Dernis E, Richez C, et al. Concordance and agreement between different activity scores in polymyalgia rheumatica. *RMD Open*. 2024 Mar 15;10(1):e003741. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003741.
- Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, Dasgupta B, Salvarani C, Crowson CS, et al.; International Work Group for PMR and GCA. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):447-53. doi: 10.1136/ard.2010.133850.

27. Leeb BF, Bird HA. A Disease Activity Score for Polymyalgia Rheumatica. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2004;63(10):1279-83.
28. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Bosch X, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain problematic in polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3333-3344. doi:10.1007/s10067-021-05819-z. (Os autores, periódico, título e doi desta referência não fecham, veremos com os autores no momento da revisão da prova)
29. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z.
30. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2016;315(22):2442. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5444>
31. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al.; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1799-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492.
32. Gensler LS. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist*. 2013;3(2):92-7. doi: 10.1177/1941874412458678.
33. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(7):493. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005.
34. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol*. 1996 Apr;23(4):624-8.
35. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2550-4. doi:10.1002/art.39740.
36. Ohkubo N, Miyazaki Y, Nakayamada S, Fukuyo S, Inoue Y, Satoh-Kanda Y, et al. Efficacy and Safety of Biologics in Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *Rheumatol Ther*. 2024 Oct;11(5):1303-19. doi: 10.1007/s40744-024-00707-9.

---

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

Corresponding author:  
Beatriz Austregésilo de A. de H. Morais  
E-mail: [biaustregesilo@gmail.com](mailto:biaustregesilo@gmail.com)



# Ciguatera por consumo de pescados: diagnóstico diferencial de alergia alimentar e alerta emergente para regiões costeiras brasileiras

*Ciguatera from fish consumption: a differential diagnosis of food allergy and an emerging alert for Brazilian coastal regions*

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

## RESUMO

A ciguatera é uma intoxicação alimentar causada pela ingestão de peixes recifais contaminados por ciguatoxinas, potentes toxinas lipofílicas produzidas por dinoflagelados dos gêneros *Gambierdiscus* e *Fukuyoa*. Essas toxinas se bioacumulam ao longo da cadeia trófica, atingindo maiores concentrações em peixes carnívoros de grande porte. A ciguatoxina é termoestável, incolor, insípida, não degradada por congelamento ou digestão humana, o que inviabiliza sua inativação por métodos culinários. Sua estrutura favorece a ligação a canais de sódio voltagem-dependentes, promovendo despolarização sustentada das membranas celulares e explicando os sintomas gastrointestinais e neurológicos observados. A doença é endêmica em regiões tropicais do Pacífico Sul e Caribe, mas tem emergido em novas áreas, como o Brasil. Entre 2022 e 2025, cerca de 190 casos suspeitos foram registrados em Fernando de Noronha, além de relatos em Natal (RN). Clinicamente, manifesta-se com sintomas gastrointestinais agudos seguidos de parestesias, alodinia ao frio, inversão térmica e fadiga persistente. Casos graves podem evoluir com bradicardia, hipotensão e distúrbios cardíacos. O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na ingestão recente de peixe recifal e sinais neurológicos característicos. Não há antídoto específico, e o tratamento é sintomático. Diante da semelhança com quadros alérgicos relacionados à ingestão de alimentos, especialmente nas manifestações agudas, a ciguatera deve ser considerada no diagnóstico diferencial dessas condições, sobretudo em populações que habitam ou frequentam regiões costeiras. Seu reconhecimento como problema emergente é crucial para a vigilância epidemiológica, o diagnóstico precoce e o manejo clínico adequado.

**Descritores:** Ciguatera, peixes, toxinas marinhas.

## ABSTRACT

Ciguatera is a foodborne intoxication caused by the ingestion of reef fish contaminated with ciguatoxins, potent lipophilic toxins produced by dinoflagellates of the genera *Gambierdiscus* and *Fukuyoa*. These toxins bioaccumulate along the food chain, reaching higher concentrations in large carnivorous fish. Ciguatoxins are thermostable, colorless, and tasteless, and are not degraded by freezing or human digestion, rendering them resistant to inactivation by cooking. Their structure favors binding to voltage-gated sodium channels, leading to sustained depolarization of cell membranes and explaining the gastrointestinal and neurological symptoms observed. Although endemic in tropical regions of the South Pacific and the Caribbean, ciguatera has emerged in new areas such as Brazil. Between 2022 and 2025, approximately 190 suspected cases were reported in Fernando de Noronha, in addition to cases described in Natal, Rio Grande do Norte, northeastern Brazil. Clinically, it presents with acute gastrointestinal symptoms followed by paresthesias, cold allodynia, temperature reversal, and persistent fatigue. Severe cases may progress to bradycardia, hypotension, and cardiac rhythm disturbances. Diagnosis is essentially clinical, based on recent consumption of reef fish and characteristic neurological signs. There is no specific antidote, and treatment is symptomatic. Given its similarity to food-related allergic reactions, particularly during the acute phase, ciguatera should be considered in the differential diagnosis of such conditions, especially in individuals living in or visiting coastal regions. Recognition of ciguatera as an emerging issue is crucial for epidemiological surveillance, early diagnosis, and appropriate clinical management.

**Keywords:** Ciguatera, fish, marine toxins.

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

Submetido em: 10/05/2025, aceito em: 11/06/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):290-7.

## Introdução

A ciguatera é uma síndrome toxicológica alimentar causada pela ingestão de peixes marinhos de águas tropicais ou subtropicais contaminados com ciguatoxinas, potentes toxinas lipofílicas produzidas por dinoflagelados dos gêneros *Gambierdiscus* e *Fukuyoa*, especialmente *Gambierdiscus toxicus*<sup>1</sup>. Essas microalgas, que se proliferam sobre substratos como macrófitas marinhas, corais mortos e sedimentos arenosos, são ingeridas por peixes herbívoros (fitófagos), nos quais as toxinas se acumulam.

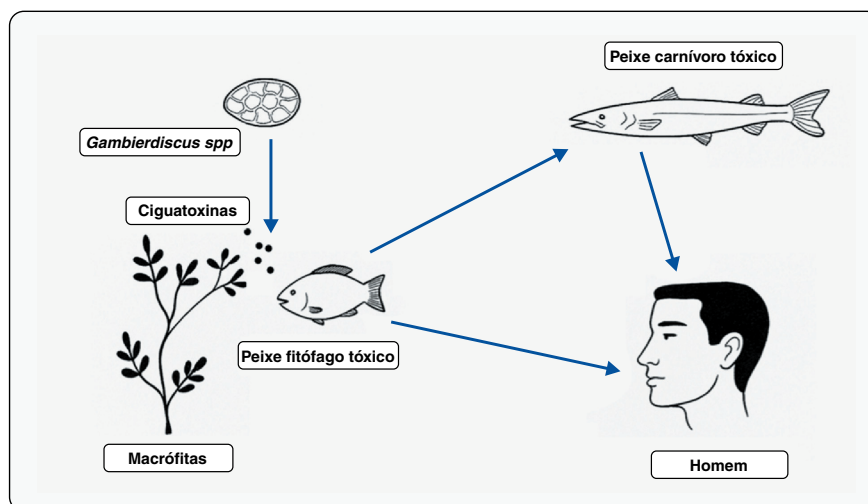
A transmissão das ciguatoxinas ocorre por meio da cadeia trófica marinha: peixes carnívoros de maior porte que predam os herbívoros tornam-se ainda mais contaminados, apresentando concentrações elevadas dessas toxinas, que não são inativadas pelo congelamento, cozimento ou outros métodos de preparo<sup>2</sup>. Quando consumidos por humanos, esses peixes intoxicados podem desencadear um quadro clínico conhecido como ciguatera (Figura 1).

Durante esse processo, alguns análogos da toxina podem sofrer modificações estruturais, resultando em diferentes variantes regionais. No Pacífico, a intoxicação é associada principalmente a duas famílias

estruturais de ciguatoxinas: os análogos da Pacific-ciguatoxin-1 (P-CTX-1, também chamada CTX1B) e da P-CTX3C (CTX3C)<sup>3</sup>. Já nos oceanos Atlântico e Índico, predominam as variantes Caribbean-CTX (C-CTX) e Indian Ocean-CTX (I-CTX)<sup>4</sup>.

O risco de intoxicação aumenta significativamente com o consumo de tecidos viscerais, onde há maior concentração de toxinas<sup>5</sup>. Por sua alta potência, mesmo pequenas quantidades de ciguatoxinas podem provocar sintomas clínicos. A FDA dos Estados Unidos recomenda um limite seguro de 0,01 µg/kg de equivalentes de P-CTX-1 na carne de peixe, enquanto o Japão adota um limite menos restritivo, de 0,175 µg/kg<sup>6,7</sup>.

Tradicionalmente, a ciguatera é considerada endêmica em áreas tropicais do Pacífico Sul e do Caribe, com registros crescentes também no Oceano Índico<sup>4</sup>. Entretanto, alterações climáticas, globalização das cadeias alimentares e aumento da vigilância sanitária têm contribuído para a identificação de casos em regiões anteriormente não endêmicas, como o litoral brasileiro<sup>2</sup>. Estima-se que a ciguatera seja responsável por 50.000 a 500.000 casos por ano no mundo, embora esse número provavelmente esteja subestimado devido



**Figura 1**

Representação esquemática da cadeia trófica envolvida na intoxicação por ciguatera. Dinoflagelados epifíticos do gênero *Gambierdiscus*, que colonizam macrófitas marinhas, produzem ciguatoxinas — potentes toxinas lipofílicas e termoestáveis. Essas microalgas são ingeridas por peixes herbívoros (fitófagos), que acumulam as toxinas em seus tecidos. À medida que a cadeia alimentar se desenvolve, os peixes carnívoros que predam os herbívoros tornam-se progressivamente mais contaminados, apresentando concentrações elevadas de ciguatoxinas. Quando consumidos por seres humanos, esses peixes intoxicados podem desencadear a síndrome conhecida como ciguatera

Adaptada de Galli P, et al.<sup>2</sup>

à subnotificação e à escassa familiaridade de profissionais de saúde com o quadro clínico<sup>1</sup>. Diante desse cenário, a ciguatera configura-se como uma condição negligenciada, porém emergente, que demanda maior atenção dos sistemas de saúde pública, especialmente nas regiões costeiras tropicais e subtropicais.

Mais de 400 espécies já foram implicadas na ciguatera, destacando-se *Lutjanus spp.*, *Gymnothorax spp.*, *Epinephelus spp.*, *Balistes vetula*, *Sphyraena barracuda* e *Seriola fasciata*, além de invertebrados como *Tridacna maxima*, *Octopus cyanea* e *Tripneustes esculentus*. A doença está associada ao consumo de peixes pescados entre as latitudes 35° norte e 36° sul, embora ocorrências fora dessa faixa geográfica tenham sido registradas, como nas Ilhas Canárias, Madeira e Açores, em 2008. Estudos experimentais demonstram que peixes de grande porte, por sua maior capacidade de bioacumular toxinas, podem permanecer perigosos por anos<sup>8</sup>.

## Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com abordagem descritiva e analítica, sobre a intoxicação alimentar por ciguatera, com ênfase na situação epidemiológica brasileira. A busca bibliográfica foi conduzida em maio de 2025, nas bases PubMed, SciELO, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar, utilizando os descritores “ciguatera”, “ciguatoxin”, “fish poisoning”, “dinoflagellates”, “Gambierdiscus”, “Fukuyoa”, “ciguatoxina” e “intoxicação alimentar por peixe recifal”, em português e inglês. Foram incluídos artigos científicos, relatos de casos, diretrizes e documentos técnico-sanitários publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas português, inglês, francês e espanhol. A seleção das fontes e a análise crítica dos dados foram realizadas pelo autor, priorizando estudos com informações sobre fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e vigilância epidemiológica da ciguatera, com foco nos registros ocorridos no Brasil, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste. Informações complementares sobre surtos recentes e medidas de controle foram obtidas em notas técnicas emitidas por órgãos oficiais, como as Secretarias Estaduais de Saúde de Pernambuco e do Rio Grande do Norte.

## Discussão

### Ciguatoxina

A ciguatoxina é uma toxina marinha de estrutura química altamente complexa e estabilidade notável,

pertencente à classe dos polieteres lipofílicos<sup>9</sup>. Sua molécula é formada por uma sequência de anéis éter fusionados de forma linear e rígida, totalizando geralmente entre 13 e 14 unidades, com múltiplos centros quirais e grupos funcionais como hidroxilas e epóxidos, que modulam sua atividade biológica<sup>10</sup> (Figura 2). Trata-se de uma substância incolor, insípida e inodora, com peso molecular elevado e marcada afinidade por membranas celulares, o que facilita sua incorporação à bicamada lipídica das células<sup>11</sup>.

Essa configuração estrutural permite que a ciguatoxina atue de maneira eficaz sobre canais de sódio dependentes de voltagem, promovendo sua abertura prolongada e resultando em despolarização persistente da membrana celular<sup>12</sup>. O efeito é particularmente intenso em células excitáveis, como as do sistema nervoso, provocando um influxo contínuo de íons sódio, o que leva à excitotoxicidade e aos sintomas clínicos típicos da ciguatera, como parestesias, sensação térmica invertida, fraqueza muscular e distúrbios gastrointestinais<sup>3</sup>.

Existem diferentes variantes regionais da ciguatoxina, como a CTX1B, predominante no Pacífico, considerada uma das mais potentes, além das variantes do Caribe e do Oceano Índico, que compartilham o mesmo núcleo estrutural com modificações químicas sutis<sup>13</sup>. A ciguatoxina é resistente ao calor e ao congelamento, não sendo degradada por processos convencionais de preparo alimentar ou pela digestão humana<sup>1</sup>. Sua estrutura foi elucidada por métodos avançados, como ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas, revelando uma toxina de altíssima potência, ativa em concentrações da ordem de nanogramas, o que a torna uma das substâncias naturais mais tóxicas conhecidas<sup>14</sup>.

A fisiopatologia da ciguatoxina envolve múltiplos mecanismos que afetam células excitáveis, com destaque para sua ação nos canais iônicos de membrana. Trata-se de uma potente toxina que atua sobre os canais de sódio em mamíferos, promovendo sua ativação sustentada, ao mesmo tempo em que bloqueia os canais de potássio. Essas alterações combinadas resultam em despolarização prolongada da membrana celular e no disparo espontâneo e repetitivo de potenciais de ação. O aumento do influxo de sódio causa danos em células altamente excitáveis, especialmente neurônios e miócitos cardíacos. Nos neurônios, observa-se edema dos axônios, terminais nervosos e células de Schwann perissinápticas. Nos miócitos cardíacos, estudos em modelos animais indicam que a ação da ciguatoxina mediada por ca-

nais de sódio influencia diretamente a contratilidade cardíaca. Concentrações moderadas da toxina produzem efeitos inotrópicos positivos, tanto diretos quanto indiretos, enquanto níveis mais elevados provocam efeitos inotrópicos negativos. A ativação do cálcio como segundo mensageiro contribui para manifestações clínicas cardiovasculares, musculoesqueléticas e gastrointestinais. O aumento do cálcio intracelular ocorre por meio da liberação de estoques mediada por trifosfato de inositol, ativação de canais de cálcio terminais e estimulação do trocador sódio-cálcio. Como resultado, ocorrem contrações espontâneas e tetânicas no coração, nos músculos esqueléticos e lisos. As alterações na contratilidade do músculo liso intestinal promovem a secreção de fluidos e levam à ocorrência de diarreia sem lesão mucosa. A toxina também compromete a reciclagem de vesículas sinápticas, resultando no esgotamento dos estoques de neurotransmissores. Adicionalmente, a ciguatoxina causa prurido em virtude da descarga anormal de baixa frequência em fibras nociceptivas C polimodais (fibras aferentes cutâneas amielínicas), normalmente inativas em pele íntegra sob condições fisiológicas. Já a alodinia ao frio, também chamada de inversão térmica, é atribuída ao aumento da despolarização em fibras nervosas dos tipos A e C5.

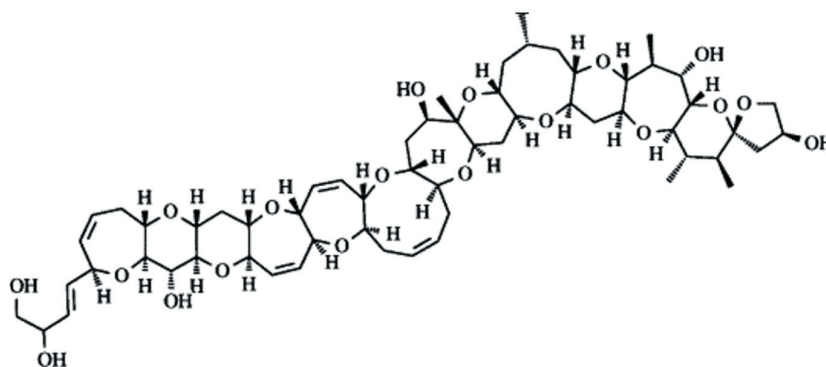
### **Dados epidemiológicos da ciguatera no Brasil**

No Brasil, o consumo de pescados e frutos do mar é um hábito alimentar profundamente enraizado, especialmente nas comunidades litorâneas, onde representa não apenas uma preferência culinária,

mas também um elemento central da identidade cultural e da dinâmica socioeconômica local. Essa prática é sustentada por atividades de pesca artesanal e comércio regional, refletindo-se no cotidiano das populações costeiras. Em períodos específicos do calendário religioso, como a Semana Santa, observa-se um aumento significativo na demanda por pescados, em substituição às carnes vermelhas, conforme os costumes católicos historicamente difundidos no país. No estado do Rio Grande do Norte, cuja população concentra-se majoritariamente em áreas costeiras, esse padrão de consumo contribui para uma exposição contínua a produtos marinhos, incluindo espécies de risco potencial para intoxicações alimentares.

Uma revisão de literatura sobre doenças transmitidas por alimentos associadas ao consumo de pescado no Brasil, abrangendo o período de 2012 a 2022, identificou que a intoxicação por ciguatera representou 1,37% dos casos notificados. Embora esse percentual possa parecer modesto, os autores destacam a escassez de dados epidemiológicos e a comunicação limitada sobre os surtos, fatores que dificultam a estimativa real da magnitude do problema e indicam um provável cenário de subnotificação significativa<sup>16</sup>.

Nos últimos anos, entretanto, a ciguatera tem emergido como um problema relevante no contexto nacional. De acordo com nota técnica da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, entre 2022 e 2025, aproximadamente 190 casos suspeitos foram registrados no arquipélago de Fernando de Noronha,



**Figura 2**  
Molécula da ciguatoxina

Fonte: Novel Nanomaterials for Biomedical, Environmental and Energy Applications, 2019<sup>15</sup>

acometendo tanto residentes quanto visitantes, em episódios isolados e surtos ainda em investigação. Inicialmente, os casos foram atribuídos ao consumo de peixes como guarajuba e barracuda, mas, mais recentemente, surgiram relatos envolvendo outras espécies, como xixarro, dentão e cioba, cuja associação com a toxina ainda está sob investigação<sup>17</sup>.

Evidências anteriores também corroboram a presença da ciguatera no país. Em 2012, um estudo realizado no Espírito Santo documentou 12 casos associados ao consumo de peixes como charuteiro, barracuda, moreia, pargo, peixe-cão e peixe-porco, com manifestações clínicas predominantemente gastrointestinais e neurológicas, iniciadas entre 3 e 6 horas após a ingestão<sup>18</sup>.

Em 2022, foi detectada alta densidade da microalga *Gambierdiscus*, produtora de ciguatoxinas, nas águas de Fernando de Noronha, coincidindo com o aumento de casos na região<sup>17</sup>. No ano seguinte, em agosto de 2023, um surto expressivo acometeu cerca de 30 pessoas após o consumo de peixe contaminado em um restaurante da ilha, com sintomas característicos como vômitos, diarreia, dores musculares, fadiga intensa, prurido e parestesia térmica (inversão das sensações de quente e frio)<sup>19</sup>.

Em maio de 2025, dois casos graves de intoxicação por ciguatera foram registrados em Natal (RN), envolvendo duas médicas que evoluíram com manifestações neurológicas severas e necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva após a ingestão de peixe da espécie dourado. Além desses, a cidade já havia confirmado laboratorialmente outros dois episódios da doença, um em 2022 e outro em 2023<sup>20</sup>.

Esses episódios recentes reforçam o alerta para a expansão geográfica da ciguatera no Brasil, sobretudo nas regiões costeiras do Nordeste, e evidenciam a urgência de fortalecer os sistemas de vigilância epidemiológica, aprimorar os mecanismos de notificação e promover ações educativas voltadas à população e aos profissionais de saúde. Tais medidas são essenciais para assegurar o diagnóstico precoce, a condução clínica adequada e a prevenção eficaz de uma intoxicação alimentar ainda subdiagnosticada e negligenciada no país.

### **Manifestações clínicas da ciguatera**

A ciguatera é caracterizada por um conjunto complexo de sintomas polimórficos e inespecíficos, resultantes da diversidade dos alvos biológicos das

ciguatoxinas, como os canais de sódio e potássio voltagem-dependentes, e dos efeitos negativos dessas toxinas na transmissão nervosa<sup>21</sup>. Esses sintomas variam entre os indivíduos e dependem tanto da quantidade de toxina ingerida quanto da origem geográfica do peixe consumido. Estima-se que mais de 175 sintomas tenham sido descritos na literatura, o que torna o diagnóstico particularmente desafiador, especialmente em regiões não endêmicas. Importante destacar que a ciguatera não parece conferir imunidade duradoura, mas frequentemente resulta em sensibilização aumentada a produtos marinhos<sup>22</sup>.

Na ausência de testes laboratoriais confirmatórios, o diagnóstico da ciguatera é baseado na história clínica do paciente, na ocorrência de surtos, em manifestações clínicas sugestivas e na exclusão de outras condições com apresentações clínicas semelhantes (Tabela 1). A ciguatera deve ser considerada em pacientes afebris com uma combinação de sintomas gastrointestinais, neurológicos e cardiovasculares, na ausência de sinais de reação alérgica, com início até 48 horas após o consumo de produtos marinhos provenientes de regiões tropicais ou subtropicais endêmicas<sup>8</sup>.

Em alguns casos, como em intoxicações por invertebrados marinhos tóxicos, podem ocorrer sintomas atípicos, incluindo início extremamente rápido (em minutos) e paralisias severas, exigindo hospitalização. Há ainda relatos raros de evolução para síndrome de Guillain-Barré e distúrbios neurológicos relacionados<sup>23-25</sup>.

Os sintomas iniciais geralmente se resolvem em poucos dias, sendo seguidos por um quadro neurológico persistente que pode incluir parestesias em extremidades e ao redor da boca, disestesias (particularmente alodinia ao frio), fraqueza muscular, tontura, cefaleia, distúrbios visuais, do equilíbrio, da concentração e do sono. Frequentemente estão associados prurido sem lesões cutâneas visíveis, astenia, mialgia, artralgia, queimação orofaríngea, disgeusia, dor orofacial e, ocasionalmente, desconforto urogenital. Em até 20% dos pacientes esses sintomas podem evoluir para formas crônicas com sequelas neurosensitivas, como disestesias, parestesias, fadiga, mal-estar geral, distúrbios do humor e síndrome de fadiga crônica. Essas manifestações podem ocorrer de forma contínua ou em picos episódicos, sendo reativadas por alimentos e bebidas (especialmente frutos do mar, carnes, alimentos ricos em histamina e proteína, oleaginosas), bebidas alcoólicas ou energéticas, bem como por estímulos térmicos intensos,

**Tabela 1**

Exemplos de doenças com apresentações clínicas semelhantes à intoxicação por ciguatera

Doença	Causa	Apresentação dos sintomas
Intoxicação paralisante por moluscos	Causada pela ingestão de moluscos bivalves marinhos, como mexilhões, amêijoas e ostras, contaminados com saxitoxinas	Minutos após a ingestão, surgem parestesias intraorais e periorais, particularmente na língua e gengivas, semelhantes à ciguatera, porém com início mais lento. As parestesias são rapidamente seguidas por fraqueza, disartria, disfagia e outros sintomas. A taxa de mortalidade é estimada em 25%, ou maior em crianças
Intoxicação por Baiacu (Fugu)	Causada pela ingestão de baiacu contaminado com tetrodotoxinas	Parestesia da face e extremidades, náuseas, tontura, perda de reflexos, fraqueza e paralisia. A fraqueza e paralisia marcantes da intoxicação por baiacu não são observadas na ciguatera
Intoxicação neurotóxica por moluscos	Causada pela ingestão de moluscos contaminados com brevetoxinas	Náuseas e vômitos, parestesias na boca, lábios, língua e extremidades, ataxia, fala arrastada e tontura. Os sintomas neurológicos podem progredir para paralisia parcial; pode ocorrer dificuldade respiratória
Intoxicação por Escombrotóxina	Causada pela ingestão de peixe fresco, enlatado ou defumado com altos níveis de histamina devido a processamento ou armazenamento inadequado	Rubor, erupção cutânea, urticária, palpitações, dor de cabeça, tontura, sudorese e queimação na boca e garganta; cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia; broncoespasmo, dificuldade respiratória e choque vasodilatador podem ocorrer
Botulismo	Causado pela ingestão de alimentos enlatados contaminados com toxina botulínica	Vômitos, diarreia, dor abdominal, fraqueza dos músculos extraoculares, disfagia e paralisia respiratória. Se não tratado rapidamente em ambiente de terapia intensiva, pode levar à morte. Ao contrário da ciguatera, não há sintomas sensoriais
Síndrome de Guillain-Barré	Causa desconhecida. Acredita-se ser uma reação autoimune à infecção viral ou bacteriana	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, que pode se manifestar com parestesia seguida de fraqueza dos membros, perda de reflexos e, em casos graves, disfagia e insuficiência respiratória. A parestesia inicial pode lembrar a ciguatera, especialmente se houver histórico de sintomas gastro-intestinais prévios e consumo de peixe associado à ciguatera
Intoxicação aguda por arsênio	Causada pela ingestão intencional ou acidental de arsênio	Pode apresentar sintomas gastrointestinais seguidos de neuropatia periférica. Na ausência de suspeita de ingestão de arsênio, o diagnóstico pode ser negligenciado e confundido com ciguatera
Intoxicação por organofosforados	Causada por exposição dérmica, inalatória ou oral a compostos organofosforados, geralmente pesticidas	Os sintomas iniciais de vômitos, diarreia e dor abdominal podem se assemelhar à ciguatera. Pode causar neuropatia periférica sensorial e motora tardia. Ao contrário da ciguatera, apresenta sintomas colinérgicos como salivação, broncorreia e broncoespasmo
Gastroenterite bacteriana ou viral aguda	Causada pela ingestão de alimentos contaminados ou exposição a pessoas infectadas	Náuseas, vômitos e diarreia isoladamente ou combinados, com ou sem sintomas neurológicos (por exemplo, <i>E. coli</i> enterotoxigênica, <i>Shigella</i> ), em pacientes com histórico de exposição

atividade física e estresse. Embora na maioria dos casos os sintomas se resolvam espontaneamente, a adoção de uma dieta de exclusão pode acelerar a recuperação<sup>8,26,27</sup>.

Haddad Junior VH et al. relataram, em 2023, o caso de uma mulher de 61 anos que desenvolveu quadro compatível com intoxicação por ciguatera após consumir peixe de carne branca não identificado em um restaurante no arquipélago de Fernando de Noronha. Cerca de 30 minutos após a refeição, a paciente apresentou cerca de 20 episódios de vômito, seguidos por sintomas semelhantes em sua filha e no namorado da filha, que também haviam ingerido o peixe. Todos foram hospitalizados e tratados com hidratação intravenosa, sintomáticos e azitromicina oral, embora a administração da medicação tenha sido dificultada pelos episódios de vômito e diarreia. A filha evoluiu com dores musculares intensas e inversão térmica, ardência ao contato com água fria e prurido abdominal. O namorado da filha, mesmo após uma semana, relatava fadiga intensa, dor nas pernas e sensação de língua “queimada”. A paciente permaneceu sintomática com fadiga, diarreia, dor abdominal, prurido intenso nas palmas das mãos, plantas dos pés e abdome inferior, além de alodinia ao frio. Dez dias após a intoxicação, todos continuavam sintomáticos. Com o uso de amitriptilina, observou-se melhora do prurido, mas os sintomas neurosensoriais persistiram. O surto envolveu cerca de 30 pessoas que consumiram peixe no mesmo restaurante, reforçando o diagnóstico clínico de ciguatera<sup>28</sup>.

### **Evolução clínica**

A evolução clínica é frequentemente autolimitada, mas sintomas como parestesias, fadiga e prurido podem persistir por semanas ou meses. Recomenda-se evitar peixe, mariscos, oleaginosas, cafeína, álcool, molhos de peixe e atividades físicas intensas por até seis meses após o episódio, devido ao risco de reativação sintomática. O tratamento da intoxicação por ciguatera é primariamente de suporte, pois não existe antídoto específico para a toxina. Náuseas e vômitos devem ser controlados com ondansetrona ou outro antiemético. Antidiarreicos também podem ser utilizados para tratar episódios de diarreia. Como a desidratação é comum devido ao quadro gastrointestinal, a reposição de líquidos deve ser feita por via oral ou intravenosa, se o paciente estiver com dificuldades para ingerir líquidos. Para alívio do prurido, podem ser considerados anti-histamínicos e amitriptilina. Banhos

frios também podem proporcionar alívio temporário da sensação de queimação na pele. Para dores musculoesqueléticas, o uso de anti-inflamatórios não esteroides é recomendado. Medicamentos como gabapentina e amitriptilina também podem ser úteis no tratamento das neuropatias associadas. Convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos, e, se refratárias, podem ser usados barbitúricos ou propofol. É importante orientar o paciente a evitar álcool e atividades físicas intensas por vários meses, pois esses fatores podem piorar os sintomas neuropáticos. Também devem ser evitados alimentos como peixes frescos ou conservados, molhos de peixe, mariscos e seus derivados, castanhas e óleos de castanha. A bradicardia sintomática pode ser tratada com atropina intravenosa, e, em casos de hipotensão postural, pode-se administrar agonistas adrenérgicos alfa, como a fenilefrina. Se o atendimento ocorrer nas primeiras horas após a ingestão, e antes do início de vômitos, pode-se administrar carvão ativado para reduzir a absorção intestinal da ciguatoxina. No entanto, há risco de aspiração e pneumonite se o paciente começar a vomitar após a administração do carvão. O uso de manitol intravenoso é controverso. Embora seja um diurético osmótico com potencial para reduzir o edema neuronal e aliviar sintomas neurológicos, estudos clínicos não confirmaram sua eficácia superior em relação ao soro fisiológico. Ainda assim, alguns especialistas consideram que os benefícios do manitol podem justificar seu uso em certos casos de intoxicação aguda por ciguatera<sup>2,29,30</sup>.

### **Conclusão**

A ciguatera representa uma intoxicação alimentar negligenciada, porém emergente, com impacto crescente nas regiões tropicais e subtropicais, como o litoral brasileiro. Sua relação com o consumo de peixes recifais contaminados por ciguatoxinas, toxinas lipofílicas altamente estáveis e potentes, confere à doença um perfil clínico amplo e desafiador, que pode incluir manifestações gastrointestinais, neurológicas e cardiovasculares, muitas vezes persistentes. No cenário nacional, a identificação recente de surtos em Fernando de Noronha, Espírito Santo e no Rio Grande do Norte evidencia a expansão geográfica da enfermidade, exigindo maior vigilância epidemiológica e preparo das equipes de saúde. Particularmente relevante é o fato de que a ciguatera pode mimetizar reações alérgicas, quadros neurosensoriais e doenças imunomediadas, dificultando o diagnóstico

diferencial. Nesse contexto, alergistas e imunologistas, profissionais habituados ao manejo de síndromes multissistêmicas, fenótipos atípicos e manifestações cutaneomucosas, assumem papel estratégico na identificação precoce dos casos. Sua atuação é fundamental não apenas para o diagnóstico clínico acurado, mas também para a notificação adequada, o aconselhamento alimentar preventivo e o manejo sintomático das formas agudas e crônicas da intoxicação. Incluir a ciguatera no escopo diagnóstico desses especialistas é essencial para ampliar a detecção de casos no Brasil, aprimorar a resposta clínica e fortalecer as estratégias de prevenção e controle frente a uma condição alimentar ainda subdiagnosticada, mas de alta relevância para a saúde pública costeira.

## Referências

- Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int J Food Microbiol.* 2000 Nov;61(2-3):91-125.
- Ubaldi P, Galli P, Belingheri M, Maggioni D, Montalbetti E, Saliu F. Overview of the state of the art of ciguatera fish poisoning. *Acta Sci Vet Sci.* 2021; Special Issue 1:20-6.
- Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, Bienfang P, Schrank K, Dickey R, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs.* 2008 Mar;6(3):456-79.
- Chinain M, Gatti CM, Roué M, Darius HT. Ciguatera poisoning in French Polynesia: insights into the novel trends of an ancient disease. *New Microbes New Infect.* 2019 Sep;31:100565.
- Dechraoui Bottein MY, Wang Z, Ramsdell JS. Toxicokinetics of the ciguatoxin P-CTX-1 in rats after intraperitoneal or oral administration. *Toxicology.* 2011 Jun;284(1-3):1-6.
- FAO/WHO. Report of the Expert Meeting on Ciguatera Poisoning. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2020.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: FDA; 2021.
- Friedman MA, Fernandez M, Backer LC, Dickey RW, Bernstein J, Schrank K, et al. An updated review of ciguatera fish poisoning: clinical, epidemiological, environmental, and public health management. *Mar Drugs.* 2017 Mar 14;15(3):72. doi:10.3390/md15030072.
- Lewis RJ. Ciguatoxins: chemical structure and mechanism of action. In: Hall S, Strichartz G, editors. *Marine Toxins: Origins, Structures, and Molecular Pharmacology.* Washington DC: American Chemical Society; 1990. p.191-206.
- Murata M, Yasumoto T. Chemistry and toxicology of marine toxins. *J Nat Toxins.* 2000;9(3):391-409.
- Bottein Dechraoui MY, Wang Z, Ramsdell JS. Toxicokinetics of the ciguatoxin P-CTX-1 in rats after intraperitoneal or oral administration. *Toxicology.* 2011 Jun;284(1-3):1-6.
- Catterall WA, Cestèle S, Yarov-Yarovoy V, Yu FH, Konoki K, Scheuer T. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicon.* 2007 Feb;49(2):124-41. doi: 10.1016/j.toxicon.2006.09.022.
- Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. *Toxicon.* 2010 Oct;56(5):618-28.
- Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Yasumoto T. Structures of ciguatoxin and its congener. *J Am Chem Soc.* 1989;111(24):8929-31.
- Wang X, Chen X, editors. *Novel nanomaterials for biomedical, environmental and energy applications.* Amsterdam: Elsevier; 2019.
- Soares MMP, Costa GR, Neto JS. Revisão de literatura sobre doenças transmitidas por alimentos relacionadas ao consumo de pescados no Brasil: 2012 a 2022. *Rev Pan Amaz Saude.* 2022;13:e202300367.
- Brasil, Pernambuco, Secretaria Estadual de Saúde. Nota Técnica Conjunta nº 06/2025 – Ciguatera em Fernando de Noronha. Recife: SES/PE; 2025.
- Torres MC, Leão RNQ, Matias MFS. Intoxicação alimentar por ciguatera no Espírito Santo, Brasil, 2012. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2014;73(1):98-104.
- Junior VH, Xavier JL, Fernandes LMC. Intoxicação por ciguatera em turistas em Fernando de Noronha: relato de caso. *Braz J Infect Dis.* 2024;28(Supl. 1):S94.
- Rio Grande do Norte. Secretaria de Estado da Saúde Pública. Nota Informativa nº 1/2025 - SESAP - CVS - SUVIGE - AGUDAS. Natal (RN): SESAP; 2025.
- Mattei C, Benoit E, Molgó J. An overview of the ion channel modulation and neurocellular disorders induced by ciguatoxins. In: *Toxins and Ion Transfers.* SFET Publications; 2011. p. 39-42. (Collection Rencontres en Toxinologie).
- Chinain M, Gatti CMI, Darius HT, Quod JP, Tester PA. Ciguatera poisonings: A global review of occurrences and trends. *Harmful Algae.* 2021 Feb;102:101873.
- Laurent D, Chinain M, Deixonne T, Maestrini S. Ciguatera shellfish poisoning (CSP), a new ecotoxicological phenomenon. From cyanobacteria to humans via giant clams. In: *Food Chain: New Research.* Chapter 1. New York: Nova Science; 2012.
- Gatti CMI, Lonati D, Darius HT, Zancan A, Roué M, Schicchi A, et al. *Tectus niloticus* (Tegulidae, Gastropod) as a Novel Vector of Ciguatera Poisoning: Clinical Characterization and Follow-Up of a Mass Poisoning Event in Nuku Hiva Island (French Polynesia). *Toxins* (Basel). 2018 Feb 28;10(3):102. doi: 10.3390/toxins10030102.
- Oehler E, Gatti C, Legrand AM, Ghawche F. Ciguatera and acute polyradiculoneuritis. Description of two cases in French Polynesia: immunoallergic hypothesis? *Med Trop (Mars).* 2009 Feb;69(1):75-7.
- Baumann F, Bourrat MB, Pauillac S. Prevalence, symptoms and chronicity of ciguatera in New Caledonia: Results from an adult population survey conducted in Noumea during 2005. *Toxicon.* 2010 Oct;56(5):662-7.
- Pearn J. Chronic ciguatera: One organic cause of the chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 1996;(2-3):29-34.
- Haddad Junior V, Reis SLCD. Ciguatera on the coast of Northeastern Brazil: report of an outbreak in Fernando de Noronha Archipelago. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2023 Nov 27;56:e04042023. doi: 10.1590/0037-8682-0404-2023.
- Boada LD, Zumbado M, Luzardo OP, Almeida-González M, Plakas SM, Granade HR, et al. Ciguatera fish poisoning on the West Africa Coast: An emerging risk in the Canary Islands (Spain). *Toxicon.* 2010 Dec;56(8):1516-9.
- Katz AR, Terrell-Perica S, Sasaki DM. Ciguatera on Kauai: investigation of factors associated with severity of illness. *Am J Trop Med Hyg.* 1993 Oct;49(4):448-54.

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

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



# Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD)

*Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)*

Joseane Chiabai<sup>1</sup>, Thais Costa Lima de Moura<sup>2</sup>, Mayra de Barros Dorna<sup>2</sup>,  
Gesmar Rodrigues Silva Segundo<sup>3</sup>

## RESUMO

A Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD) é uma das complicações graves dos erros inatos da imunidade e está relacionada à desregulação imunológica e a fenômenos autoimunes. O diagnóstico requer associação das manifestações clínicas aos achados funcionais, tomográficos e histológicos. O tratamento imunossupressor, com corticosteroides ou agentes citotóxicos, é a primeira linha de abordagem, visando controlar a inflamação. No entanto, a resposta à terapia é variável e muitos pacientes apresentam progressão da doença e desenvolvimento de fibrose pulmonar. Nesta revisão destacamos os aspectos mais relevantes sobre a patogênese e diagnóstico, discutindo-se as opções terapêuticas, com base nas publicações dos últimos 10 anos.

**Descritores:** Doenças da imunodeficiência primária, doenças pulmonares intersticiais, imunodeficiência de variável comum, doenças do sistema imunitário.

## ABSTRACT

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) is a serious complication of inborn errors of immunity and is associated with immune dysregulation and autoimmune phenomena. Diagnosis requires the integration of clinical manifestations with functional, tomographic, and histological findings. Immunosuppressive therapy, with corticosteroids or cytotoxic agents, is the first-line approach aimed at controlling inflammation. However, response to therapy is variable, and many patients experience disease progression with the development of pulmonary fibrosis. This review highlights the most relevant aspects of GLILD pathogenesis and diagnosis and discusses treatment options, based on publications from the past 10 years.

**Keywords:** Immune system diseases, interstitial lung diseases, common variable immunodeficiency, primary immunodeficiency diseases.

## Introdução

O termo GLILD (do inglês, *Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease*) refere-se a uma doença pulmonar intersticial associada a infiltrado linfocítico e/ou inflamação granulomatosa<sup>1</sup>. É uma das complicações não infecciosas dos pacientes com erros inatos da imunidade (EII) e ocorre especialmente nos pacientes que apresentam imunodeficiência comum variável (IDCV), mas também naqueles que apresentam mutações nos genes *KMT2D* (N-methyltransferase2D), *RAG1* (*recombination-*

*activation gene 1*), *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), *LRBA* (*LPS-responsive beige-like anchor protein*), *NFKB1* (*nuclear factor kappa B subunit 1*), *TNFRSF13B* (*tumor necrosis factor superfamily member 13b*), *STAT1*, *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription*) e na síndrome de deleção do 22q11.2<sup>2,3</sup>. Acomete com mais frequência pacientes entre 20 e 50 anos, embora também ocorra na faixa etária pediátrica<sup>4,5</sup>. As mulheres são mais afetadas que os homens, e

1. Universidade Federal do Espírito Santo, Pediatria - Vitória, ES, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Alergia e Imunologia Pediátrica - São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal de Uberlândia, Alergia e Imunologia - Uberlândia, MG, Brasil.

Submetido em: 16/02/2025, aceito em: 07/08/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):298-306.

aproximadamente 70% têm história progressiva de citopenias autoimunes<sup>6</sup>.

## Patogênese

A patogênese ainda não é completamente compreendida, sendo uma complicação não infecciosa grave dos EII, onde predominam fenômenos relacionados à desregulação imunológica. O aumento do número de células T ativadas e células T de memória; a maior produção de fator ativador de células B (BAFF), que ocasiona ativação do fator anti-apoptótico Bcl-2, promovendo maior sobrevivência de células B; e a expansão de células B CD21<sup>low</sup> e autorreativas têm sido postulados como responsáveis pela interação aberrante entre células T e B<sup>7</sup>.

Adicionalmente, as células T CD4 foliculares com fenótipo Th1 (CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>) estão em maior número tanto no sangue periférico quanto no linfonodo de pacientes com IDCV com complicações não infecciosas. Essa expansão foi associada à maior produção de IFN- $\gamma$  e acúmulo de células B T-bet<sup>+</sup>CD21<sup>low</sup> no

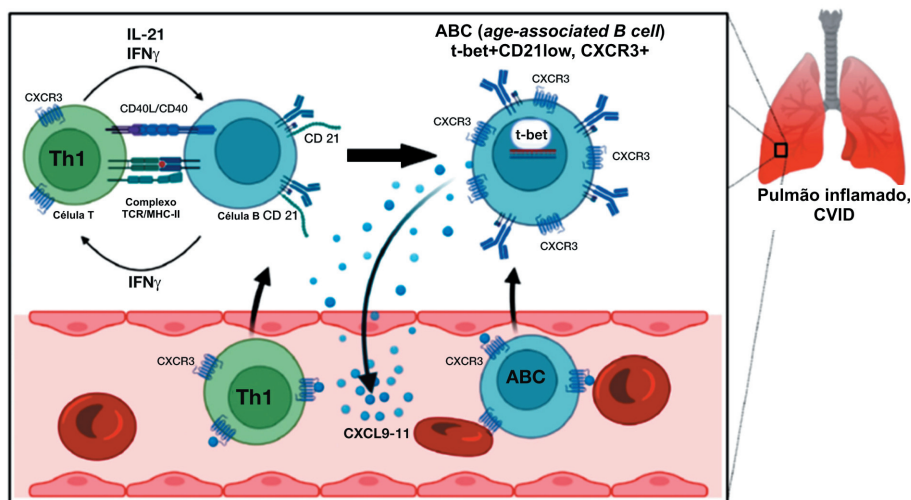
sangue periférico e nos gânglios linfáticos. As células B T-bet são um subconjunto de células B que expressam os marcadores mielóides CD11c e CD11b, que aumentam com a idade<sup>8</sup>. A Figura 1 ilustra o ciclo de expansão e migração de células B associadas à idade, nos locais de inflamação.

De modo interessante, as infecções virais, como pelo herpesvírus humano 8 (HHV8) e microbioma da orofaringe com abundância relativa de *Streptococcus*, em pacientes com IDCV, também foram relacionados à GLILD, mas há necessidade de mais evidências<sup>9,10</sup>.

## Diagnóstico

### Manifestações clínicas

Tosse e dispneia, que se intensificam de forma lenta e progressiva ao longo de meses a anos, são os sintomas mais comuns. Por serem inespecíficos podem fazer com que a doença seja confundida com outras enfermidades pulmonares que se apresentam com padrão intersticial ou granulomatoso, especial-



**Figura 1**

Células TH1 expressando CXCR3 interagem com as células B durante a apresentação do antígeno via CD40L/CD40, secretando IL-21 e IFN- $\gamma$ . Isso leva à indução de ABCs (*age-associated B cell*), caracterizada pela diminuição da expressão de CD21 e regulação positiva de fator de transcrição T-bet e receptor de quimiocinas CXCR3. Por sua vez, as ABCs secretam IFN- $\gamma$ , promovendo ainda mais células TH1. As células dos tecidos inflamados, incluindo as ABCs, expressam as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, que se ligam ao receptor CXCR3 e promovem ainda mais a migração de ABCs e expressão de células TH1 CXCR3 no tecido alvo

Adaptada de Long A et al.<sup>9</sup>.

mente sarcoidose, sobretudo se o EII ainda não tiver sido diagnosticado ou nos casos em que o GLILD é a manifestação inicial do EII.

A Tabela 1 mostra diferenças e semelhanças entre GLILD e sarcoidose. Outros diagnósticos diferenciais são distúrbios linfoproliferativos, infecções granulomatosas (por micobactérias e fungos) e outras causas de doenças pulmonares granulomatosas, como reações a medicamentos, exposições ocupa-

cionais (beriliose), pneumonite por hipersensibilidade e vasculite<sup>11</sup>.

Outros achados como a esplenomegalia e linfonodomegalia são comuns ao exame físico. A hiperplasia regenerativa nodular no fígado está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com GLILD, podendo ocorrer ainda enteropatia e citopenias autoimunes. Nesse sentido, a GLILD é o componente pulmonar de uma doença linfopro-

**Tabela 1**

Diferenças entre doença pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa (GLILD) e sarcoidose

	GLILD (%)	Sarcoidose (%)
<b>Órgão acometido</b>		
Pulmão	51	95
Linfonodos/baço	46	15/7
Fígado	41	11
Trato digestório	15	raro
Medula óssea	8	4
Pele	7	16
<b>Características clínicas e laboratoriais</b>		
Infecções recorrentes	++++	+/-
Autoimunidade	+++	+
Nível de imunoglobulinas	Baixo	Normal ou alto. Pode ser baixo em pacientes em uso prolongado de CS
Pneumonia intersticial linfocítica	++++	++
Bronquiolite folicular	++++	++
Relação CD4/CD8 LBA	Usualmente normal	Alto (> 3,5)
Remissão espontânea	+/-	+++
<b>Características radiológicas (TCAR tórax)</b>		
Acometimento do parênquima	Zonas pulmonares inferiores	Zonas pulmonares superiores
Nódulos circundados por opacidade em vidro fosco	+++	+
Adenopatia hilar	+	+++
Nódulos	Proeminente, largos, distribuídos aleatoriamente ou perilinfáticos	Micronodular, perilinfático em distribuição broncovascular
Bronquiectasias	+++	+

CS: corticosteroide sistêmico.

Adaptada de Verbsky JW & Routes JM<sup>16</sup> e Perlman DM et al.<sup>35</sup>.

liferativa granulomatosa multissistêmica, fruto da desregulação imunológica em pacientes com diversos tipos de erros inatos da imunidade<sup>6</sup>.

Pacientes com IDCV e GLILD podem ser frequentemente assintomáticos e, portanto, uma tomografia de tórax de triagem deve ser realizada inicialmente e no acompanhamento de todos os pacientes com esse diagnóstico<sup>12</sup>. Em pacientes que não apresentam evidência de doença pulmonar intersticial na triagem inicial, recomenda-se realizar novo exame a cada quatro a cinco anos, ou menos, se o paciente apresentar declínio nos valores dos testes anuais de função pulmonar ou se desenvolver sintomas de dispneia ao esforço, tosse ou alteração no padrão da tosse, fadiga excessiva ou sudorese noturna<sup>1</sup>.

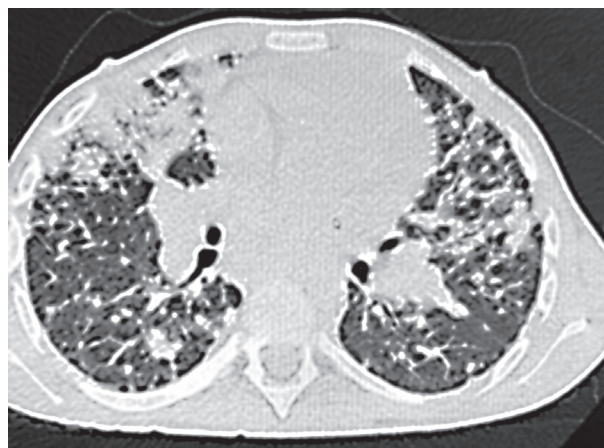
### **Função pulmonar (FP)**

A avaliação da função pulmonar nos pacientes com GLILD tem maior utilidade no acompanhamento que no diagnóstico, sendo importante para análise da progressão da doença e resposta ao tratamento. A pletismografia é o exame preferencial por permitir uma análise mais abrangente e os achados evidenciam distúrbio restritivo e disfunção intersticial, com valores menores de capacidade pulmonar total e baixa capacidade de difusão de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ )<sup>13,14</sup>. Ressalta-se, no entanto, que alguns pacientes possam apresentar FP normal, especialmente no caso de doença com menor extensão de acometimento pulmonar<sup>15</sup>. Durante o seguimento, um aumento de 20% ou mais na  $DL_{CO}$  tem sido considerado uma resposta significativa entre pacientes respondedores ao tratamento<sup>1</sup>.

### **Achados tomográficos**

Os achados à tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) incluem alterações micro e macronodulares, centrolobulares generalizadas, predominando nas zonas pulmonares inferiores<sup>16</sup>. Espessamento do septo interlobular, imagens em vidro fosco, adenopatia hilar e/ou mediastinal e bronquiectasias também são descritos<sup>1,14,17</sup>. Já a fibrose e o faveolamento têm sido observados em casos mais avançados<sup>11</sup>. Cistos de paredes finas de distribuição broncovascular, como visto frequentemente em pneumonia intersticial linfocítica (PIL), não são um padrão frequente ou dominante no GLILD, mas podem ser úteis na diferenciação em relação à bronquiolite folicular ou linfoma difuso<sup>11</sup>.

Um achado comum é o aumento e diminuição das opacidades pulmonares, e o diagnóstico diferencial vai incluir pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica, distúrbios granulomatosos infecciosos e não infecciosos e doenças linfoproliferativas. A natureza frequentemente migratória dos nódulos na TCAR seriada muitas vezes exclui granuloma, infecção e linfoma e sugere pneumonia em organização<sup>11</sup>. A Figura 2 ilustra alguns desses achados. No entanto, os achados clínicos, radiológicos e funcionais são frequentemente inespecíficos, e a biópsia pulmonar pode ser necessária para firmar o diagnóstico.



**Figura 2**

Alterações encontradas em TCAR de tórax em paciente adolescente com GLILD. Espessamento intersticial difuso. Consolidações coalescentes em LM, língula e lobo inferior bilateralmente. Nódulos definidos perivascularares, bilaterais

### **Achados biópsia pulmonar**

A biópsia pulmonar, além de muito importante para confirmação diagnóstica, auxilia na exclusão de diagnósticos diferenciais, especialmente infecções e neoplasia. Os achados patológicos típicos incluem infiltração linfocítica peribronquiolar/intersticial (pneumonia intersticial linfocítica), granulomas e pneumonia em organização<sup>18</sup>.

A proliferação linfoide é um achado importante e diferentes padrões têm sido descritos, incluindo bronquiolite folicular, pneumonite intersticial linfocítica (LIP), infiltrado linfocítico e hiperplasia nodular linfoide (HNL). Em uma série de casos de pacientes com IDCV, na qual se buscou correlação entre os achados clínicos e laboratoriais e as alterações pulmonares, a hiperplasia nodular linfoide pareceu ser um preditor de um espectro mais grave da IDCV<sup>19</sup> e bronquiolite

folicular e/ou LIP foram encontradas em cerca de metade dos casos de GLILD<sup>20</sup>.

Os granulomas podem ser encontrados em todo o parênquima pulmonar e tendem a ser bem circunscritos, mas é importante ressaltar que esse achado nem sempre está presente<sup>18</sup>. Além disso, a doença compartilha algumas características histológicas semelhantes à sarcoidose e pneumonite por hipersensibilidade. Assim, correlação clínica e radiológica é importante para distinguir essas condições.

Pneumonia em organização, um padrão histológico caracterizado por pólipos de tecido de granulação dentro de ductos alveolares e alvéolos, com inflamação crônica do parênquima pulmonar adjacente, é relatado com frequência nos pacientes com GLILD<sup>18</sup>.

A fibrose pulmonar é descrita em um quarto dos pacientes, mas estudos apontam que a maioria dos doentes pode ter algum grau de comprometimento, e isto representa um mau prognóstico<sup>21</sup>.

A imuno-histoquímica do infiltrado linfocítico revela predomínio de linfócitos T CD4 e número variável de células T CD8 e células B, e ausência de células T reguladoras FOXP3-positivas<sup>22,23</sup>. Estruturas linfoides terciárias, com evidência de centros germinativos, têm sido descritas<sup>19,23</sup>. A Tabela 2 indica a distribuição dos achados histopatológicos de biópsias pulmonares de pacientes com IDCV apresentando doença pulmonar intersticial, e a Tabela 3 resume as principais alterações tomográficas e da biópsia.

## Tratamento

O manejo de pacientes com GLILD requer uma equipe multidisciplinar envolvendo imunologistas,

pneumologistas, radiologistas e patologistas, além de fisioterapia respiratória e apoio psicológico, quando necessários.

O tratamento farmacológico consiste principalmente em medicação imunossupressora, além da reposição de imunoglobulina. Os níveis séricos de IgG devem ser otimizados antes do início da terapia com imunossupressor, sendo proposto nível sérico de pelo menos 1.000 mg/dL<sup>4</sup>.

De uma forma geral, a terapia imunossupressora não será necessária para todos, e fica reservada para os casos em que há deterioração da função pulmonar, a qual é caracterizada principalmente por uma redução de pelo menos 20% na difusão do monóxido de carbono. Assim, as principais indicações são: pacientes sintomáticos ou assintomáticos, com deterioração e alteração da função pulmonar; e paciente sintomático com função pulmonar normal, mas em deterioração<sup>1,7</sup>.

A terapia com corticosteroide sistêmico (CS) é considerada de primeira escolha<sup>1</sup>. Entretanto, metade dos pacientes não responde aos corticosteroides, sendo necessária uma terapia de segunda linha<sup>7,24</sup>. Os agentes de segunda linha mais usados têm sido azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila. A combinação de azatioprina com rituximabe foi escolhida em várias séries de casos por seus efeitos combinados nas células T e B, respectivamente<sup>6,7,24</sup>.

## Corticosteroide sistêmico (CS)

Os corticosteroides têm sido propostos como a primeira opção do tratamento de GLILD<sup>1</sup>. A dose ini-

**Tabela 2**

Variações dos achados histológicos reportados em diferentes estudos de literatura de pacientes com IDCV e GLILD

Granulomas	Hiperplasia linfoide pulmonar			Hiperplasia linfoide	Pneumonia em organização	Fibrose pulmonar	
	Inflamação intersticial	Inflamação peribrônquica	Infiltração linfocítica			Fibrose	Remodelamento
5 a 93%	33 a 100%	33 a 100%	17 a 97%	29 a 33%	32 a 87%	3 a 75%	16 a 37%

**Tabela 3**

Resumo dos principais achados na tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) e biópsia pulmonar de pacientes com GLILD

Padrão de TCAR de tórax	Distribuição	Características	Outros achados
<b>GLILD típica</b>	<b>Axial:</b> predomínio peribroncovascular <b>Craniocaudal:</b> predominância em bases pulmonares	Presença de <b>todos</b> os seguintes achados: – Nodularidade – Opacidade em vidro fosco – Consolidação	– Linfadenopatia hilar e mediastinal – Esplenomegalia
<b>Compatível com GLILD</b>	<b>Heterogênea ou difusa</b>	Presença de <b>alguns</b> , mas não todos os seguintes achados: – Nodularidade – Opacidade em vidro fosco – Consolidação – Esplenomegalia	– Linfadenopatia hilar e mediastinal – Esplenomegalia
<b>Favorece diagnóstico alternativo</b>	<b>Predomínio no lobo superior</b> , como na pneumonite de hipersensibilidade ou sarcoidose. <b>Distribuição assimétrica unilateral ou bilateral</b> , como na aspiração ou infecção	<b>Presença de:</b> – Nódulo focal ou massa aumentando progressivamente em 3-6 meses apesar do tratamento (sugestivo de linfoma)	<b>Ausência de:</b> – Linfadenopatia – Esplenomegalia

Padrão histopatológico	Critérios
<b>GLILD típica</b>	Presença de <b>dois critérios principais</b> em pelo menos um lobo pulmonar na biópsia cirúrgica: 1. Hiperplasia linfoide pulmonar com centros germinativos reativos na forma de: – Bronquiolite folicular e/ou – Hiperplasia linfoide nodular e/ou – Qualquer infiltrado linfocítico intersticial 2. Granulomas (bem formados, moderados ou malformados)
<b>LIP associada à CVID sem granulomas</b>	Presença de <b>dois critérios principais</b> em pelo menos um lobo pulmonar na biópsia cirúrgica: – Bronquiolite folicular e/ou – Hiperplasia linfoide nodular e/ou – Qualquer infiltrado linfocítico intersticial <b>E ausência de granulomas e de achados sugestivos de diagnóstico alternativo</b>
<b>Favorece diagnóstico alternativo</b>	Achados histopatológicos indicativos de outras doenças: – <b>Infecção:</b> granulomas bem formados, frequentemente com necrose, exame positivo para infecções. – <b>Doenças linfoproliferativas:</b> proliferação linfocítica atípica com diagnóstico de linfoma confirmado por imunohistoquímica, imunofenotipagem por citometria de fluxo e monoclonalidade confirmada por rearranjo gênico positivo – <b>Pneumonite de hipersensibilidade:</b> distribuição bronquiocêntrica/accentuação com granulomas mal formados e metaplasia peribronquiolar proeminente – <b>Sarcoidose:</b> granulomas bem formados coalescentes associados à fibrose hialina, distribuição linfática e ausência de inflamação intersticial significativa – <b>Berilioose:</b> histologia semelhante à sarcoidose; histórico de exposição e teste de proliferação de linfócitos positivo para berílio, quando disponível – <b>Pneumonia intersticial não específica:</b> idiopática ou secundária a outras causas (ex.: toxicidade medicamentosa, doenças do tecido conjuntivo), ausência de granulomas – <b>Doença relacionada à IgG4:</b> infiltrado marcado de plasmócitos com aumento da proporção de células IgG4+; ausência de granulomas

cial de prednisona/prednisolona utilizada na literatura é variável. Alguns autores, baseados na experiência clínica, defendem uma dose inicial de 1 mg/kg/dia até melhora significativa das anormalidades radiológicas e da função pulmonar e, então, uma redução gradual<sup>1</sup>. O tempo total de tratamento não está bem estabelecido.

Estudo observacional retrospectivo e prospectivo multicêntrico demonstrou que o tratamento com corticosteroides ocasionou uma melhora clínica e/ou radiológica em 67% dos pacientes, sem aumento das infecções do trato respiratório. A resposta na tomografia foi alcançada em 76% dos casos, enquanto a melhora dos testes de função pulmonar foi alcançada em 37% dos pacientes, e a remissão em longo prazo em 42%<sup>25</sup>. Por outro lado, a terapia de manutenção com baixas doses de corticoide não proporcionou nenhum benefício e a eficácia de um novo curso de tratamento em pacientes com doença recidivante foi baixa. Em relação aos efeitos colaterais, o referido estudo não evidenciou aumento de risco de infecções<sup>25</sup>. No entanto, outros efeitos colaterais como síndrome de Cushing e osteopenia têm que ser considerados e prevenidos, uma vez que é um tratamento em longo prazo<sup>2,25</sup>.

### Agentes imunossupressores

Os agentes com ação imunossupressora mais utilizados após a falha do uso de corticoide são azatioprina, micofenolato de mofetila e rituximabe (RTX), combinados ou em monoterapia, não havendo consenso sobre uma terapia preferencial<sup>1,26-28</sup>.

A combinação de rituximabe e azatioprina (ou micofenolato) mostrou melhora clínica em diversos estudos, com uma taxa de resposta de 92% para as anormalidades do parênquima pulmonar. O tempo de tratamento variou entre 16 e 18 meses<sup>6,7,27</sup>. Remissão mantida da doença ocorreu em 75% dos pacientes tratados, sendo a mediana do seguimento de 4 anos<sup>6</sup>. Estudos de casos também descrevem melhora nos testes de função pulmonar<sup>28-30</sup>.

A monoterapia com o rituximabe, da mesma forma, tem revelado bons resultados, com melhora clínica, funcional e radiológica<sup>26</sup>. Embora a maior parte do efeito imunomodulador do RTX seja a depleção de células B, há evidências de que ele também possa interferir na ação de células TCD4 e TCD8<sup>31</sup>. É possível que o efeito no compartimento das células T consista em reduzir, indiretamente, a ativação das células T<sup>26</sup>, além de promover aumento das células T regulatórias e normalização da relação Th1/Th2<sup>31</sup>.

Além disso, dados experimentais mostraram que as células B nos pulmões desempenham um papel na geração de células CD4 de memória<sup>32</sup>. A Figura 3 ilustra os mecanismos propostos para explicar o efeito imunossupressor do RTX.

Os esquemas terapêuticos sugeridos são os seguintes<sup>6,7</sup>:

- Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> por infusão, a cada 7 dias, por 4 semanas, repetindo-se a infusão a cada 6 meses, em um total de 3 a 4 cursos da medicação (12 a 16 infusões);
- Azatioprina: 1 a 2 mg/kg/dia;
- Micofenolato de mofetila: 250 a 1.000 mg, 2x/dia.

### Outras opções terapêuticas

Outros medicamentos relatados como potencialmente úteis no tratameto de GLILD são agentes anti-TNF, ciclosporina, hidroxicloroquina, metotrexato, tacrolimo, abatacept e sirolimus<sup>1,7,33</sup>, contudo, são alternativas terapêuticas que ainda requerem mais estudos.

O sirolimus, um inibidor da mTOR que afeta as células T efetoras e pode causar diminuição da sobrevivência dos linfócitos, teve sua eficácia comprovada em distúrbios imunes monogênicos, como na síndrome PI3Kδ, deficiência de CTLA4 e distúrbios linfoproliferativos autoimunes. Uma maior expressão de CTLA-4 por células T reguladoras após o uso de sirolimus sugere uma melhora das funções das células T<sup>33</sup>. Da mesma forma, abatacept também tem sido proposto para pacientes com haploinsuficiência de CTLA-4 e defeitos de LRBA, com significante melhora na função pulmonar e achados radiológicos<sup>7</sup>.

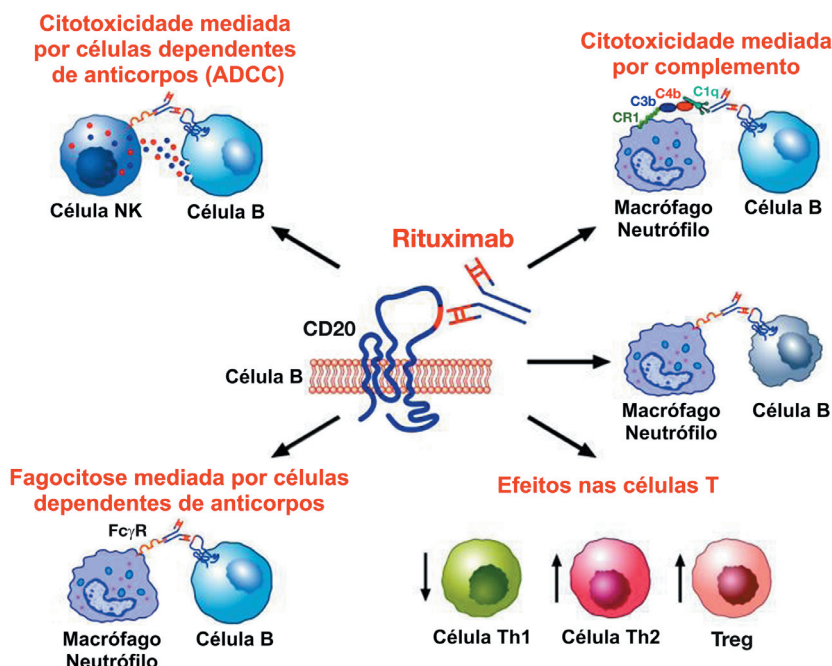
### Monitorização

A resposta ou progressão do tratamento deve ser avaliada utilizando parâmetros clínicos, radiológicos e função pulmonar.

A avaliação funcional pode ser repetida após 3 meses do início do tratamento, preferencialmente por pletismografia, onde aumento de 20% na DL<sub>CO</sub> já é considerado significativo. Sugere-se repetir a TCAR pós 4 a 6 meses<sup>1</sup>. A radiografia de tórax também pode ser usada para monitorar a doença, se as alterações são inicialmente visíveis.

### Prognóstico

O diagnóstico de GLILD está associado a um desfecho ruim em pacientes com IDCV. Estudo re-

**Figura 3**

Representação esquemática dos mecanismos que têm sido propostos para explicar os efeitos imunossupressores do RTX. RTX é um anticorpo (IgG1) monoclonal quimérico, que tem como alvo a proteína CD20, em células B humanas. Ele depleta as células B, principalmente através de uma citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade mediada pelo complemento (CMC). Há evidências de que o RTX pode diminuir as células Th1 e pode aumentar as células Th2 e Treg

Adaptada de Pecoraro A, et al.<sup>31</sup>.

prospectivo de 69 pacientes observou uma redução significativa de 50% (13,7 anos) na sobrevida média dos pacientes com IDCV e GLILD, quando comparada à sobrevida média de pacientes sem a doença<sup>34</sup>.

## Conclusão

GLILD é a causa mais comum de doença pulmonar difusa que afeta os pacientes com erro inato da imunidade, especialmente pacientes com IDCV, e representa uma manifestação de uma doença linfoproliferativa granulomatosa sistêmica.

Os estudos envolvendo tratamento incluem pequeno número de pacientes e são muitas vezes de baixa qualidade e com alto risco de viés, não sendo possível ainda definir qual opção terapêutica é ideal no tratamento. Além disso, a eficácia das diferentes terapias pode sofrer influência da heterogeneidade da etiologia e das manifestações das doenças.

Mais estudos são necessários sobre a patogênese, história natural e tratamento ideal da GLILD em

coortes multicêntricas maiores. As áreas de pesquisa devem incluir comparação de regimes imunossupressores, bem como o tempo e a segurança da descontinuação dos medicamentos.

## Referências

- Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul-Aug;5(4):938-45.
- Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, Mukhina A, Roppelt A, Yuhacheva D, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:704261. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261.
- Matson EM, Abyazi ML, Bell KA, Hayes KM, Maglione PJ. B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2021;11:622114.
- Galant-Swafford J, Catanzaro J, Achcar RD, Cool C, Koelsch T, Bang TJ, et al. Approach to diagnosing and managing granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *EClinicalMedicine.* 2024;75:102749. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102749.

5. Pac M, Bielecka T, Grzela K, Komarnicka J, Langfort R, Koltan S, et al. Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders-A Multicenter Observational Study. *Front Immunol.* 2020;11:1950. doi: 10.3389/fimmu.2020.01950.
6. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N, et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):704-12.e17. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.021.
7. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VASH, et al. Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12:606099. doi: 10.3389/fimmu.2021.606099.
8. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):70-80. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.001.
9. Berbers RM, Mohamed Hoessein FAA, Ellerbroek PM, van Montfrans JM, Dalm VASH, van Hagen PM, et al. Low IgA Associated With Oropharyngeal Microbiota Changes and Lung Disease in Primary Antibody Deficiency. *Front Immunol.* 2020;11:1245. doi: 10.3389/fimmu.2020.01245.
10. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med.* 2005;202(4):479-84. doi: 10.1084/jem.20050381.
11. Fernández Pérez ER. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):621-32. doi: 10.1016/j.iac.2012.08.003.
12. Maarschalk-Ellebroek LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, Lammers JW, Bloem AC, Hoepelman AI, et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):642-54. doi: 10.1007/s10875-014-0068-6.
13. Buso H, Firinu D, Gambier RF, Scarpa R, Garzi G, Soccodato V, et al. Lung function trajectories in common variable immunodeficiencies: An observational retrospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Nov 19;S0091-6749(24)01230-2. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.037.
14. Cabanero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Forero-Naranjo LF, Baettig-Arriagada EJ, Núñez-Beltrán M, Cañada-Martínez AJ, et al. Integrating Clinics, Laboratory, and Imaging for the Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency-Related Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2022;13:813491. doi: 10.3389/fimmu.2022.813491.
15. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):115-22. doi: 10.1183/09031936.00189011.
16. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):330-5.
17. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front Immunol.* 2021;12:627423. doi: 10.3389/fimmu.2021.627423.
18. Dhalla F, Lochlainn DJM, Chapel H, Patel SY. Histology of Interstitial Lung Disease in Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol.* 2020;11:605187. doi: 10.3389/fimmu.2020.605187.
19. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):535-42. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.022.
20. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149.
21. Patel S, Anzilotti C, Lucas M, Moore N, Chapel H. Interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency disorders: several different pathologies? *Clin Exp Immunol.* 2019;198(2):212-23. doi: 10.1111/cei.13343.
22. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency-histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol.* 2015 Sep;46(9):1306-14. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.011.
23. Friedmann D, Unger S, Keller B, Rakhmanov M, Goldacker S, Zissel G, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Reflects a TH1-CD21low B-Cell Interaction in CVID-Related Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2021;11:616832. doi: 10.3389/fimmu.2020.616832.
24. Van de Ven AAJM, Alfaro TM, Robinson A, Baumann U, Bergeron A, Burns SO, et al. Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey. *Front Immunol.* 2020;11:606333. doi: 10.3389/fimmu.2020.606333.
25. Smits B, Goldacker S, Seneviratne S, Malphettes M, Longhurst H, Mohamed OE, et al. The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(2):528-37.
26. Tessarin G, Baronio M, Gazzarelli L, Rossi S, Chiarini M, Moratto D, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective as First-Line Treatment for Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in CVID Patients. *J Clin Immunol.* 2023;43(8):2091-103.
27. Tillman R, Guillerman RP, Trojan T, Silva-Carmona M, Chinn IK. Treatment-Responsive Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Pediatric Case of Common Variable Immunodeficiency. *Front Pediatr.* 2019 Mar 29;7:105. doi: 10.3389/fped.2019.00105.
28. Motezuma SI, Panizo CM, Landecho MF. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease successfully treated with a combination regimen of rituximab and azathioprine. *Med Clin (Barc).* 2017;149(7):312-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.041.
29. Jolles S, Carne E, Brouns M, El-Shanawany T, Williams P, Marshall C, et al. FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):138-45. doi: 10.1111/cei.12856.
30. Limsuwat C, Daroca PJ, Lasky JA. A 56-Year-Old-Man With Common Variable Immunodeficiency and Worsening Dyspnea. *Chest.* 2018;154(1):e27-e30. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.034.
31. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, Marone G, Rivellese F, Rossi FW, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy.* 2019;17:9. doi: 10.1186/s12948-019-0113-3.
32. Cereser L, De Carli R, Girometti R, De Pellegrin A, Reccardini F, Frossi B, et al. Efficacy of rituximab as a single-agent therapy for the treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1055-1057.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.041.
33. Deyà-Martínez A, Esteve-Solé A, Vélez-Tirado N, Celis V, Costa J, Cols M, et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lymphocytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T cells. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):425-32. doi: 10.1111/pai.12890.
34. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):415-21. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.057.
35. Perlman DM, Sudheendra MT, Racilla E, Allen TL, Joshi A, Bhargava M. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease Mimicking Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(3):e2021025. doi: 10.36141/svld.v38i3.11114.

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

Correspondência:

Joseane Chiabai

E-mail: joseane.chiabai@ufes.br / josechiabai@hotmail.com



# Imunossenescência em idosos portadores de tuberculose pulmonar

*Immunosenescence in older adults with pulmonary tuberculosis*

Ana Laura Pereira<sup>1</sup>, Andrea Gobetti Coelho Bombonatte<sup>1</sup>

## RESUMO

A imunossenescência representa a alteração do sistema imunológico associada ao envelhecimento, favorecendo uma menor eficácia na resposta à tuberculose, sendo essencial compreender essa alteração diante do envelhecimento mundial. O presente estudo teve como objetivo descrever a resposta imune à tuberculose pulmonar, as alterações imunossenescentes relacionadas ao envelhecimento e sua influência na suscetibilidade frente à doença em idosos. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica utilizando como fonte as principais bases de dados, sendo selecionados artigos dos últimos 20 anos voltados ao tema de estudo, e desconsiderados aqueles que abordaram sobre tuberculose extrapulmonar e imunossenescência associada a outras doenças. A análise permitiu identificar os principais mecanismos imunológicos na resposta à infecção por tuberculose, a atuação das células, a importância das citocinas e a formação do granuloma. Além disso, evidenciaram-se os fatores que compõem a imunossenescência, como senescência celular e o fenômeno do *inflammaging*, e sua influência na resposta à infecção e na manutenção do granuloma em idosos. O estudo ressalta as dificuldades de diagnóstico que podem ocorrer devido à senilidade, comorbidades e diferenças de manifestação clínica, evidenciando que o tratamento nesta população requer cuidado especial e constante atualização dos profissionais da saúde. Conclui-se que o idoso com tuberculose merece um olhar diferenciado em seu diagnóstico e tratamento, a imunossenescência deve ser objeto de estudos mais aprofundados para elucidar as ambiguidades presentes na literatura, os profissionais da saúde devem aprimorar a compreensão das mudanças imunológicas decorrentes da imunossenescência, e que deve ser investido em políticas públicas voltadas à população idosa.

**Descritores:** Senescência celular, envelhecimento, *Mycobacterium tuberculosis*, fatores imunológicos.

## ABSTRACT

Immunosenescence refers to age-related alterations in the immune system, which may lead to a less effective response to tuberculosis, making its understanding essential in the context of global population aging. This study aimed to describe the immune response to pulmonary tuberculosis, the immunosenescence changes associated with aging, and their influence on disease susceptibility in older adults. A literature review was conducted using major databases, selecting articles published over the past 20 years that addressed the topic of the study; studies focusing on extrapulmonary tuberculosis or immunosenescence associated with other diseases were excluded. The analysis identified key immunological mechanisms involved in the response to tuberculosis infection, the role of cells, the importance of cytokines, and granuloma formation. It also highlighted the main factors underlying immunosenescence, such as cellular senescence and the phenomenon of inflammaging, and their influence on the response to infection and the maintenance of granuloma in older adults. The study also underscores the diagnostic challenges in this population due to senescence, comorbidities, and differences in clinical manifestations, showing that management of tuberculosis in older adults requires special attention and continuous updating of health care professionals. In conclusion, older adults with tuberculosis deserve a differentiated approach to diagnosis and treatment; immunosenescence should be the focus of further in-depth investigation to clarify ambiguities in the literature; health care professionals should improve their understanding of age-related immune changes; and greater investment in public health policies targeting the older population is needed.

**Keywords:** Cellular senescence, aging, *Mycobacterium tuberculosis*, immunologic factors.

1. Instituto Adolfo Lutz - CRL Santos - Santos, SP, Brasil.

## Introdução

A imunossenescência é definida como um conjunto de alterações na resposta imune decorrentes do envelhecimento, sendo sinônimo de imunodegeneração<sup>1,2</sup>. O envelhecimento traz mudanças ao sistema imunológico inato e adaptativo e, segundo alguns pesquisadores, também pode ser definida como remodelação do sistema imune, pois se torna o trabalho 'normal' do organismo a partir de uma certa idade<sup>1-3</sup>.

A tuberculose é uma doença infecciosa bacteriana, que afeta prioritariamente os pulmões e é causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)<sup>4,5</sup>. Sua transmissão ocorre por via aérea, ao inalar aerossóis expelidos por tosse, espirro ou fala de doentes com tuberculose ativa (pulmonar ou laríngea)<sup>5</sup>.

Na literatura, vem sendo argumentado que a infecção de tuberculose em idosos apresenta características distintas daquela que ocorre em indivíduos mais jovens, devido às diferenças no quadro clínico e nos testes laboratoriais, podendo essas distinções estar associadas à imunossenescência<sup>1,4</sup>. A proteção imunológica contra a doença é obtida principalmente através da imunidade mediada por células fagocíticas e células T adaptativas, que atuam na eliminação ou contenção das bactérias, assim, alterações em suas respostas imunes aumentam a suscetibilidade de infecções<sup>1,2</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde<sup>6</sup>, foi estimado que cerca de 10,6 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em 2022, e que a doença causou 1,3 milhões de mortes. Globalmente, em 2022, a tuberculose foi a segunda principal causa de morte por um único agente infeccioso, superada apenas pela COVID-19<sup>6,7</sup>. No Brasil, em 2023 foram identificados 80.012 novos casos, que correspondem a uma incidência de 37,0 casos por 100 mil habitantes<sup>7</sup>.

Estudos mostram que a população mundial está envelhecendo devido à maior expectativa de vida e à redução das taxas de natalidade, grande parte da população idosa vive em países desenvolvidos, contudo, também está crescendo rapidamente em regiões menos desenvolvidas, de modo que as projeções para 2050 preveem que quase 80% da população idosa do mundo viverá em países menos desenvolvidos<sup>1</sup>.

Foi observado que, na região do Pacífico Ocidental, no Mediterrâneo Oriental e no Sudeste Asiático, as notificações de tuberculose se tornaram progressivamente mais evidentes em indivíduos mais velhos, atingindo seu ápice entre aqueles com idade igual ou superior há 65 anos<sup>1</sup>.

Desde o início do século XXI vem sendo mostrado um aumento da população idosa no Brasil. Segundo projeções feitas pela Organização Mundial de Saúde, até 2025, o país seria o sexto no mundo com o maior número de pessoas idosas<sup>2,8</sup>.

Com o aumento da expectativa de vida e sabendo da suscetibilidade do idoso em contrair infecções respiratórias, compreender como a imunossenescência está relacionada com a cura do idoso com tuberculose, é essencial para prevenir outros agravos e proporcionar melhor qualidade de vida a essa população<sup>1</sup>.

Assim, o objetivo do estudo foi explicar a resposta imune à tuberculose, descrever as alterações imunossenescentes associadas ao envelhecimento e sua influência na suscetibilidade à infecção por tuberculose pulmonar em idosos.

## Material e métodos

Para realizar este estudo, foi feito um levantamento bibliográfico utilizando como fonte as seguintes bases de dados: SciELO, MEDLINE, BVS, Periódicos CAPES e Google Acadêmico.

Na busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chaves em português e inglês: 'Tuberculose', 'Tuberculosis', 'Tuberculose pulmonar', 'Tuberculose idoso', 'Tuberculosis immunosenescence', 'Cells tuberculosis', 'Immunosenescence', 'Tratamento tuberculose'; no cruzamento das palavras foi adotado a expressão booleana "AND" (inserção de duas ou mais palavras).

Definem-se como idosos, segundo as diretrizes da OMS e da legislação brasileira, indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que podem ser divididos em dois subgrupos: os "idosos novos" (entre 60 e 79 anos) e os "muito idosos" (80 anos ou mais)<sup>9</sup>.

Os artigos foram selecionados em um período de 20 anos e os relevantes foram aqueles que abordaram conceitos e epidemiologia sobre tuberculose pulmonar, tratamento do idoso com tuberculose, células que atuam durante a resposta à micobactéria, imunossenescência e estudos comparativos entre sistema imune de idosos e indivíduos jovens. Boletins e guias epidemiológicos foram selecionados para melhor compreensão da doença.

Foram excluídos os casos de tuberculose extrapulmonar, uma vez que a tuberculose pulmonar apresenta maior frequência e relevância para a saúde pública<sup>5</sup>. Além disso, as manifestações extrapulmo-

nares apresentam heterogeneidade, pois os sinais e sintomas podem variar dependendo dos órgãos e/ou sistemas atingidos, dificultando a padronização e a comparação entre os estudos<sup>5</sup>. Assim, são desconsideradas produções textuais do tipo resumo e teses, os textos que abordaram casos e agravantes de tuberculose extrapulmonar, estudos voltados à doença e tratamento de indivíduos jovens, e imunossenescência envolvendo outras enfermidades.

## Resultados e discussão

### Resposta imune à tuberculose

Nem todas as pessoas expostas ao Mtb adoeçam, o risco de desenvolvimento da doença está associado a fatores endógenos, incluindo a integridade do sistema imunológico<sup>5,10</sup>. Estima-se que 10% das pessoas infectadas adoeçam, dos quais 5% não conseguem impedir a multiplicação inicial da micobactéria, evoluindo para a doença ativa, enquanto os outros 5% adoeçam posteriormente, devido à reativação do bacilo, que pode ocorrer em indivíduos imunossuprimidos, resultando no rompimento do granuloma, ou por exposição a uma nova fonte de infecção, que ocorre especialmente em áreas de alta prevalência<sup>5,10,11</sup>.

Grande parte dos indivíduos infectados consegue controlar a doença, mas não a elimina completamente, permanecendo sem sinais clínicos e sem transmissão, pois o sistema imunológico é capaz de conter os bacilos que não se desenvolvem e nem provocam o adoecimento<sup>5,10,12</sup>. Essa infecção clinicamente silenciosa é denominada “infecção latente por tuberculose” (LTBI), onde a bactéria pode permanecer latente por muitos anos até a reativação<sup>10,12</sup>.

A resposta imune tem um papel importante no controle da infecção inicial e na prevenção da reativação da infecção latente, principalmente as respostas imunes inatas, que desempenham o papel de controlar a carga bacteriana e determinam a intensidade das respostas adaptativas<sup>12,13</sup>.

Após a transmissão, os macrófagos alveolares são as primeiras células de combate ao antígeno, que o envolve em um fagócito; contudo, o bacilo possui mecanismos de escape que impedem o processo de maturação do fagossomo e a fusão com o lisossoma, favorecendo sua sobrevivência e replicação no interior do fagócito<sup>12-15</sup>.

Subsequente ao processo de fagocitose, os bacilos capturados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) são levados para os linfonodos e

apresentados às células T, estimulando o início da resposta adaptativa, porém pode levar semanas até que elas migrem para o pulmão infectado<sup>12-14,16</sup>. As APCs também são responsáveis pela produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), que recrutam neutrófilos e monócitos ao local da infecção<sup>14,15</sup>.

Essas citocinas são importantes na resposta à doença e há relatos na literatura de que tratamentos com anti-TNF e bloqueadores de IL-1 estão associados a um maior risco de reativação da doença, contudo, o excesso de TNF- $\alpha$  pode promover hiperinflamação e morte do hospedeiro, da mesma forma, o excesso de IL-1 está relacionado ao aumento do influxo de neutrófilos e à inflamação pulmonar, levando a uma alta carga bacteriana e mortalidade<sup>15</sup>. Portanto, a produção excessiva de fatores de proteção pode ser prejudicial<sup>15</sup>.

Com o tempo, o bacilo expande seu alcance, infectando neutrófilos, células dendríticas e macrófagos recrutados, embora os neutrófilos possuam respostas eficazes contra diversos microrganismos, o Mtb consegue escapar dessas defesas, criando um ambiente propício para a sua proliferação<sup>13,15,16</sup>. Ele induz a necrose dos neutrófilos, o que favorece seu crescimento ao serem fagocitados por macrófagos, que por sua vez, recrutam mais neutrófilos, perpetuando o ciclo de infecção<sup>16</sup>. A necrose favorece o patógeno, ao liberar de forma descontrolada o conteúdo celular, promovendo inflamação e facilitando a disseminação bacteriana, já a apoptose beneficia o hospedeiro, pois ocorre de forma controlada, limitando a inflamação e a liberação de material infeccioso<sup>16,17</sup>.

A resposta adaptativa é mediada por linfócitos T CD4 e T CD8 do tipo Th1, ambos críticos para o controle da infecção, atuando de forma sinérgica por produzirem citocinas pró-inflamatórias (IFN- $\gamma$  e TNF), ou por meio de mecanismos citotóxicos, no caso da T CD8<sup>12,14,16,18</sup>. Segundo estudos em modelos animais, o crescimento da população bacteriana é ilimitado em macrófagos até a chegada de células T CD4 nos pulmões, que deve ocorrer devido à produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) por essas células, já que a citocina ativa a capacidade antimicrobiana dos macrófagos<sup>12,14,15</sup>. Apesar do IFN- $\gamma$  desempenhar um papel importante na infecção, ele é ineficaz sozinho, sendo importante a sinergia com a vitamina D para a ação antimicrobiana eficaz<sup>13-15</sup>.

O IFN- $\gamma$  associado ao TNF- $\alpha$ , induz a produção da enzima óxido nítrico sintetase (NOS-2), responsável pela geração de altos níveis de óxido nítrico

e outros radicais nitrogenados intermediários (RNI), que desempenham papel bactericida e participam da resistência à infecção pelo Mtb<sup>14</sup>.

Os granulomas representam a principal característica histopatológica da tuberculose e consistem em macrófagos, linfócitos e neutrófilos<sup>12,16</sup>. Quando a resposta imune adaptativa é eficaz, os granulomas conseguem controlar e até eliminar a infecção, tornando-se escleróticos e calcificados, enquanto nos casos da doença ativa são necróticos e apresentam aparência caseosa<sup>12,16</sup>. Essa estrutura é o resultado da tentativa do hospedeiro em conter e limitar a infecção, criando um local para a interação da resposta entre linfócitos e macrófagos ativados pelo IFN- $\gamma$ <sup>12,14</sup>. As células T CD4 e o TNF desempenham um papel essencial na formação de granulomas e na proteção do hospedeiro. Indivíduos com comprometimento das células T CD4 (HIV-positivos), ou aqueles tratados com anti-TNF, têm a dificuldade em formar granulomas estruturados, o que os coloca em alto risco de desenvolver tuberculose ativa e infecção disseminada<sup>11,16</sup>.

As células T reguladoras (Tregs) possuem função imunossupressora essencial para manter a homeostase imunológica, evitando uma resposta inflamatória excessiva à infecção, atuando em conjunto com citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ )<sup>15,18,19</sup>. Há um debate sobre o papel dos Tregs na infecção de tuberculose, pois, em casos de uma resposta inflamatória excessiva, eles podem favorecer o hospedeiro evitando a hiperinflamação, porém, seu papel imunossupressor pode ser vantajoso ao bacilo, por provocar uma resposta imune mais lenta<sup>15,19</sup>. Entretanto, é crucial lembrar que muitos indivíduos infectados pelo Mtb sucumbem à doença não pela proliferação bacteriana, mas devido à imunopatologia exacerbada<sup>18</sup>.

### Imunossenescência

O envelhecimento engloba diversas características, incluindo instabilidade genômica, desgaste do telômero, alterações epigenéticas, disfunção mitocondrial, detecção desregulada de nutrientes, senescência celular, exaustão das células-tronco, comunicação intercelular alterada, perda da proteostase, autofagia comprometida, disbiose (distúrbio do microbioma) e inflamação<sup>3,20</sup>. Todos esses fatores, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento da imunossenescência<sup>3,20</sup>. Nesse trabalho não

detalharemos cada um deles, mas mencionaremos alguns, com ênfase no impacto do envelhecimento nas respostas imunológicas.

Primeiramente, é importante ressaltar que senescência celular e imunossenescência se completam, porém descrevem duas características diferentes<sup>3,21,22</sup>. Senescência celular é o envelhecimento celular, definido como a parada do ciclo celular em resposta ao estresse, ocorrendo tanto em indivíduos jovens quanto em mais velhos, sendo papel do sistema imune remover essas células e impedir seu aumento nos tecidos<sup>3,21,22</sup>. Contudo, com o envelhecimento do sistema imune e o rearranjo das suas funções, elas tendem a aumentar devido à eliminação ineficiente e resistência à apoptose<sup>21,22</sup>. Senescência celular pode ocorrer em fibroblastos, células de órgãos sólidos e células imunes, e seu acúmulo leva à degeneração tecidual associada à idade<sup>21</sup>.

Quando acumuladas, secretam mediadores pró-inflamatórios associados à senescência (SASP), que podem atrair células imunes em direção à célula senescente para que ela seja eliminada, contudo, a exposição crônica aos mediadores inflamatórios pode ser prejudicial às células circulantes, que podem também se tornar senescentes<sup>3,21,22</sup>. Em longo prazo, induz a inflamação crônica, outra característica da imunossenescência, que impulsiona a perda de resiliência e suscetibilidade a muitas doenças<sup>3,21</sup>. Alguns estudos se referem a essa característica como *inflammaging*, por conta do aumento desequilibrado de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas (TNF, IL-6, IL-1) e níveis reduzidos de citocinas anti-inflamatórias durante o envelhecimento<sup>3,23,24</sup>.

Os autores de um estudo apresentaram a teoria de que a imunossenescência, associada ao *inflammaging*, diminui a resposta imune adaptativa em função dos mediadores inflamatórios, enquanto aumenta a resposta inata como tentativa de proteger o organismo<sup>3</sup>. Entretanto, vários outros fatores podem influenciar o sistema imune inato e adaptativo além da inflamação, como células senescentes, deterioração do baço, involução tímica e envelhecimento da medula óssea<sup>3,22</sup>.

O timo é um órgão linfóide central, que se degenera gradualmente com os anos, encolhendo e perdendo seu tecido especializado por tecido adiposo, processo conhecido como involução tímica<sup>22,25</sup>. A involução tímica tem grande impacto na resposta adaptativa, uma vez que seu declínio funcional diminui a produção de células T ingênuas<sup>24,26</sup>. A baixa produ-

ção de células T ingênuas no timo leva a um aumento gradual nas células de memória efetoras, portanto, há menos células inespecíficas e mais células em um estágio avançado de diferenciação<sup>2,3,22,27</sup>. Estudos em modelo animal mostraram que as células T ingênuas apresentam ativação, diferenciação e produção de citocinas reduzidas após a apresentação do antígeno, enquanto as células de memória produziram menos citocinas<sup>2,25</sup>.

As células Tregs, embora sejam menos impactadas pela atrofia do timo, devido à sua possível origem da diferenciação de células T CD4, ainda podem sofrer redução em populações específicas para determinados tecidos<sup>24,25</sup>. Na literatura, estudos encontraram ambiguidade a respeito da função das células Treg, onde alguns autores acreditam que sua função diminua em idosos, enquanto outros supõem que sua função permanece a mesma ou até mesmo aumentada<sup>25</sup>.

Os órgãos linfoides periféricos são o baço e os gânglios linfáticos. É neles que as células imunes proliferam, amadurecem, diferenciam e interagem com as APCs<sup>25</sup>. O aumento da fibrose, causada pela senescência celular, provoca redução progressiva no número e tamanho dos gânglios linfáticos, em combinação com as alterações de permeabilidade e inflamação, prejudicam a migração e recrutamento de células imunes, levando à diminuição da imunidade humoral e maior propensão a infecções em idosos<sup>3,25</sup>. O baço mantém as populações fisiológicas de glóbulos brancos e plaquetas, que quando mobilizadas sustentam uma resposta imunológica protetora<sup>3</sup>. Com o envelhecimento, ele aumenta a expressão da citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6), que pode prejudicar o recrutamento de células T e inibição da fagocitose de macrófagos, contribuindo com o *inflammaging*<sup>25</sup>.

A medula óssea é responsável pela produção dos progenitores mieloides, que posteriormente se diferenciam em células dendríticas (DC), macrófagos e neutrófilos<sup>2,27</sup>. Essas células, associadas às células *natural killer* (NK) de origem linfoide, fazem parte da imunidade inata e o envelhecimento pode reduzir suas funções, contudo, há aumento em sua produção<sup>2,27</sup>.

As DCs são a ponte entre a resposta inata e adaptativa, podendo também se originar de células linfoides (plasmocitoides)<sup>3,21,28</sup>. A senescência celular pode prejudicar algumas funções das DCs, como a captação de antígenos, quimiotaxia e migração, atividade fagocítica e secreção de citocinas<sup>25,26</sup>. O número reduzido de DCs plasmocitoides circulantes e

sinalização prejudicada pode levar à redução e atraso na produção de IFN tipo I; esse grupo de citocinas são responsáveis pelo recrutamento e ativação de células inatas, como macrófagos e células NK<sup>21</sup>.

Os macrófagos e neutrófilos são células fagocitárias que removem patógenos do corpo<sup>21</sup>. Com o envelhecimento, macrófagos derivados de tecidos podem apresentar fagocitose comprometida, afetando a homeostase no local<sup>3,21</sup>. Além disso, sua capacidade de secretar TNF em resposta a infecções é reduzida, o que pode impactar na resposta inata<sup>26</sup>. Macrófagos e neutrófilos na medula óssea envelhecida demonstraram exibir padrões de expressão gênica inflamatória e de senescência<sup>21</sup>. O estado inflamatório pode levar os neutrófilos a apresentarem adesão e quimiotaxia anormais, alteração no metabolismo, prejudicar sua função microbicida, tornar-se mais propensos a apoptose e reduzir sua capacidade fagocitária<sup>3,25,26</sup>. Ademais, a produção de algumas quimiocinas pode causar tráfego irregular de neutrófilos para órgãos remotos, como os pulmões, em vez de tecidos locais lesionados, resultando em danos nesses órgãos<sup>21</sup>.

As células NK tendem a diminuir, devido à sua capacidade proliferativa reduzida, por conta da falta de citocinas ativadoras (IL-2, IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ), especialmente na população de 75 a 85 anos<sup>3,25,26</sup>. No entanto, o aumento de subpopulações mais especializadas de NK, junto com a preservação do comprimento dos telômeros, mantém ou até mesmo aumenta o seu funcionamento, compensando a redução e mantendo o número de células<sup>3,25,26</sup>.

Como mostrado acima, o envelhecimento traz mudanças nas respostas imunes inata e adaptativa, o que pode aumentar o risco de desenvolver doenças, como a tuberculose. A involução tímica pode comprometer a disponibilidade de linfócitos T CD4 para manter a manutenção do granuloma, juntamente da senescência das células imunes e a redução na produção de determinadas citocinas, pode haver a reativação do Mtb<sup>1,11,16</sup>. O padrão desequilibrado de fatores pró e anti-inflamatórios, associados a alterações na produção de interleucina-2 (IL-2) e TNF- $\alpha$  no pulmão, podem ser benéficos para o bacilo<sup>1,3</sup>. Isso porque o *inflammaging* associado com a resposta inflamatória à tuberculose contribui ainda mais para a patogênese da bactéria e danos no tecido pulmonar<sup>23</sup>. Entender quais são e como ocorrem essas mudanças no sistema imunológico do idoso podem ajudar a melhorar seu diagnóstico e tratamento.

## Diagnóstico e tratamento de tuberculose em idosos

O diagnóstico da doença na população idosa pode ser mais difícil de aferir do que nos mais jovens, e isso pode estar relacionado a diversos fatores<sup>4,29</sup>.

O primeiro fator que pode impactar negativamente o diagnóstico preciso nessa população são problemas como surdez, cegueira ou visão parcial, dificuldades de verbalização, déficit de memória e senilidade, o que pode dificultar o relato dos sintomas<sup>4,29</sup>. O segundo, são comorbidades que podem aumentar o risco de desenvolver tuberculose ativa ou mascarar seus sintomas, como *diabetes mellitus*, insuficiência renal, câncer, HIV, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), outras doenças respiratórias (asma, fibrose pulmonar, etc.) e doenças cardiovasculares<sup>1,4,18,29,30</sup>.

O reconhecimento das manifestações clínicas da doença também merece destaque, pois os idosos podem apresentar achados radiológicos e sintomas distintos dos clássicos<sup>1,4,29</sup>. Por exemplo, a diminuição da elasticidade pulmonar, o comprometimento nos mecanismos neurais respiratórios e a força dos músculos respiratórios podem prejudicar a expulsão de agentes infecciosos por meio de tosse, espirros ou respiração, fazendo com que o sintoma de tosse prolongada devido a doença esteja ausente<sup>10,23,31</sup>. Importante destacar que alguns testes imunológicos que detectam exposição passada à infecção também podem apresentar resultados alterados devido à idade, como o teste cutâneo de tuberculina (TT) ou ensaios de liberação de IFN $\gamma$  no sangue periférico (IGRA)<sup>1,29</sup>.

A tuberculose é uma doença onde a morte pode ser evitada em pacientes idosos, entretanto, possui uma taxa de mortalidade maior nessa faixa etária<sup>4,32-35</sup>. Estudos sugerem que essa situação possa estar associada à imunossupressão relacionada à idade, coinfeções, desnutrição, comorbidades e/ou diagnóstico tardio<sup>4,32</sup>.

Uma pesquisa realizada em Taiwan<sup>32</sup> observou o atraso no tratamento da doença entre 2004 e 2009, onde foram selecionados pacientes adultos, com idade mínima de 20 anos, portadores de tuberculose pulmonar, e destaca que pacientes idosos tiveram maior atraso no início do tratamento e piores resultados. Esta pesquisa concluiu que os pacientes idosos necessitaram de mais hospitalização (65-79 anos 55,9%,  $\geq 80$  anos 66,7%), mais atendimento em unidades de terapia intensiva (65-79 anos 12,5%,  $\geq 80$

anos 20,3%) e mais suporte ventilatório invasivo (65-79 anos 11,4%,  $\geq 80$  anos 20,1%) do que pacientes mais jovens<sup>32</sup>. De igual modo, essa população também apresentou as maiores porcentagens de morte (65-79 anos 18,5%,  $\geq 80$  anos 34,7%)<sup>32</sup>, concluindo que o envelhecimento está associado a resultados desfavoráveis, principalmente para aqueles com comorbidades<sup>32</sup>. Atraso no diagnóstico, e conseqüentemente ao início do tratamento, pode estar relacionado com a dificuldade de acesso ao serviço de saúde, acolhimento inadequado, falta de conhecimento dos sintomas e, ainda, ao diagnóstico incorreto<sup>4,32</sup>.

Adicionalmente, o estudo realizado no Hospital de Medicina Tradicional Chinesa<sup>36</sup> reforça a desnutrição como um dos fatores de risco associados à infecção, estimando-se que 2,3 milhões de casos foram atribuídos à desnutrição, sendo mais comum do que outras causas (HIV e *diabetes mellitus*). Importante destacar que a desnutrição resulta em falta de energia, que pode apresentar alterações na composição corporal, metabolismo e estado imunológico, sendo já comprovado como a falta de ingestão de vitaminas (A, E e D) e oligoelementos (zinco e magnésio) que interferem no funcionamento do sistema imune<sup>20,26,36-38</sup>.

Estudo conduzido em alguns países do Pacífico Oriental<sup>39</sup> descreve a implementação de uma triagem anual voltada à população idosa como sendo uma tática eficaz no diagnóstico da doença. De acordo com essa pesquisa, na China já era realizada a vigilância com a saúde do idoso e foi adicionada a essa triagem a busca ativa por doentes implementando radiografias de tórax móveis. Isso ajudou a diminuir os casos, principalmente os surtos em instalações de cuidados a idosos<sup>39</sup>. No Japão, além de radiografia móvel, a população  $\geq 65$  anos recebem triagem anual da doença para prevenir surtos e testes de admissão para funcionários das instalações de cuidado, para detecção precoce da doença<sup>39</sup>. Todos os países abordados no estudo possuem instalações e programas específicos para o tratamento de tuberculose<sup>39</sup>.

No Brasil, temos a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, cujo principal objetivo é recuperar, manter e promover a autonomia e independência dos idosos, por meio de ações de saúde voltadas tanto para o coletivo quanto para o individual, sendo destinada a todos os cidadãos brasileiros com 60 anos ou mais<sup>40</sup>. A “Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose” busca mobilizar a sociedade e orientar sobre prevenção, sintomas e tratamento<sup>7,41</sup>. Além disso, a busca ativa para identificação de pessoas com tosse persistente tem como

objetivo detectar precocemente os casos e iniciar o tratamento com maior rapidez, sendo uma das Estratégias Programáticas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)<sup>42</sup>. Essas ações, em conjunto, podem ajudar a realizar a vigilância do idoso com tuberculose, como citado no estudo<sup>39</sup>.

Após o diagnóstico, o tratamento nessa população deve ser cuidadosamente considerado, pois os idosos podem estar mais sujeitos a efeitos adversos devido à polifarmácia, comorbidades e alterações fisiológicas, com dados relevantes sendo encontrados na literatura<sup>1,29,35,43</sup>. As reações adversas são divididas em menores e maiores, onde nas maiores geralmente é necessário a suspensão do tratamento<sup>5,10,44</sup>. Na população geral, os fatores de risco para as reações maiores são: idade ( $\geq 40$  anos), alcoolismo, desnutrição, histórico com doenças hepáticas e coinfeção com HIV<sup>10</sup>. Esses fatores relacionados com a imunossenescência podem comprometer ainda mais a capacidade do corpo de metabolizar os medicamentos, elevando o risco de toxicidade e reduzindo a eficácia terapêutica.

A polifarmácia é definida como uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos, muitas vezes resultante de comorbidades e automedicação<sup>45</sup>. O uso excessivo pode causar o surgimento de reações adversas, interações medicamentosas e intoxicação<sup>45</sup>. Os medicamentos antituberculose, apesar de eficazes contra o bacilo, podem trazer reações adversas, como a hepatotoxicidade<sup>44</sup>. Em combinação com outros medicamentos, os fármacos antituberculose podem ter seus efeitos potencializados ou reduzidos, da mesma forma, eles podem influenciar a eficácia dos medicamentos com os quais interagem (corticoides, diuréticos, antiácidos, etc.)<sup>10,29,44</sup>.

Os profissionais da saúde, em especial o enfermeiro e farmacêutico, podem ter papel importante na adesão correta ao tratamento e no autocuidado<sup>10,46,47</sup>. Quanto melhor a compreensão da doença pelo idoso, mais eficaz será a intervenção, incluindo a administração de medicamentos, monitoramento dos efeitos adversos e estratégias para adesão ao tratamento<sup>4,46</sup>. O tratamento diretamente observado (TDO) é um meio humanizado de apoio e monitoramento para conseguir o sucesso do tratamento<sup>10,32,39</sup>. Um grupo de pesquisadores<sup>39</sup> observou como uma série de mudanças reduziu as taxas de infecção na China, uma delas sendo o TDO. De forma complementar, o estudo realizado em Taiwan<sup>32</sup> descreve que as taxas de conclusão no tratamento antituberculose em idosos aumentaram após a implementação do

TDO. No Brasil, o TDO já está implantado desde 1998, mas além dessa estratégia, outras ações, como o projeto terapêutico singular (PTS), para situações mais complexas, e grupos de apoio e rodas de conversas para o acolhimento do doente, devem ser implantadas<sup>10,48</sup>.

## Conclusão

Com base nos aspectos discutidos, podemos concluir que o idoso com tuberculose merece um olhar diferenciado em seu diagnóstico e tratamento, pois a imunossenescência faz com que o sistema imune atue de forma diferente, tornando-o mais suscetível a infecções e morbidades. O aprimoramento de medidas terapêuticas mais humanizadas é necessário, uma vez que elas são o principal método para perceber as queixas dessa população.

A imunossenescência precisa ser mais estudada e discutida, para que as ambiguidades de informação na literatura sejam elucidadas. Com o aumento da população idosa em nível mundial, entender suas características é crucial para a oferta de um envelhecimento saudável. Assim, é possível diminuir os impactos das morbidades relacionadas à idade, buscando fármacos e produtos biológicos, como as vacinas, menos agressivos ao sistema imune senescente.

Investimentos na formação e capacitação dos profissionais de saúde ao entendimento da imunossenescência e suas consequências nessa população é fundamental para o cuidado e atenção frente à tuberculose. Além disso, os programas de saúde e as ações de políticas públicas, como a “Semana do idoso” e “Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose”, devem ser incentivadas e divulgadas, visto que podem servir de estratégias para a promoção e prevenção da tuberculose na população idosa.

## Referências

1. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 11;16:119. doi: 10.1186/s12879-016-1451-0.
2. Alves AS, Bueno V. Immunosenescence: participation of T lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in aging-related immune response changes. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 May 2;17(2):eRB4733. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019RB4733.
3. Quiros-Roldan E, Sottini A, Natali PG, Imberti L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. *Microorganisms*. 2024 Apr 11;12(4):775. doi: 10.3390/microorganisms12040775.

4. Chaves EC, Carneiro ICRS, Santos MIPO, Sarges NDA, Guimarães DSO. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário no período 2009-2013, Belém, Pará. *Rev Bras Ciênc Envelhec Hum*. 2016;13(3):299-308. doi: 10.5335/rbceh.v13i3.6558.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília; 2017. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acessado em: 18/06/2024.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>. Acessado em: 18/06/2024.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2024 [Internet]. Brasília; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>. Acessado em: 17/07/2024.
8. Felix JS. Economia da longevidade: uma revisão da bibliografia brasileira sobre o envelhecimento populacional. In: *Anais 8th Encontro da Associação Brasileira de Economia da Saúde* [Internet]; São Paulo, SP; 2007. Disponível em: [http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/\\_artigos/45.pdf](http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/_artigos/45.pdf). Acessado em: 20/08/2024.
9. Brasil. Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome, Brasil. Secretaria Nacional da Política de Cuidados e Família. Nota Informativa nº 5/2023: Envelhecimento e Direito ao Cuidado [internet]. Brasília; 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota\\_Informativa\\_N\\_5.pdf](https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota_Informativa_N_5.pdf). Acessado em: 19/02/2025.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [internet]. 2ª ed. Brasília; 2019. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf). Acessado em: 17/09/2024.
11. Alves ACFPB, Prado AIF, Takenami I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):239-50. doi: 10.5935/2526-5393.20220024.
12. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol*. 2015 May;37(3):239-49. doi: 10.1007/s00281-015-0490-8.
13. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between Mycobacterium tuberculosis and Innate Immune Cells. *J Immunol Res*. 2015;2015:747543. doi: 10.1155/2015/747543.
14. Moutinho ILD. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. *Rev Méd Minas Gerais*. 2011;21(1):42-8. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/289>.
15. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:611-37. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426.
16. Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Dec;20(12):750-66. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4.
17. Iba T, Hashiguchi N, Nagaoka I, Tabe Y, Murai M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *J Intensive Care*. 2013 Dec 4;1(1):13. doi: 10.1186/2052-0492-1-13.
18. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 May;77(10):1859-78. doi: 10.1007/s00018-019-03353-5.
19. Cardona P, Cardona PJ. Regulatory T Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection. *Front Immunol*. 2019 Sep 11;10:2139. doi: 10.3389/fimmu.2019.02139.
20. Dominguez LJ, Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and the hallmarks of aging. *Nutrients*. 2024;16(4):496. doi: 10.3390/nu16040496.
21. Lee K-A, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Front Aging*. 2022;3:900028. doi: 10.3389/fragi.2022.900028.
22. Slaets H, Veeningen N, de Keizer PLJ, Hellings N, Hendrix S. Are immunosenescent T cells really senescent? *Aging Cell*. 2024 Oct;23(10):e14300. doi: 10.1111/accel.14300.
23. Piaggini TJ, Turner J. Tuberculosis in the elderly: Why inflammation matters. *Exp Gerontol*. 2018 May;105:32-39. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.021.
24. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing*. 2020 Jan 20;17:2. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8.
25. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:942796. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796.
26. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing*. 2010 Jun 14;7:7. doi: 10.1186/1742-4933-7-7.
27. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16(1):25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9.
28. Ewers I, Rizzo LV, Kalil Filho J. Imunologia e envelhecimento. *Einstein*. 2008;6:13-20.
29. Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, Gallien S. Tuberculosis in the Elderly. *J Clin Med*. 2021 Dec 15;10(24):5888. doi: 10.3390/jcm10245888.
30. Abbara A, Collin SM, Kon OM, Buell K, Sullivan A, Barrett J, Corrah T, McGregor A, Hansel T, John L, Davidson RN. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review. *ERJ Open Res*. 2019 Nov 4;5(4):00228-2018. doi: 10.1183/23120541.00228-2018.
31. Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Jul 1;187(3):199-210. doi: 10.1016/j.resp.2013.03.012.
32. Lee CH, Wang JY, Lin HC, Lin PY, Chang JH, Suk CW, et al. Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun 24;17(1):449. doi: 10.1186/s12879-017-2554-y.
33. Hussein MT, Yousef LM, Abusedera MA. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62(2):269-74. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.05.001.
34. GBD Tuberculosis Collaborators. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):261-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30703-X.
35. Chaves EC, Carneiro ICRS, Santos MIPO, Sarges NA, Neves EOS. Epidemiological, clinical and evolutionary aspects of tuberculosis among elderly patients of a university hospital in Belém, Pará. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(1):45-55. doi: 10.1590/1981-22562017020.160069.
36. He M, Yang X, Zhang Z, Liu Z. Impaired pulmonary function and associated factors in the elderly with tuberculosis on admission: a preliminary report. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):251. doi: 10.1186/s12879-023-08183-2.
37. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009;6(1):9. doi: 10.1186/1742-4933-6-9.
38. Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, Migliaccio S, Crescioli C. Vitamin D as a shield against aging. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5). doi: 10.3390/ijms24054546.
39. Teo AKJ, Rahevar K, Morishita F, Ang A, Yoshiyama T, Ohkado A, et al. Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region. *BMC Public Health*. 2023;23(1):370. doi: 10.1186/s12889-023-15197-7.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2/2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde [internet]. Brasília, Brasil; 2017. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017\\_comp.html](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017_comp.html). Acessado em: 09/10/2024.

41. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose contou com mais de 1900 acessos [internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/semana-nacional-de-mobilizacao-e-luta-contra-tuberculose-contou-com-mais-de-1900-acessos>. Acessado em: 17/10/2024.
42. Prefeitura do Município de São Paulo, Brasil. Secretaria Municipal da Saúde. Nota Informativa 04PMCT/2022: Busca ativa de sintomático respiratório – SR [Internet]. São Paulo; 2022. Disponível em: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/Nota\\_Informativa\\_Sint%20Resp%20PMCT%202022.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/Nota_Informativa_Sint%20Resp%20PMCT%202022.pdf). Acessado em: 02/09/2025.
43. Cantalice Filho JP, Bóia MN, Sant Anna CC. Análise do tratamento da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):691-8. doi 10.1590/s1806-37132007000600013.
44. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1049-55. doi 10.1590/s1806-37132008001200010.
45. de Oliveira BS, Ribeiro AMVB, Araújo PS, Ponce JT, Novaes HPO. Polifarmácia entre idosos de uma unidade de saúde da família: um relato de experiência multiprofissional. *Saúde.com*. 2021;17(3). doi 10.22481/rsc.v17i3.8213.
46. Maciel DO, Rupf JMO, Oliveira EM, Jacinto RRS, Almeida MSL, Cordeiro JPP. Assistência de enfermagem em pacientes com tuberculose multirresistente. *Doenças Infec Parasit*. 2024;12:34-41.
47. Shuhama BV, Silva LMC, Andrade RLP, Palha PF, Hino P, Souza KMJ. Avaliação do tratamento diretamente observado da tuberculose segundo dimensões da transferência de políticas. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:e03275. doi 10.1590/S1980-220X2016050703275.
48. Nicoletti GP, Antunes ADA, Gurgel JAR, Costa SS, Brandão GHA. A importância do profissional farmacêutico no processo de cura da tuberculose/the importance of pharmaceutical professionals in the tuberculosis healing process. *Braz J Dev*. 2020;6(11):85213-38. doi 10.34117/bjdv6n11-078.

---

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

Correspondência:  
Andrea Gobetti Coelho Bombonatte  
E-mail: deagobetti@gmail.com



# Substâncias específicas de nova série de cosméticos para teste de contato: uma revisão narrativa

*Specific substances in a new cosmetic patch test series: a narrative review*

Paulo Eduardo Silva Belluco<sup>1,2</sup>, Jaime Alberto Guggiari<sup>3</sup>, Martti Anton Antila<sup>4</sup>,  
Jullia Eduarda Feijó Belluco<sup>5</sup>, Fabíola da Silva Maciel Azevedo<sup>6</sup>, Rosana Zabulon Feijó Belluco<sup>1</sup>

## RESUMO

As lesões de dermatite de contato constituem uma causa frequente de consulta na prática diária do alergista, entre elas, as induzidas por substâncias presentes em cosméticos. O diagnóstico adequado desses eczemas requer a realização de testes de contato por séries atualizadas com relevância clínica. No Brasil existe uma bateria de cosméticos antiga proveniente do período da composição da bateria padrão brasileira. Recentemente foi proposta uma nova série de cosméticos, com 20 elementos, seguindo-se o número específico de cada hapteno. Partindo-se desta sugestão, foi realizada busca nas bases de dados PubMed e ClinicalKey, considerando as publicações dos últimos 10 anos que conectavam os alérgenos no contexto da dermatite de contato. Neste cenário, esta revisão tem como objetivo explicar sobre os alérgenos selecionados envolvidos na dermatite de contato associada a cosméticos, destacando a importância científica atual destas substâncias e reafirmar a necessidade da criação de uma nova série específica.

**Descritores:** Teste de contato, cosméticos, dermatite de contato, alergia.

## ABSTRACT

Contact dermatitis lesions are a frequent cause of consultation in the daily practice of allergists, particularly those induced by substances present in cosmetic products. Accurate diagnosis of these eczematous conditions requires patch testing using updated series with clinical relevance. In Brazil, the currently available cosmetic patch test series is outdated, originating from the period in which the Brazilian standard series was established. Recently, a new cosmetic series comprising 20 elements has been proposed, following the specific numbering of each hapten. Based on this proposal, a literature search was conducted in PubMed and ClinicalKey databases, focusing on publications from the past 10 years that addressed allergens in the context of contact dermatitis. Within this scenario, the present review aimed to discuss the selected allergens involved in cosmetic-related contact dermatitis, highlight their current scientific relevance, and reaffirm the need for the development of a new, specific cosmetic patch test series.

**Keywords:** Patch testing, cosmetics, contact dermatitis, allergy.

## Introdução

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), cosméticos são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano,

pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir

1. Universidade do Distrito Federal - UnDF, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) - Brasília, DF, Brasil.
2. Câmara dos Deputados, Departamento de Atenção à Saúde (DAS) - Brasília, DF, Brasil.
3. Clínica Guggiari, Fundação Respirar - Assunção, Paraguai.
4. Clínica de Alergia Martti Antila - Sorocaba, SP, Brasil.
5. Centro Universitário UNIEURO - Brasília, DF, Brasil.
6. Hospital de Força Aérea de Brasília (HFAB) - Brasília, DF, Brasil.

Submetido em: 01/07/2025, aceito em: 26/10/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):316-26.

odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado<sup>1</sup>. Posto esta definição, cabe perceber que a suspeita de hipersensibilidade aos ingredientes de produtos de uso pessoal, notadamente dos cosméticos, é o motivo mais habitual de encaminhamento de indivíduos para a realização de testes de contato. Centros que realizam estes exames precisam de ampla série de cosméticos para complementar sua série base quando clinicamente necessário<sup>2</sup>.

No Brasil existe uma bateria de cosméticos antiga, com apenas 10 haptenos, advinda do período da formatação da bateria padrão brasileira. Esta bateria nunca foi reformulada. Testar os próprios produtos dos pacientes e seus ingredientes é essencial não apenas para evitar a omissão de alérgenos relevantes, mas também para monitorar flutuações na incidência de hipersensibilidade, visto que a composição dos cosméticos e dos itens de uso pessoal estão em constante mudança<sup>2</sup>. A indústria da beleza não para e está continuamente se reinventando.

Trabalho recentemente publicado traz uma proposta para uma nova série de cosméticos<sup>3</sup>. Ali, através de levantamento do *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA), encontrou-se haptenos normalmente testados em diferentes centros quando se suspeita de alergia a cosméticos. A partir daí foi pesquisado nos principais trabalhos que mostram grandes casuísticas de testes de contato, quais as substâncias que na maioria destas pesquisas apresentavam prevalência acima de 0,3%. Em seguida buscou-se em bancos de dados de produtos comerciais para se certificar se os alérgenos selecionados eram encontrados em cosméticos vendidos no varejo. Por fim, 20 substâncias foram selecionadas, todas com seu *CAS number individual*<sup>3</sup>. Este é um identificador numérico único e exclusivo atribuído a cada substância química registrada pelo *Chemical Abstracts Service* (CAS), independentemente do nome comercial.

É importante se observar que muitos haptenos presentes nos cosméticos têm prevalência suficiente para serem incluídos diretamente numa série base (frequência de positividade superior a 0,5%-1% dos indivíduos testados). Portanto, na prática da investigação de suspeita de dermatite de contato a cosméticos, é correto se testar conjuntamente série base adequada e série “específica” de cosméticos. Deveriam estar incluídos nesta série base: formaldeído, bronopol, diazolidinil ureia, quaternium-15, metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona, metilisotiazolinona, metabissulfito de sódio, parabeno mix,

propil galato, álcool de lanolina, amerchol L-101, própolis, cocamidopropil betaína, decil glicosídeo, propilenoglicol, colofônio, resina tonsilamida formaldeído, 2-hidroxietil metacrilato. Estas substâncias (já incluídas na série base) estão fora do escopo desta revisão.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é mostrar os alérgenos selecionados envolvidos na dermatite de contato associada a cosméticos, destacando a importância científica atual destas substâncias e a necessidade da criação de uma nova série específica.

## Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada com o objetivo de reunir e analisar dados sobre alérgenos propostos para uma nova série de cosméticos. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e ClinicalKey, considerando publicações dos últimos 10 anos em inglês, no período de novembro de 2024 a fevereiro de 2025. Foram utilizados descritores correspondentes ao nome de cada hapteno associado ao termo “*contact dermatitis*”, conectados pelo operador booleano “AND”. A seleção das publicações foi baseada na leitura de títulos e resumos, sendo incluídos aquelas que apresentavam informações relevantes ao tema com o intuito de ilustrar a relevância clínica das substâncias investigadas. Adicionalmente artigos da revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia foram acrescentados como referências, quando pertinente. Além dos artigos científicos, relatos de caso foram incluídos sempre que disponíveis, visando demonstrar casos representativos da importância de se testar referida substância.

Os haptenos avaliados com suas respectivas concentrações, veículos e *CAS number* específicos são apresentados (Tabela 1).

## Resultados

A seguir, discutiremos sobre cada uma das substâncias pesquisadas de acordo com as respectivas referências e achados.

### **Hidroxianisol butilado (BHA)**

É um antioxidante utilizado em alimentos e medicamentos. Tem sido progressivamente mais utilizado em cosméticos<sup>4</sup>. Avaliação das substâncias químicas presentes em cosméticos encontrou BHA em 1,6%

dos produtos (xampu e protetores labiais). Portanto, foi visto em produtos de enxague e maquiagens, mas não em produtos *leave-on*<sup>5</sup>. O *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) utilizando-se de série suplementar, que visa identificar alérgenos adicionais, encontrou positividade de 1% para o BHA<sup>6</sup>. Apresenta reatividade cruzada com beta hidróxi-tolueno (BHT) e t-butil hidroquinona (TBHQ)<sup>4</sup>.

### ***Dietanolamina cocamida***

É um surfactante ou emulsificante não iônico, também conhecido como cocamida DEA, sendo um agente para formar espuma e aumentar a viscosidade. É usado em cosméticos, tais como sabonetes líquidos e xampus, bem como em produtos industriais e domésticos<sup>7</sup>. Outras fontes são tinturas capilares, cremes de barbear, desodorantes, antifúngicos tópi-

**Tabela 1**

Proposta da série de cosméticos

Número	Substância	Concentração (%)	Veículo	CAS <sup>a</sup>
1	Acetato de tocoferol	10	Vaselina	7695-91-2
2	Álcool benzílico	10	Softisan	100-51-6
3	Álcool cetearílico	20	Vaselina	67762-27-0
4	Benzoato de sódio	5	Vaselina	532-32-1
5	Benzofenona-3	10	Vaselina	131-57-7
6	Benzofenona-4	10	Vaselina	4065-45-6
7	BHA (Hidroxianisol butilado)	2	Vaselina	121-00-6
8	Cloreto de benzalcônio	0,1	Aquoso	63449-41-2
9	Coco glicosídeo	5	Vaselina	68424-94-2
10	Dietanolamina cocamida	0,5	Vaselina	68603-42-9
11	Digluconato de clohexidine	1	Aquoso	18472-51-0
12	DMDM hidantoína	2	Aquoso	6440-58-0
13	Dodecil galato/lauril galato	0,25	Vaselina	1166-52-5
14	Goma Laca (Shellac)	20	Álcool	9000-59-3
15	Imidazolidinil ureia	2	Vaselina	39236-46-9
16	Iodopropinil butilcarbamato	0,2	Vaselina	55406-53-6
17	Lauril glicosídeo	3	Vaselina	110615-47-9
18	Menta piperita	2	Vaselina	8006-90-4
19	Sorbitano sesquioleato	20	Vaselina	8007-43-0
20	TBHQ (T-butil hidroquinona)	1	Vaselina	1948-33-0

<sup>a</sup> É o identificador numérico da substância química.

cos e soluções antissépticas<sup>8</sup>. Avaliação retrospectiva com mais de 1.700 pacientes mostrou resposta claramente positiva à substância em 1% dos testes. Neste trabalho, todos sofriam de eczema de mãos, mas muitos também tinham acometimento de outras áreas corporais. Além disso, todos tinham alteração da barreira cutânea prévia (dermatite atópica ou de contato)<sup>7</sup>. Ressalta-se que dietanolamina cocamida também pode causar dermatite irritativa<sup>9</sup>. Existe a possibilidade de reatividade cruzada com lauramida DEA e com monoetanolamina cocamida<sup>10</sup>.

A demonstração da importância de se testar este alérgeno pode ser dada pelo caso de uma paciente, 50 anos, não atópica, que apresentou eczema genital pruriginoso por 2 meses. Ela tinha iniciado o uso de gel para higiene íntima 1 mês antes do início da dermatite. Aplicação de corticosteroide tópico não melhorou, mas a suspensão do gel levou à melhora clínica. Um teste de aplicação repetido aberto (*ROAT test*) foi positivo com 3 dias de utilização. Procedeu-se a teste de contato, sendo positivo para o produto diluído a 1% e para dietanolamina cocamida, ingrediente do mesmo<sup>8</sup>.

### **Digluconato de clorexidina**

Clorexidina, na forma de digluconato, é usado em solução aquosa, como solução antisséptica e desinfetante. Tem amplo espectro contra bactérias, sejam gram positivas ou negativas, alguns vírus e fungos<sup>11</sup>. No âmbito dos cuidados de saúde, é usado para higiene oral, limpeza das mãos, limpeza antisséptica pré-cirúrgica, desinfecção intraoperatória, e esterilização de instrumentais médicos. Fora do ambiente hospitalar, é usado como conservante em produtos de uso pessoal, como xampus e afins, filtros solares, soluções de lentes de contato, cremes antirrugas, hidratantes, dentre outros<sup>11</sup>. Pode ser testado sob a forma de diacetato, mas reatividade cruzada com este composto é esperada. Além de dermatite alérgica de contato, pode causar dermatite irritativa e fotoalergia<sup>11</sup>. Está relacionado ainda a reações como urticária de contato e até anafilaxia. Recomenda-se realizar teste cutâneo para hipersensibilidade imediata para pacientes com teste de contato positivo ou dosagem de IgE específica<sup>12</sup>. Utilizamos o mesmo extrato para a realização do *prick test*.

Análise de antissépticos químicos utilizados por profissionais da saúde e no preparo cirúrgico de pacientes encontrou que um quarto (25,8%) destes continha digluconato de clorexidina. Estes são uti-

lizados para escovação das mãos e para lavagem da área cirúrgica<sup>13</sup>. Estudo do NACDG encontrou reações positivas em 0,7% dos casos. 52,3% das reações tiveram reatividade clínica atual<sup>11</sup>. Em pesquisa dinamarquesa, foi encontrado 1% de positividade<sup>12</sup>. Mãos e face são as áreas mais afetadas<sup>11</sup>. Já outro trabalho mostra que alergia à clorexidina foi significativamente associada a lesões em membros inferiores e em indivíduos acima de 40 anos<sup>14</sup>. Autores destacam que parte dos pacientes positivos são reexpostos após o diagnóstico, ressaltando a necessidade de uma melhor informação sobre as possíveis fontes de exposição à substância<sup>12</sup>.

Há inúmeros casos na literatura de reatividade a este alérgeno, como o de uma enfermeira que desenvolveu eczema bilateral das mãos há 6 meses. Ela suspeitou de antisséptico utilizado e procurou a equipe da saúde ocupacional que a aconselhou evitar o produto que continha clorexidina e passar a usar sabonete emoliente como substituto. Sua dermatite persistiu apesar destas medidas. Realizou-se, então, teste de contato que foi positivo a clorexidina++. Destaca-se que a clorexidina era um componente listado no sabonete substituto que estava usando. Aconselhada a evitar o produto implicado e fazer uso de antisséptico à base de iodopovidona, houve a remissão clínica em três semanas<sup>15</sup>.

### **Benzofenona-3 e Benzofenona-4**

Benzofenonas são absorvedores químicos de luz ultravioleta. Elas absorvem primariamente UVB, mas as formas de benzofenonas 3 e 4 também absorvem UVA<sup>16</sup>. Existem 6 tipos de benzofenonas, mas as do tipo 3 e 4 compreendem a maioria das encontradas em produtos de uso pessoal. Porém, reatividade cruzada entre as benzofenonas 3 e 4 foi considerada baixa<sup>17</sup>. Esse grupo de químicos é achado não somente em filtros solares, mas é largamente usado em outros cosméticos (xampus e hidratantes) e produtos industriais (tintas e vernizes) para prevenir a fotodegradação<sup>18</sup>. A expansão deste uso pelo receio causado pelos danos gerados pela exposição solar contribuiu para aumentar a prevalência de sensibilização a benzofenonas. Estes alérgenos ocasionam dermatite alérgica de contato e fotodermatite de contato, mas causam ainda urticária de contato, podendo ocasionar anafilaxia também<sup>16</sup>. Autores acreditam que um terço dos eczemas de lábios são devido a agentes de filtros solares, o que justifica a sua investigação em todos os pacientes com dermatites nesta localização<sup>18</sup>.

Avaliação do NACDG observou que comparando as duas principais benzofenonas com pacientes negativos, os positivos tinham significativamente mais história de dermatite atópica e envolvimento facial. Neste trabalho, a maioria das reações apresentava relevância clínica atual<sup>17</sup>.

Benzofenona-3, conhecida como oxibenzona, é o mais comum componente de filtro solar a causar alergia. É ainda o mais implicado em casos de fotoalergia<sup>16</sup>. No estudo americano, 0,5% dos pacientes testados tiveram reação positiva<sup>17</sup>. Há alta reatividade cruzada entre benzofenona-3 e octocrileno (outro produto para proteção solar) e cetoprofeno (anti-inflamatório tóxico)<sup>16</sup>.

Benzofenona-4, conhecida como sulisobenzona, é considerada um alérgeno emergente, pois relatos de sensibilizados continuam a ocorrer após sua progressiva incorporação em cosméticos e produtos de higiene pessoal<sup>16</sup>. Estudo mostrou 1,6% de positividade entre mais de 19.000 pacientes testados<sup>17</sup>. Porém, pode causar reação irritativa, então resultado deve ser interpretado com cautela. Tem sido implicado em eczemas a tintas de impressora, realçando a importância de considerar este composto no campo ocupacional<sup>16</sup>.

A ilustração da importância destes alérgenos pode ser dada por caso clínico. Como é o caso de paciente masculino, de 25 anos, que desenvolveu 7 dias após realizar tatuagem em membro inferior, eritema pruriginoso no local. Havia ainda placa eritematosa adicional em fossa poplíteia na perna tatuada. Biópsia foi sugestiva de dermatite. Teste realizado mostrou reação ++ a benzofenona-4 e + ao pigmento da tatuagem. Cromatografia confirmou a presença de benzofenona na tinta empregada<sup>19</sup>.

### **Sesquioleato de sorbitano**

É um surfactante não iônico agindo como emulsificante derivado do sorbitol<sup>20</sup>. É usado em cosméticos e medicamentos tópicos, como os corticosteroides. Está frequentemente relacionado a pacientes com úlceras em membros inferiores<sup>21</sup>. Trabalho mostra que prevalência foi de 0,48%, e que 1,3% dos pacientes tiveram reação duvidosa para esta substância. Em outra pesquisa, a positividade foi de 0,6%. Sorbitol e seus derivados (trioleato de sorbitano, monolaureato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, etc.) podem reagir cruzadamente<sup>20</sup>.

Fragrância mix I e bálsamo-do-peru apresentam frequentemente reações positivas em testes de

contato. Porém, estes extratos, pelo menos os de grandes empresas internacionais do ramo, contêm o sesquioleato de sorbitano, visando assegurar estabilidade das soluções. A problemática ocorre porque o sesquioleato pode causar reações de contato por si mesmo. Assim, paciente sensível a este alérgeno pode gerar um teste positivo à fragrância, causando um diagnóstico incorreto<sup>22</sup>. Desta forma, diagnosticar alergia de contato é um desafio quando os pacientes têm reação positiva a sesquioleato simultaneamente com outros alérgenos que contêm o próprio sesquioleato em sua composição<sup>21</sup>. Não temos conhecimento se esta substância está presente nos extratos comercializados no Brasil.

Como ilustração, temos o caso de um paciente de 27 anos que apresentou erupção pruriginosa no pescoço há 3 semanas. Ele fez uso no local do medicamento tópico A, que já havia usado no passado, e medicamento tópico B, que usava pela primeira vez. Estes produtos eram de venda livre. Teste de contato mostrou positividade apenas ao medicamento B + (D7), a estearato de sorbitano e ao sesquioleato. Estes dois alérgenos eram ingredientes do produto B e têm estrutura química similar<sup>23</sup>.

### **Álcool benzílico**

É usado em muitos produtos primariamente como um agente bactericida<sup>24</sup>. Sendo assim, atua como conservante, mas também é um solvente e atua em material de fragrância<sup>25</sup>. É usualmente achado em medicamentos tópicos, injetáveis e cosméticos<sup>26,27</sup>. Comparando-se pacientes sensíveis ou não a esta substância, observa-se que os reatores a álcool benzílico tendem a ser polissensibilizados. Eles comumente reagem a alérgenos de fragrâncias, bálsamo-do-peru e própolis. A reação ao bálsamo e própolis é esperada, pois o álcool benzílico está presente nos extratos naturais destes. Quanto a fragrâncias, acredita-se que seja devido à coexposição em medicamentos tópicos e produtos de uso pessoal. Observa-se que a sensibilização ao álcool benzílico não é comum, mas ocorre principalmente em portadores de dermatite de estase<sup>25</sup>. A prevalência de sensibilidade a este alérgeno é baixa, sendo de 0,3% em levantamento americano<sup>28</sup>. Porém, está largamente presente como conservantes de produtos (14,7%) identificados na base de dados do *Contact Allergen Management Program (CAMP)*<sup>29</sup>. Assim, devido ao aumento do seu uso, foi adicionado à série do NACDG<sup>28</sup>. A concentração atualmente

empregada foi aumentada para 10%, tendo softisan como veículo. Softisan, oriundo de ácidos graxos essenciais, é considerado não sensibilizante e bem tolerado pela pele<sup>30</sup>.

A importância deste alérgeno foi retratada no caso de uma senhora de 78 anos, com queilite recorrente há vários anos. Melhorava com prednisona oral, mas recorria após suspensão. Estava em uso de hidrocortisona e cetoconazol cremes. Teste de contato realizado mostrou reatividade a algumas substâncias, incluindo o álcool benzílico ++. Avaliação de relevância o encontrou como excipiente do corticoide tópico em uso (tixocortol testado foi negativo). A descontinuação do medicamento resultou em melhora significativa em quatro semanas<sup>27</sup>.

### **Tert-butilhidroquinona (TBHQ)**

Conhecido pela sigla TBHQ, é um composto fenólico sintético usado como conservante<sup>31</sup>. Previne a oxidação em componentes lipídicos de cosméticos, tais como óleos para a pele, batons e tinturas de cabelo<sup>32</sup>. É aditivo alimentar comum, pois não altera a sua cor ou sabor<sup>31</sup>. Pesquisa no CAMP revela a presença deste alérgeno em uma ampla variedade de produtos, incluindo produtos para cuidados capilares; produtos de limpeza multiuso, alvejantes e amaciantes; rímel e sombras; cremes antienvelhecimento, hidratantes e sabonetes<sup>2</sup>. É alérgeno comum em indivíduos com úlceras em membros inferiores. Reage cruzadamente com outros compostos fenólicos sintéticos, como o BHA e o hidroxitolueno butilado (BHT)<sup>31</sup>. A prevalência de sensibilidade à TBHQ encontra-se em torno de 0,7%<sup>2</sup>.

Interessante observar que identificar sensibilidade a este alérgeno permite auxiliar no diagnóstico de composto de medicina alternativa. Mulher, 46 anos, com eczema na face, couro cabeludo e ombros, há 2 semanas. Para alopecia, ela havia passado diariamente óleo de *Nigella sativa* (cominho preto) por 2 meses. Corticosteroide tópico e suspensão do óleo resolveram o eczema. Realizou-se teste aberto com o possível alérgeno, sendo positivo. Teste de contato também foi positivo para TBHQ ++<sup>33</sup>. É hipotetizado que timoquinona seja o principal sensibilizante, mas não é disponível comercialmente para teste. TBHQ não está contido na *N. sativa*, mas sua estrutura química é semelhante à timoquinona. Os autores reforçam que ao se encontrar positividade à TBHQ, seja indagado o uso deste óleo vegetal<sup>32</sup>.

### **Dodecil galato**

Oxidação num cosmético é indesejável porque leva à alteração na sua cor e odor, além da deterioração dos constituintes ativos<sup>34</sup>. Galatos são antioxidantes utilizados como conservantes em alimentos industrializados e cosméticos<sup>35</sup>. Os três principais são o propil, o octil e o dodecil galato (também chamado de lauril galato). Propil galato é o mais usado e, portanto, é o que mais tem casos relatados na literatura de dermatite alérgica de contato. Por outro lado, reatividade cruzada entre os galatos tem sido observada. Nos alimentos, são classicamente encontrados em margarinas e pastas de amendoim<sup>35</sup>. Sua presença nas maquiagens se dá principalmente em diferentes tipos de produtos aplicados nos lábios<sup>34</sup>. Assim, clinicamente a alergia com habitualidade se apresenta como queilite<sup>36</sup>.

Centro canadense avaliou pacientes testados consecutivamente com série de cosméticos, constatando reação positiva a dodecil galato em 1,53% dos exames<sup>2</sup>. Já avaliação de sensibilização de contato especificamente em portadores de rosácea observou positividade a dodecil galato de 8,74%<sup>37</sup>. Casos publicados de eczema aos galatos é algo relativamente recente na literatura. Uma hipótese é que o consumo oral destas substâncias induzia tolerância, o que explicaria os baixos índices de alergia no passado a estas substâncias. Atualmente, o uso crescente dos galatos na indústria dos cosméticos, associado com a regulação e diminuição do uso deles nos alimentos, poderia explicar o aumento da incidência de dermatite de contato aos galatos<sup>35</sup>.

### **DMDM hidantoína e Imidazolidinil ureia**

Dimetiloldimetil hidantoína, usualmente chamado de DMDM hidantoína, e imidazolidinil ureia, também conhecido como Germall 115, são agentes liberadores de formaldeído. Formaldeído e seus liberadores são conservantes onipresentes, sendo amplas as fontes de exposição, seja ocupacional ou não, incluindo cosméticos, produtos de limpeza domésticos e de higiene pessoal, bem como um enorme número de utilizações industriais<sup>38</sup>. Na verdade, em produtos de uso pessoal, formaldeído tem sido trocado pelos liberadores de formaldeído, exercendo a mesma atividade de amplo espectro contra bactérias e fungos. Ressalta-se que formaldeído nem sempre é declarado no rótulo dos produtos e tem sido identificado como composto oculto em muitos cosméticos<sup>39</sup>.

Estudo multicêntrico prospectivo encontrou prevalência de 0,34% para imidazolidinil ureia<sup>40</sup>. Pesquisa do ESSCA mostrou prevalência de sensibilidade a DMDM hidantoína e imidazolidinil equivalentes (0,42%)<sup>38</sup>. Estes valores podem ser devidos à baixa prevalência destes conservantes em cosméticos. Nos Estados Unidos, o uso de imidazolidinil é mais comum e a prevalência de sensibilização é conseqüentemente mais elevada, variando entre 2 e 3%<sup>38,39</sup>. Em relação à DMDM hidantoína, o índice de sensibilização em avaliações americanas é de até 4,7%<sup>39</sup>.

O quadro clínico é amplo envolvendo dermatites localizadas, por aerodispersão e até eritrodermia. Quando o quadro se relaciona a sua presença (formaldeído ou liberadores de formaldeído) em cosméticos, afeta normalmente mulheres de meia idade, que apresentam eczema de face e/ou mãos, desencadeados por produtos de enxague ou não, contendo estes conservantes. Cosméticos faciais podem ainda causar eczema de “baixo grau” mostrando somente eritema e/ou descamação leves, mas persistentes, assemelhando-se à dermatite seborreica<sup>39</sup>.

Quando indivíduos mostram alergia de contato a formaldeído e um ou mais dos seus liberadores, é presumido que seja devido ao formaldeído presente nos liberadores. Porém, tem sido demonstrado que sensibilidade a um liberador pode existir independentemente da alergia de contato ao formaldeído. Isto sugere que outros componentes dos liberadores de formaldeído podem induzir sensibilização<sup>38</sup>. Assim, na prática, se sensibilização ao formaldeído ocorre, ambos (formaldeído e seus liberadores) devem ser evitados. Por outro lado, se alguém está sensibilizado a um liberador, mas não ao formaldeído, somente o liberador específico deve ser evitado<sup>39</sup>.

### ***Iodopropinil butilcarbamato***

É um conservante de amplo espectro, tendo propriedades bactericidas e fungicidas<sup>41</sup>. É usado em cosméticos como hidratantes, xampus e produtos infantis<sup>42</sup>. De modo domiciliar, está presente também em detergentes. Levantamento australiano encontrou positividade em 2,3% dos pacientes testados, sendo 31% destas reações consideradas relevantes<sup>43</sup>. Acredita-se que com a substituição do uso de metilisotiazolinona em produtos *leave on*, um aumento na reatividade ao iodopropinil possa ocorrer<sup>42</sup>. Há controvérsia se reações a este conservante, em indivíduos alérgicos ao iodo, seriam devido ao iodo liberado dele<sup>41</sup>.

Interessante mostrar o caso de uma mulher de 28 anos, com 12 meses de eczema de face e mãos. Tinha dermatite atópica e rinite. Teste de contato mostrou ser forte reatora (++) a iodopropinil butilcarbamato. Ao se procurar relevância, constatou-se que usava hidratante diário, há mais de 1 ano, rotulado como hipoalergênico e indicado para dermatite atópica. Este produto, que aparentava ser inofensivo, continha o referido conservante<sup>44</sup>.

### ***Lauril e coco glicosídeos***

Recente revisão explica que estas substâncias são surfactantes biodegradáveis e não iônicos, sendo integrantes da família dos alquil glicosídeos, muito utilizados em produtos de limpeza. Estão amplamente distribuídos em produtos de enxague como xampus e sabonetes, mas também naqueles que permanecem no tegumento como filtros solares e hidratantes<sup>45</sup>. As mulheres são mais acometidas, provavelmente por usarem cotidianamente mais itens de cuidado pessoal<sup>46</sup>. Interessante constatar que são considerados geralmente seguros até mesmo para peles sensíveis. Em contrapartida, estudo evidenciou importante positividade nos testes de contato para lauril (1,5%) e coco glicosídeo (1,4%)<sup>47</sup>.

O lauril e o decil glicosídeos são os componentes desta família mais comumente implicados na dermatite de contato. Reação positiva concomitante a estes dois foi encontrada em 37% dos testes<sup>48</sup>. Este índice não foi considerado suficientemente alto para testar apenas um como triagem da família. Acredita-se que outro alquil, como o coco glicosídeo, deva ser testado adicionalmente, se dermatite alérgica de contato for suspeitada<sup>48</sup>. Este fato se deve especialmente em casos relacionados a cosméticos, pois reações a alquil glicosídeos não são incomuns e a relevância é alta<sup>49</sup>.

Acredita-se que a prevalência de alergia possa estar subestimada devido a ausência destas substâncias em muitas séries de contato<sup>50</sup>. A importância destes testes foi exemplificada no caso de um senhor de 72 anos que apresentou eczema no dorso e antebraços sete dias após usar filtro solar. Algo similar já havia acontecido com outras marcas. Feito o fototeste de contato constatou-se positividade ++ ao filtro solar implicado tanto na área irradiada quanto na não irradiada. Realizou-se teste com os componentes do produto comercial, constatando-se reação ++ ao lauril glicosídeo. Teste com decil glicosídeo foi negativo<sup>51</sup>.

### **Menta piperita**

O extrato é proveniente do óleo essencial obtido pela destilação das flores e folhas da chamada *Mentha x piperita L.*, largamente usada como planta medicinal. O principal alérgeno parece ser o mentol. Tem propriedades refrescantes, sendo usado para aplicação externa em espasmos musculares, neuralgias, cefaleias e odontalgias. É usado oralmente para dispepsia, náuseas e outros distúrbios intestinais. É comumente utilizado como agente flavorizantes de chicletes, pastilhas para tosse, colutórios, cosméticos, dentre outros<sup>52</sup>. Recente publicação levantou mais de 28 mil testes realizados ao longo de 12 anos, encontrando positividade de 0,6% para a substância<sup>53</sup>. O local de maior acometimento foi a face, afetando especificamente os lábios, mãos e padrão generalizado. Relevância clínica atual foi elevada (80,1%). As fontes mais encontradas foram produtos de higiene oral, cosméticos labiais e alimentos. Ressaltou-se que 40,4% das sensibilidades à menta piperita teriam sido omitidas se fosse realizado apenas série padrão com 3 marcadores de triagem a fragrâncias (bálsamo-do-peru, fragrância mix I e mix II)<sup>53</sup>.

Relato de caso exemplificou a sensibilidade mostrando mulher que apresenta queilite recorrente há vários anos. Apresentava melhora parcial com hidratante labial e tacrolimo tópico. Teste de contato evidenciou forte reatividade à menta piperita (++) . Admitiu usar pasta dentária relacionada. A orientação para se evitar pastas com aroma de menta e afins, conjuntamente com tratamento local, levou à resolução dos sintomas<sup>54</sup>. Outro caso semelhante de queilite prolongada foi relatado, porém nesse foram realizados testes também com os produtos de uso pessoal implicados (pasta dentária e *spray* para garganta), sendo ambos positivos, bem como os extratos com a substância e com mentol<sup>55</sup>.

### **Shellac**

Shellac, também conhecido como goma laca, é uma forma purificada por extração alcoólica de uma resina secretada por inseto nativo da Ásia conhecido como *Lacifer lacca*<sup>56-58</sup>. É usado em uma ampla gama de aplicações, por exemplo emolientes (batons), fixadores de cabelos, assim como espessantes em cosméticos tipo rímel e delineadores<sup>56</sup>. Grupo espanhol avaliando pacientes com suspeita de dermatite de contato a cosméticos encontrou prevalência de 3,7% de positividade<sup>59</sup>. Já trabalho alemão, observando pacientes consecutivos submetidos a testes

de contato identificou 3,5%<sup>56</sup>. O NACDG constatou que pacientes com dermatite palpebral isolada ou associada a comprometimento de cabeça e pescoço reagem mais provavelmente a shellac comparado aos sem envolvimento palpebral<sup>60</sup>.

Exemplificando a importância da substância, há o caso de mulher de 66 anos que procura assistência por perda de cabelo progressiva na linha de implantação frontotemporal (alopecia fibrosante frontal) associado a eczema pruriginoso local. Usava diariamente *spray* capilar ecológico. Teste de contato mostrou reação forte (++) a shellac presente no produto indicado pelo seu cabelereiro. Teste ROAT com o *spray* mostrou reação eczematosa após o 3º dia. Descontinuação do produto levou a remissão completa do eczema. Alopecia permaneceu inalterada no acompanhamento<sup>61</sup>.

### **Acetato de tocoferil**

Vitamina E, chamada de tocoferol, é uma mistura de antioxidantes lipossolúveis derivados de plantas. É uma molécula instável, sendo normalmente esterificada para uma forma mais estável, o acetato de tocoferil<sup>62</sup>. A vitamina E e seus derivados são frequentemente encontrados em cosméticos, protetores solares e demais produtos para a pele, pois as ações antioxidantes são propostas para acelerar a cicatrização de feridas<sup>63</sup>. Além disso, possuem propriedades fotoprotetoras e contra o fotoenvelhecimento. Mais de um terço (37,2%) dos produtos da base de dados do CAMP contém tocoferol, estando presente em aproximadamente 50% das maquiagens. Está relacionado a dermatite alérgica de contato e urticária de contato<sup>62</sup>. Por outro lado, a vitamina E tem sido pensada como tratamento adjuvante para dermatite atópica, porque o *stress* oxidativo e inflamação são alguns dos mecanismos envolvidos na patogênese desta doença<sup>64</sup>. Em levantamento com mais de 38 mil pacientes testados, 0,9% apresentaram reação positiva ao tocoferol, sendo 87,6% com relevância atual. Ao se comparar com pacientes negativos, os que foram positivos a este alérgeno eram mais do sexo feminino e tinham um padrão generalizado da dermatite<sup>62</sup>.

Amostra do significado do tocoferol é dado no relato do adolescente de 13 anos, com história de dermatite atópica desde a infância (face, pescoço, dorso e couro cabeludo). Tratamento por muitos anos incluía emolientes “hipoalergênicos” e pomadas de corticosteroide, com mínimo alívio. Devido à ausência de melhora realizou teste de contato que mostrou reação

a tocoferol ++, associado a sensibilidades menores a cobalto e hidroperóxido de limoneno. Evitar o tocoferol (dieta e produtos tópicos) levou à dramática melhora. Foi reintroduzido o alérgeno com retorno do eczema e nova remoção levou à resolução clínica<sup>63</sup>.

### **Benzoato de sódio**

Benzoato de sódio e ácido benzoico são químicos relacionados, com propriedades tanto como conservantes quanto de fragrâncias. O benzoato é produzido sinteticamente pela adição do ácido benzoico “natural” ao hidróxido de sódio<sup>65</sup>. São normalmente adicionados a alimentos e bebidas acidificadas (por exemplo, picles e refrigerantes). São também empregados em cosméticos (por exemplo, cremes faciais e filtros solares) e medicamentos (por exemplo, antifúngicos e anestésicos tópicos)<sup>66</sup>. Está relacionado com dermatite de contato notadamente da região perioral e lábios. Além de dermatite de contato, pode induzir urticária de contato não imunológica<sup>65</sup>. Avaliação de rótulos de 283 cosméticos encontrou o benzoato de sódio em 35,6% destes produtos. Foi o conservante mais comum em produtos *rinse off* (de enxague) – 57,6%. Também foi o conservante mais visto em produtos ditos orgânicos – 50%<sup>5</sup>.

### **Cloreto de benzalcônio**

É um composto de amônio quaternário usado como conservante e antisséptico<sup>67</sup>. É encontrado habitualmente em produtos de uso pessoal, sendo as principais fontes os colírios, *sprays* nasais, colutórios e cosméticos<sup>68</sup>. Cloreto de benzalcônio foi encontrado em 2,3% dos produtos no CAMP, sendo o surfactante mais prevalente em soluções oftálmicas (27,7%)<sup>69</sup>. Esta substância é bem reconhecida como irritante, porém também pode estar relacionada com alergia de contato. Por isso, a interpretação de um teste positivo ao benzalcônio deve ser visto com cautela<sup>67</sup>. Os profissionais da saúde são particularmente expostos a este alérgeno, tornando-os de alto risco para desenvolverem sensibilidade<sup>68</sup>. Estudo constatou prevalência de positividade de 1,5%, sendo observado aumento progressivo no número de casos. Acredita-se que com a epidemia de alergia de contato à metilisotiazolinona, há uma substituição progressiva dos conservantes para o cloreto de benzalcônio, como por exemplo nos lenços umedecidos<sup>67</sup>. Destaca-se que o alérgeno reage cruzadamente com outras substâncias, como por exemplo o cloreto de benzetonio, cetrimida, cloreto de cetrimônio e correlatos<sup>68</sup>.

Amostra interessante foi dada pela paciente com placas eritematosas recorrentes pruriginosas há 9 meses. As lesões se espalharam pelo corpo, poupando face e couro cabeludo. Diagnosticada como dermatite atópica, foi tratada com metilprednisolona e baricitinibe, sem melhora duradoura. Não havia lesão na área de contato com suas peças íntimas, sugerindo dermatite a têxtil. Havia começado a usar novo sabão desinfetante antes do quadro (roupas íntimas lavadas a mão). Fez teste que mostrou várias positivities. Contatado o fabricante, comprovou-se não haver as substâncias positivas como ingredientes. Porém, o produto continha cloreto de benzalcônio. Novo teste, agora com benzalcônio, foi positivo, e com a suspensão do produto não houve recorrência da doença<sup>70</sup>.

### **Álcool cetearílico**

É uma associação do álcool estearílico com o álcool cetílico, encontrado em muitos medicamentos tópicos e cosméticos. Age como estabilizante e emulsificante<sup>71</sup>. Estudo avaliando lenços umedecidos para limpeza facial confirmou que um quarto destes continha este álcool (25,8%)<sup>72</sup>. Em outro trabalho, procurando especificamente produtos ditos “hipoalergênicos”, constatou-se que álcool cetearílico foi o alérgeno mais identificado dentre os produtos *leave on*<sup>73</sup>. A frequência baixa de alergia a esta substância, apesar do seu amplo uso, correlaciona-se com sua capacidade limitada de penetrar na pele. Portanto, é normalmente tolerado por pacientes sensibilizados, mas com a pele íntegra. Deste modo, a manifestação alérgica costuma aparecer em indivíduos com alteração prévia da barreira cutânea, como nos pacientes com úlceras em membros inferiores<sup>71</sup>. Inclusive, realizando-se testes de contato em pacientes com dermatites em membros inferiores (portadores de insuficiência venosa crônica ou úlceras), 4,4% tiveram reação positiva a álcool cetearílico<sup>74</sup>.

### **Conclusão**

Em suma, os trabalhos científicos avaliados demonstraram claramente a importância das referidas substâncias escolhidas para compor a nova série de cosméticos, visando aprimorar cada vez mais os diagnósticos dos pacientes com dermatite alérgica de contato. Portanto, acredita-se que esta revisão fomentará o debate e ajudará na proposição de novas e modernas séries para testes de contato.

## Referências

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 530, de 04 de Agosto de 2021. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes [Internet]. Brasília: ANVISA; 2021.
2. Morin CB, Sasseville D. Expanding Patch Testing Beyond the Baseline Series: Usefulness of Customized Antimicrobials, Vehicles, and Cosmetics Series. *Dermatitis*. 2020;31(6):367-72. doi:10.1097/DER.0000000000000674.
3. Belluco PES, Uber M, Silva F de P, Belluco JEF, Abagge KT, Belluco RZF, et al. New cosmetics patch test series : A proposal. *Rev Alerg México*. 2025;72(2):107-18. doi:10.29262/ram.v72i2.1437.
4. Karels S, Weber B, Neeley A. Demonstration of Cross-Reactivity Between trans-Anethole and Butylhydroxyanisole. *Dermatitis*. 2025 Jul-Aug;36(4):e397-e399. doi: 10.1089/derm.2024.0322.
5. Panico A, Serio F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A, DE Giorgi M, et al. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *J Prev Med Hyg*. 2019;60(1):E50-E57. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1080.
6. Atwater AR, Liu B, Walsh R, Bemby R, Ward JM, Green CL. Supplemental Patch Testing Identifies Allergens Missed by Standard Screening Series. *Dermatitis*. 2024;35(4):366-72. doi:10.1089/derm.2023.0310.
7. Mertens S, Gilissen L, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by cocamide diethanolamine. *Contact Dermatitis*. 2016;75(1):20-4. doi:10.1111/cod.12580.
8. Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Genital allergic contact dermatitis caused by cocamide DEA. *Contact Dermatitis*. 2021;85(6):701-3. doi:10.1111/cod.13934.
9. Presley CL, Militello M, Barber C, Ladd R, Laughter M, Ferguson H, et al. The History of Surfactants and Review of Their Allergic and Irritant Properties. *Dermatitis*. 2021;32(5):289-97. doi:10.1097/DER.0000000000000730.
10. Scheman A, Te R. Contact Allergy to Cocamide Diethanolamine and Cross-reactions. *Dermatitis*. 2018;29(2):91-2. doi:10.1097/DER.0000000000000350.
11. Warshaw EM, Han J, Kullberg SA, DeKoven JG, Adler BL, Silverberg JI, et al. Patch Testing to Chlorhexidine Digluconate, 1% Aqueous: North American Contact Dermatitis Group Experience, 2015-2020. *Dermatitis*. 2023;34(6):501-8. doi:10.1089/derm.2023.0077.
12. Opstrup MS, Johansen JD, Zachariae C, Garvey LH. Contact allergy to chlorhexidine in a tertiary dermatology clinic in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):29-36. doi:10.1111/cod.12487.
13. Schlarbaum JP, Hylwa SA. Allergic Contact Dermatitis to Operating Room Scrubs and Disinfectants. *Dermatitis*. 2019;30(6):363-70. doi:10.1097/DER.0000000000000525.
14. Calado R, Calvão da Silva J, Gomes T, Gonçalves M. Is there a place for chlorhexidine in the European baseline series? *Contact Dermatitis*. 2021;85(3):372-3. doi:10.1111/cod.13861.
15. Watts TJ, Li PH, Ue KL, Haque R. Chronic Allergic Contact Dermatitis Due to Chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):254-5. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.002.
16. Heurung AR, Raju SI, Warshaw EM. Benzophenones. *Dermatitis*. 2014;25(1):3-10. doi:10.1097/DER.0000000000000025.
17. Warshaw EM, Xiong M, Belsito DV, Adler BL, Atwater AR, DeKoven JG, et al. Patch Testing With Benzophenone-3 and -4: The North American Contact Dermatitis Group Experience, 2013-2020. *Dermatitis*. 2023;34(2):105-12. doi:10.1089/derm.2022.29013.ewa.
18. Hanson JL, Warshaw EM. Sensitivity to Multiple Benzophenone Sunscreen Agents. *Dermatitis*. 2015;26(4):192-4. doi:10.1097/DER.0000000000000131.
19. Tsiogka A, Liopyris K, Gregoriou S. Allergic contact dermatitis associated with benzophenone sensitization after a recent black ink tattoo. *Contact Dermatitis*. 2022;86(6):549-51. doi:10.1111/cod.14071.
20. Özkaya E, Pehlivan G, Babuna Kobaner G. Sorbitan sesquioleate: a rare contact allergen that is also an important indicator of allergic contact dermatitis from crossreacting compounds as well as for false-positive fragrance allergy. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(7):1291-7. doi:10.1111/ced.15158.
21. Sukakul T, Bruze M, Mowitz M, Svedman C. Use of sorbitan sesquioleate in patch test preparations and patch testing with the substance—What do our results mean? *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):134-8. doi:10.1111/cod.14239.
22. de Groot A, Gilissen L, Geier J, Orton D, Goossens A. Adding sorbitan sesquioleate to the European baseline series: Necessary, reasonable, or unavoidable? *Contact Dermatitis*. 2019;81(3):221-5. doi:10.1111/cod.13332.
23. Yokoi A, Suzuki K, Takahashi M, Yagami A, Matsunaga K. Case of allergic contact dermatitis caused by sorbitan derivatives included in an over the counter topical medicament. *J Dermatol*. 2017;44(6):e113-e114. doi:10.1111/1346-8138.13731.
24. Tripp M, Ribeiro M, Kmiecik S, Go R. A "Rash" Decision in Anesthetic Management: Benzyl Alcohol Allergy in the Perioperative Period. *Case Rep Anesthesiol*. 2021 Jun 24;2021:8859823. doi:10.1155/2021/8859823.
25. Geier J, Ballmer-Weber B, Buhl T, Rieker-Schwiebacher J, Mahler V, Dickel H, et al. Is benzyl alcohol a significant contact sensitizer? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):866-72.
26. Kubin ME, Rieki R. Benzyl alcohol allergy mimicking corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis*. 2016;75(1):58-9. doi:10.1111/cod.12562.
27. Xiong M, Peterson MY, Hylwa S. Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol in hydrocortisone cream. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):424-5. doi:10.1111/cod.14042.
28. Atwater AR, Petty AJ, Liu B, Green CL, Silverberg JI, DeKoven JG, et al. Contact dermatitis associated with preservatives: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994 through 2016. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):965-76. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.059.
29. Beene KM, Scheman A, Severson D, Reeder MJ. Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program. *Dermatitis*. 2017;28(1):81-7. doi:10.1097/DER.0000000000000259.
30. Väänänen A, Hannuksela M. Softisan – a new vehicle for patch testing. *Contact Dermatitis*. 1986;14(4):215-6. doi:10.1111/j.1600-0536.1986.tb01227.x.
31. Sherson DL, Jacobsen IB, Thomsen GF. The antioxidant, tert-butylhydroquinone: a new cause of asthma. *Occup Med (Chic Ill)*. 2023;73(2):109-11. doi:10.1093/occmed/kqac093.
32. Seiller H, Kurihara F, Chasset F, Soria A, Barbaud A. Tert butylhydroquinone is a marker for sensitivity to Nigella sativa oil allergy: Five new cases. *Contact Dermatitis*. 2021;84(6):447-9. doi:10.1111/cod.13750.
33. Kurihara F, Soria A, Lepoittevin J, Chasset F, Barbaud A, Pecquet C. Thymoquinone as a causative allergen in Nigella sativa oil contact dermatitis with cross-reactivity to tert-butylhydroquinone. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):132-4. doi:10.1111/cod.13542.
34. Pal B, Kumari S, Kumari A, Singh SK, Babbar H. Allergic contact dermatitis to lip care cosmetic products – a systematic review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2024;43(1):13-21.
35. Holcomb ZE, Van Noord MG, Atwater AR. Gallate Contact Dermatitis: Product Update and Systematic Review. *Dermatitis*. 2017;28(2):115-27. doi:10.1097/DER.0000000000000263.
36. O'Gorman SM, Torgerson RR. Contact allergy in cheilitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):e386-e391. doi:10.1111/ijd.13044.
37. Ozbacivan O, Akarsu S, Dolas N, Fertil E. Contact sensitization to cosmetic series of allergens in patients with rosacea: A prospective controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):173-9. doi:10.1111/jocd.12989.
38. Whitehouse H, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Cooper S, et al. Formaldehyde 2% is not a useful means of detecting allergy to formaldehyde releasers- results of the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis*. 2021;84(2):95-102. doi:10.1111/cod.13691.

- 39 Goossens A, Aerts O. Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update. *Contact Dermatitis*. 2022;87(1):20-7. doi:10.1111/cod.14089.
- 40 Sanz-Sánchez T, García PM, Silvestre Salvador JF, Mendaza FH, Guijarro SC, Pérez RG, et al. Contact allergy to formaldehyde releasers. Prospective multicenter study. *Contact Dermatitis*. 2020;82(3):173-5. doi:10.1111/cod.13417.
- 41 Vanhoutte C, Goossens A, Gilissen L, Huygens S, Vital-Durand D, Dendooven E, et al. Concomitant contact-allergic reactions to iodopropynyl butylcarbamate and iodine. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):17-23. doi:10.1111/cod.13224.
- 42 Batista M, Morgado F, Gonçalves M. Patch test reactivity to iodopropynyl butylcarbamate in consecutive patients during a period of 7 years. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):54-5. doi:10.1111/cod.13213.
- 43 Mizutani H, Nguyen J, Tam MM, Tate B, Cahill J, Nixon R. Patch test reactivity to iodopropynyl butylcarbamate between 2011 and 2018 in Melbourne, Australia. *Contact Dermatitis*. 2021;85(5):604-6. doi:10.1111/cod.13930.
- 44 Kwon HJ, Kim JM, Oh WJ, Park KY, Kim MN, Seo SJ. Allergic contact dermatitis caused by a moisturizer containing iodopropynyl butylcarbamate. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(1):62-3.
- 45 Belluco PES, De-Alcântara CTDA, Belluco JEF, Ferreira MD, Belluco RZF, Azevedo F da SM. Dermatite de contato aos alquil glicosídeos: estamos cientes da importância? *Arq Asmas Alerg e Imunol*. 2024;8(4):371-6. doi:10.5935/2526-5393.20240050.
- 46 Warshaw EM, Xiong M, Atwater AR, DeKoven JG, Pratt MD, Maibach HI, et al. Patch testing with glucosides: The North American Contact Dermatitis Group experience, 2009-2018. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1033-41. doi:10.1016/j.jaad.2022.04.058.
- 47 Warshaw EM, Xiong M, DeKoven JG, Taylor JS, Belsito DV, Reeder MJ, et al. Co-reactivity of glucosides: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data 2019–2020. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):153-6. doi:10.1111/cod.14237.
- 48 Soriano LF, Bertram CG, Chowdhury MMU, Cousen P, Divekar P, Ghaffar SA, et al. Prevalence of allergic contact dermatitis to decyl and lauryl glucoside in the UK and Ireland. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):571-3. doi:10.1111/bjd.19603.
- 49 Severin RK, Belsito DV. Patch Testing with Decyl and Lauryl Glucoside: How Well Does One Screen for Contact Allergic Reactions to the Other? *Dermatitis*. 2017;28(6):342-5. doi:10.1097/DER.0000000000000327.
- 50 Alfalah M, Loranger C, Sasseville D. Alkyl Glucosides. *Dermatitis*. 2017;28(1):3-4. doi:10.1097/DER.0000000000000234.
- 51 Martínez-González MI, González-Pérez R, García-Río I, Heras-González S. Allergic contact dermatitis caused by benzoic acid and lauryl glucoside in a sunscreen. *Contact Dermatitis*. 2017;77(3):186-7. doi:10.1111/cod.12810.
- 52 de Groot A, Schmidt E. Essential Oils, Part V: Peppermint Oil, Lavender Oil, and Lemongrass Oil. *Dermatitis*. 2016;27(6):325-32. doi:10.1097/DER.0000000000000218.
- 53 Warshaw EM, Peterson MY, DeKoven JG, Adler BL, Pratt MD, Belsito DV, et al. Patch Testing to Mentha piperita (Peppermint) Oil: The North American Contact Dermatitis Group Experience (2009–2020). *Dermatitis*. 2024;1-7. doi:10.1089/derm.2024.0118.
- 54 Griggs J, Almohanna H, Ahmed A, Ren S, Tosti A. "Fresh Breath" on Toothpaste: Peppermint as Cause of Cheilitis. *Dermatitis*. 2019;30(1):74-5. doi:10.1097/DER.0000000000000433.
- 55 Bourgeois P, Goossens A. Allergic contact cheilitis caused by menthol in toothpaste and throat medication: a case report. *Contact Dermatitis*. 2016;75(2):113-5. doi:10.1111/cod.12571.
- 56 Schubert S, Worm M, Dickel H, Wagner N, Brans R, Schröder-Kraft C, et al. Patch testing shellac in consecutive patients-Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2021. *Contact Dermatitis*. 2023;88(1):77-80. doi:10.1111/cod.14227.
- 57 Mercader-García P, Ruiz-Gonzalez I, Gonzalez-Perez R, Sanz-Sanchez T, Sanchez-Pérez J, Borrego L. Alergia de contacto a shellac. Estudio transversal retrospectivo con datos del Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(5):T377-T381. doi:10.1016/j.ad.2023.04.010.
- 58 Veverka KK, Killian JM, Yiannias JA, Hall MR, Drage LA, Davis MDP. Shellac: A Tertiary Care Center Experience. *Dermatitis*. 2018;29(4):226-7. doi:10.1097/DER.0000000000000394.
- 59 Mercader-García P, Ruiz-Gonzalez I, Gonzalez-Perez R, Sanz-Sanchez T, Sanchez-Pérez J, Borrego L. Contact Allergy to Shellac. Retrospective Cross-Sectional Study With Data From the Spanish Registry of Research in Contact Dermatitis and Cutaneous Allergy (REIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(5):377-81.
- 60 Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, Zug KA, DeKoven JG, Atwater AR, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):953-64. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.020.
- 61 Navarro-Triviño FJ. Allergic contact dermatitis from shellac in an ecological hair spray occurring in a patient with frontal fibrosing alopecia. *Contact Dermatitis*. 2022;86(6):544-5.
- 62 Warshaw EM, Ruggiero JL, DeKoven JG, Silverberg JL, Maibach HI, Taylor JS, et al. Patch Testing With Tocopherol and Tocopherol Acetate: The North American Contact Dermatitis Group Experience, 2001 to 2016. *Dermatitis*. 2021;32(5):308-18.
- 63 Chen R, Raffi J, Murase JE. Tocopherol Allergic Dermatitis Masquerading as Lifelong Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2020;31(1):e3-e4. doi:10.1097/DER.0000000000000543.
- 64 Teo CWL, Tay SHY, Tey HL, Ung YW, Yap WN. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology*. 2021;237(4):553-64. doi:10.1159/000510653.
- 65 Schalock PC, Dunnick CA, Nedorost S, Brod B, Warshaw E, Mowad C. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series: 2017 Update. *Dermatitis*. 2017;28(2):141-3. doi:10.1097/DER.0000000000000261.
- 66 Aerts O, Goossens A. Contact Allergy to Preservatives. In: *Contact Dermatitis*. Springer International Publishing; 2021:835-76. doi:10.1007/978-3-030-36335-2\_85.
- 67 Dear K, Palmer A, Nixon R. Contact allergy and allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride in a tertiary dermatology center in Melbourne, Australia. *Contact Dermatitis*. 2021;85(2):146-53. doi:10.1111/cod.13826.
- 68 Okeke CAV, Khanna R, Ehrlich A. Quaternary Ammonium Compounds and Contact Dermatitis: A Review and Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;Volume 16(June):1721-8. doi:10.2147/CCID.S410910.
- 69 Weinhammer AP, Scheman A, Reeder MJ. Prevalence of Surfactant in the Contact Allergen Management Program. *Dermatitis*. 2019;30(6):358-62. doi:10.1097/DER.0000000000000511.
- 70 Chen J, Yin M, Wu R, Dou X. Allergic contact dermatitis caused by benzalkonium chloride from laundry disinfectant. *Int J Dermatol*. 2024;63(1):119-20. doi:10.1111/ijd.16909.
- 71 Armengot-Carbo MAC, Rodríguez-Serna M, Taberner-Bonastre P, Miquel-Miquel J. Allergic contact dermatitis from cetearyl alcohol in Thrombocid® ointment. *Dermatol Online J*. 2016;22(7). doi:10.5070/D3227031656.
- 72 Aschenbeck KA, Warshaw EM. Allergenic Ingredients in Facial Wet Wipes. *Dermatitis*. 2017;28(6):353-9. doi:10.1097/DER.0000000000000268.
- 73 Hiranput S, McAllister L, Hill G, Yesudian PD. Do hypoallergenic skincare products contain fewer potential contact allergens? *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(4):386-7. doi:10.1093/ced/llad436.
- 74 Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017;77(3):151-8.

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

Correspondência:  
Paulo Eduardo Silva Belluco  
E-mail: belluco@outlook.com



# Impacto da urbanização, ruralidade e contato com a natureza nas hospitalizações por asma e pneumonia em crianças e adolescentes de Santa Catarina

*Impact of urbanization, rurality, and contact with nature on hospitalizations for asthma and pneumonia in children and adolescents in Santa Catarina, southern Brazil*

Kelser de Souza Kock<sup>1</sup>, Marina Brasiliense<sup>1</sup>, Monica Paulina Kruk<sup>1</sup>, Larissa Rocha Mejía-Giessel<sup>1</sup>, Lara Maia Pereira<sup>1</sup>, Kamilla Borges<sup>1</sup>, Maysa Rebelo Crestani<sup>1</sup>, Bernardo Souza Peressoni-Castro<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A saúde respiratória infantil possui uma estreita relação com as condições ambientais. Por esse motivo, compreender como os efeitos da urbanização, ruralidade e contato com a natureza afetam esse aspecto da saúde infantil pode orientar estratégias de saúde pública e fomentar melhores práticas clínicas. **Objetivo:** Analisar a relação entre urbanização, ruralidade, contato com a natureza e hospitalizações por asma e pneumonia em crianças e adolescentes (0-19 anos) em Santa Catarina no ano de 2023. **Métodos:** Estudo ecológico, utilizando a base de dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), caracterizada pelas taxas de morbidade hospitalar por asma e pneumonia ajustadas por faixa etária. Também foram utilizadas as classificações espaciais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), descritas por % urbano, % rural e % contato com a natureza dos municípios de Santa Catarina. **Resultados:** A urbanização e a ruralidade estiveram associadas à ocorrência de asma e pneumonia em crianças, especialmente nos primeiros anos de vida. Municípios com menor grau de urbanização e maior grau de ruralidade apresentaram maiores taxas de hospitalização por ambas as doenças. No entanto, o contato com a natureza não influenciou significativamente a hospitalização por asma e pneumonia. **Conclusão:** O estudo destaca a complexidade multifatorial da saúde respiratória infantil e reforça a necessidade de políticas públicas que considerem as especificidades ambientais e socioeconômicas como a poluição do ar, acesso a serviços de saúde, uso de combustíveis de biomassa e exposição a agrotóxicos.

**Descritores:** Asma, pneumonia, criança, população rural, população urbana.

## ABSTRACT

**Introduction:** Children's respiratory health is closely related to environmental conditions. For this reason, understanding how urbanization, rurality, and contact with nature affect this aspect of child and adolescent health may inform public health strategies and support improved clinical practices. **Objective:** To analyze the relationship between urbanization, rurality, contact with nature, and hospitalizations for asthma and pneumonia in children and adolescents (aged 0-19 years) in Santa Catarina, southern Brazil, in 2023. **Methods:** This ecological study used data from the Hospital Information System of the Brazilian Unified Health System, characterized by age-adjusted hospital morbidity rates for asthma and pneumonia. Spatial classifications from the Brazilian Institute of Geography and Statistics were also used, including municipal percentages of urban area (%urban), rural area (%rural), and contact with nature (%contact with nature) across Santa Catarina. **Results:** Urbanization and rurality were associated with the occurrence of asthma and pneumonia in children, especially in early childhood. Municipalities with lower levels of urbanization and higher levels of rurality showed higher hospitalization rates for both conditions. However, contact with nature did not significantly influence hospitalizations for asthma or pneumonia. **Conclusion:** This study highlights the multifactorial complexity of children's respiratory health and underscores the need for public policies that account for environmental and socioeconomic factors, such as air pollution, access to health care services, use of biomass fuels, and exposure to pesticides.

**Keywords:** Asthma, pneumonia, child, rural population, urban population.

1. Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Curso de Medicina - Tubarão, SC, Brasil.

Submetido em: 22/01/2025, aceito em: 27/04/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):327-37.

## Introdução

O desenvolvimento saudável das crianças é influenciado por muitos fatores, incluindo elementos físicos, sociais, familiares, individuais e ambientais. No entanto, o mundo contemporâneo caracterizado pela globalização, a intensa rotina diária, a prevalência do uso de dispositivos eletrônicos e a predominância de moradias urbanizadas têm levado a um afastamento significativo das crianças em relação à natureza. A falta de contato com ambientes naturais em grandes centros urbanos é uma realidade crescente, e isso suscita preocupações sobre os possíveis impactos negativos na saúde respiratória das crianças em longo prazo<sup>1,2</sup>.

A compreensão dos efeitos do ambiente nas crianças é crucial para informar políticas públicas e intervenções que visem promover o desenvolvimento infantil saudável. Ademais, considerando o crescente interesse na prevenção de doenças respiratórias, entender como a exposição a poluentes afeta esse aspecto da saúde infantil pode orientar estratégias de saúde pública e práticas clínicas<sup>3</sup>.

Em se tratando da saúde respiratória infantil, sabe-se que a exposição à poluição do ar é relacionada com distúrbios como asma, bronquiolite e infecções respiratórias. A exposição pré-natal e a curto e longo prazo a poluentes do ar estão associadas a uma série de efeitos adversos, incluindo redução da função pulmonar, aumento do risco de infecções respiratórias e exacerbação da asma. Por esse motivo, políticas de qualidade do ar são importantes para prevenir morbidades respiratórias em crianças, especialmente em países de baixa renda<sup>4,5</sup>.

Esta pesquisa visa preencher uma lacuna significativa no conhecimento atual, fornecendo evidências científicas sobre os impactos dos ambientes urbano, rural e natural na saúde respiratória das crianças. Com isso, espera-se catalisar mudanças positivas no planejamento urbano, na educação infantil e na promoção da saúde, com o objetivo de garantir um ambiente propício para o desenvolvimento saudável e integral das crianças nas cidades modernas. Nesta perspectiva, o objetivo do trabalho foi analisar a associação entre o % de urbano, % de rural e % de natureza dos municípios de Santa Catarina e a hospitalização por asma e pneumonia em crianças e adolescentes no ano de 2023.

## Métodos

Foi realizado um estudo de caráter ecológico, composto pelos casos de hospitalização por pneumonia e asma através do Sistema Único de Saúde (SUS), nas cidades de Santa Catarina, no período de janeiro a dezembro de 2023.

Foram incluídos os casos de morbidade hospitalar por pneumonia (CID J12 -J18) e asma (CID J45 -J46), de ambos os sexos, com faixa etária de 0 a 19 anos. O banco de dados utilizado foi obtido pelo Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)<sup>6</sup>. Foram excluídos registros incompletos ou irrelevantes para a pesquisa.

Para a avaliação da exposição ao ambiente de cada município, foram utilizadas as descrições das categorias espaciais (urbana, rural e natureza) indicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em sua Proposta Metodológica para Classificação dos Espaços do Rural, do Urbano e da Natureza no Brasil. Nesta descrição, cada categoria é identificada como um percentual para cada critério: % urbano, % rural e % natureza<sup>7,8</sup>.

As taxas de morbidade hospitalar por asma e pneumonia ajustada por faixa etária foram obtidas da seguinte forma:

**Taxa de morbidade hospitalar** = morbidade hospitalar de 2023 por município e faixa etária / população estimada para 2023 de cada município e faixa etária

As faixas etárias foram divididas em 0 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 0 a 19 anos (total).

O banco de dados utilizado como fonte de dados é de domínio e acesso público e não possui informações sobre a identidade dos participantes ou qualquer informação pessoal que permita a identificação individual ou coloque em risco o sigilo dos dados. Pelo exposto, e conforme o contido na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 510/2016, artigo 1º, Parágrafo Único, Incisos II, III e V, este projeto não se enquadra nos termos da Resolução CNS 466/2012 para registro e análise por Comitês de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Os dados foram organizados e armazenados no *software* Microsoft Excel e analisados no *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 20.0 [Computer program]. Chicago: SPSS Inc; 2009. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de tendência central e dispersão dos dados. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequência absoluta e percentual. Os

dados foram analisados por meio do teste ANOVA e correlação de Pearson entre % urbano, % rural e % natureza e a morbidade hospitalar por pneumonia e asma. O nível de significância estatística adotado foi de 5% (valor de  $p < 0,05$ ).

## Resultados

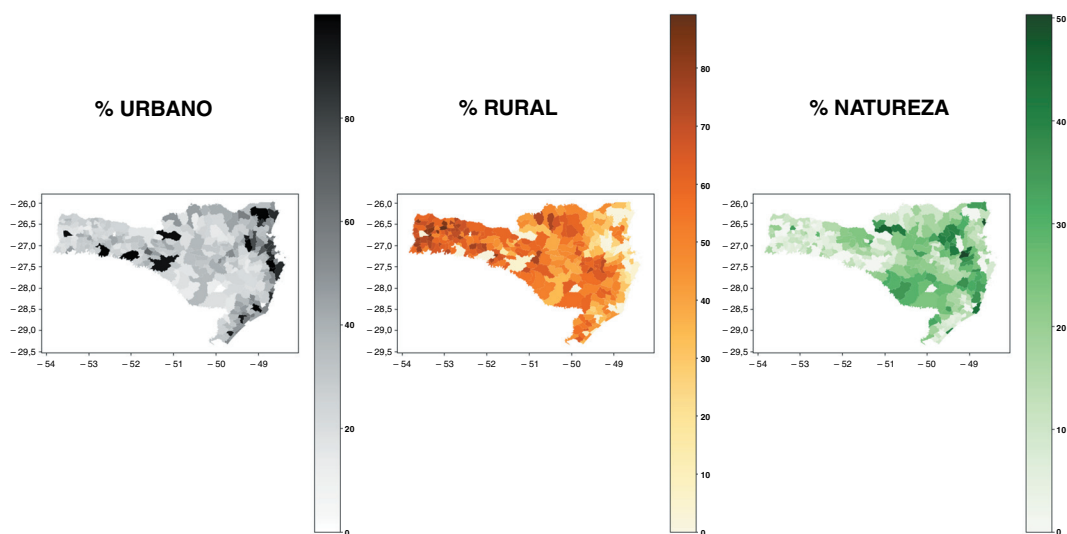
O presente estudo avaliou a morbidade hospitalar por pneumonia e asma em crianças e adolescentes no estado de Santa Catarina no ano de 2023. Para pneumonia, foram registrados 6.182 casos entre 0 e 4 anos, 1.198 casos entre 5 e 9 anos, 364 casos entre 10 e 14 anos e 271 casos entre 15 e 19 anos, totalizando 8.015 casos. Em relação à asma, foram registrados 888 casos entre 0 e 4 anos, 954 casos entre 5 e 9 anos, 239 casos entre 10 e 14 anos e 54 casos entre 15 e 19 anos, somando um total de 2.135 casos.

A Figura 1 apresenta a distribuição de % urbano, % rural e % natureza no mapa de Santa Catarina, onde se pode observar que a Região Leste é mais urbanizada, com menos área rural e de natureza, especialmente ao longo das maiores cidades costeiras. O Oeste/Centro-Oeste é predominantemente

rural, com menos urbanização e importantes áreas naturais e agrícolas. E as regiões Montanhosas e Sudeste possuem maiores áreas de natureza, com menor densidade urbana, e uma presença moderada de áreas rurais.

Em relação à hospitalização por asma, os resultados indicam que a ruralidade está associada a taxas mais altas de hospitalização por asma, especialmente em crianças menores. Municípios com maior grau de ruralidade ( $> 75\%$ ) apresentaram taxas significativamente mais altas de hospitalização por asma em crianças de 0-4 anos ( $p = 0,071$ , próximo ao limiar de significância) e de 5-9 anos ( $p = 0,031$ ). Além disso, no total das faixas etárias, a ruralidade mostrou uma associação significativa com maiores taxas de hospitalização por asma ( $p = 0,011$ ).

Por outro lado, a urbanização também mostrou uma tendência à significância. Municípios com menor grau de urbanização ( $< 25\%$ ) apresentaram taxas mais altas de hospitalização por asma em crianças de 5-9 anos ( $p = 0,094$ ). No total das faixas etárias, a menor urbanização também obteve uma tendência na associação à hospitalização por asma ( $p = 0,070$ ) (Tabela 1).



**Figura 1**

Distribuição de % de urbano, % rural e % natureza de municípios de Santa Catarina do ano de 2023

Para as hospitalizações por pneumonia, a ruralidade foi o fator associado a taxas mais altas. Municípios com maior grau de ruralidade (> 75%) apresentaram taxas significativamente mais altas de hospitalização por pneumonia em crianças de 0-4 anos ( $p < 0,001$ ) e de 10-14 anos ( $p = 0,042$ ). Além disso, no total das faixas etárias, a ruralidade mostrou uma associação significativa com maiores taxas de hospitalização por pneumonia ( $p = 0,001$ ).

A urbanização também mostrou associações significativas, mas com menor consistência. Municípios com menor grau de urbanização (< 25%) apresen-

taram taxas significativamente mais altas de hospitalização por pneumonia em crianças de 0-4 anos ( $p = 0,037$ ) e no total das faixas etárias ( $p = 0,024$ ). (Tabela 2)

Na análise do ambiente natureza, não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de hospitalização por asma e pneumonia em relação ao grau de contato com a natureza.

Na Figura 2 pode-se observar uma correlação negativa fraca entre a taxa de hospitalização por asma e o grau de urbanização. E, pelo contrário, foi observada uma correlação positiva fraca entre a

**Tabela 1**

Taxa de hospitalização por asma ajustada por faixa etária (/10.000 habitantes) em relação ao % de urbano e % rural de municípios de Santa Catarina do ano de 2023

Faixa etária	% urbano	N	Média	DP	p	% rural	N	Média	DP	p
<b>0-4 anos</b>	< 25%	48	35,3	39,5	0,172	< 25%	40	18,6	22,7	0,071
	25-50%	102	27,8	47,2		25-50%	67	22,8	25,4	
	50-75%	26	17,7	14,7		50-75%	81	32,1	53	
	> 75%	21	16,2	16,2		> 75%	9	51,1	48,3	
<b>5-9 anos</b>	< 25%	48	34,8	47,2	0,094	< 25%	40	17,5	14,2	0,031
	25-50%	102	21,1	32,9		25-50%	67	19,7	20,4	
	50-75%	26	19,1	19,8		50-75%	81	27,6	46,5	
	> 75%	21	18,9	12,9		> 75%	9	51	43,7	
<b>10-14 anos</b>	< 25%	48	9	20,6	0,509	< 25%	40	5,2	6	0,379
	25-50%	102	9,5	27,6		25-50%	67	5,5	12,6	
	50-75%	26	2,9	4,7		50-75%	81	11,2	31,4	
	> 75%	21	4,5	3,6		> 75%	9	9,7	29,2	
<b>15-19 anos</b>	< 25%	48	4,2	13,2	0,710	< 25%	40	0,7	1,7	0,143
	25-50%	102	4,4	18,4		25-50%	67	2,5	8,6	
	50-75%	26	1,7	5,8		50-75%	81	6,5	21,6	
	> 75%	21	1,1	2,1		> 75%	9	0	0	
<b>Asma total</b>	< 25%	48	22,1	15,2	0,07	< 25%	40	10,5	8	0,011
	25-50%	102	16	26,8		25-50%	67	13	11,7	
	50-75%	26	10,7	9		50-75%	81	20,1	29,9	
	> 75%	21	10,2	8		> 75%	9	30,1	13,6	

taxa de hospitalização por asma e o % de ruralidade, especialmente em crianças mais jovens.

A Figura 3 sugere uma correlação negativa fraca entre a taxa de hospitalização por pneumonia e o grau de urbanização e contato com a natureza. E, por outro lado, foi observada uma correlação positiva fraca entre a taxa de hospitalização por pneumonia e o % de ruralidade. Essa correlação é mais evidente em crianças mais jovens.

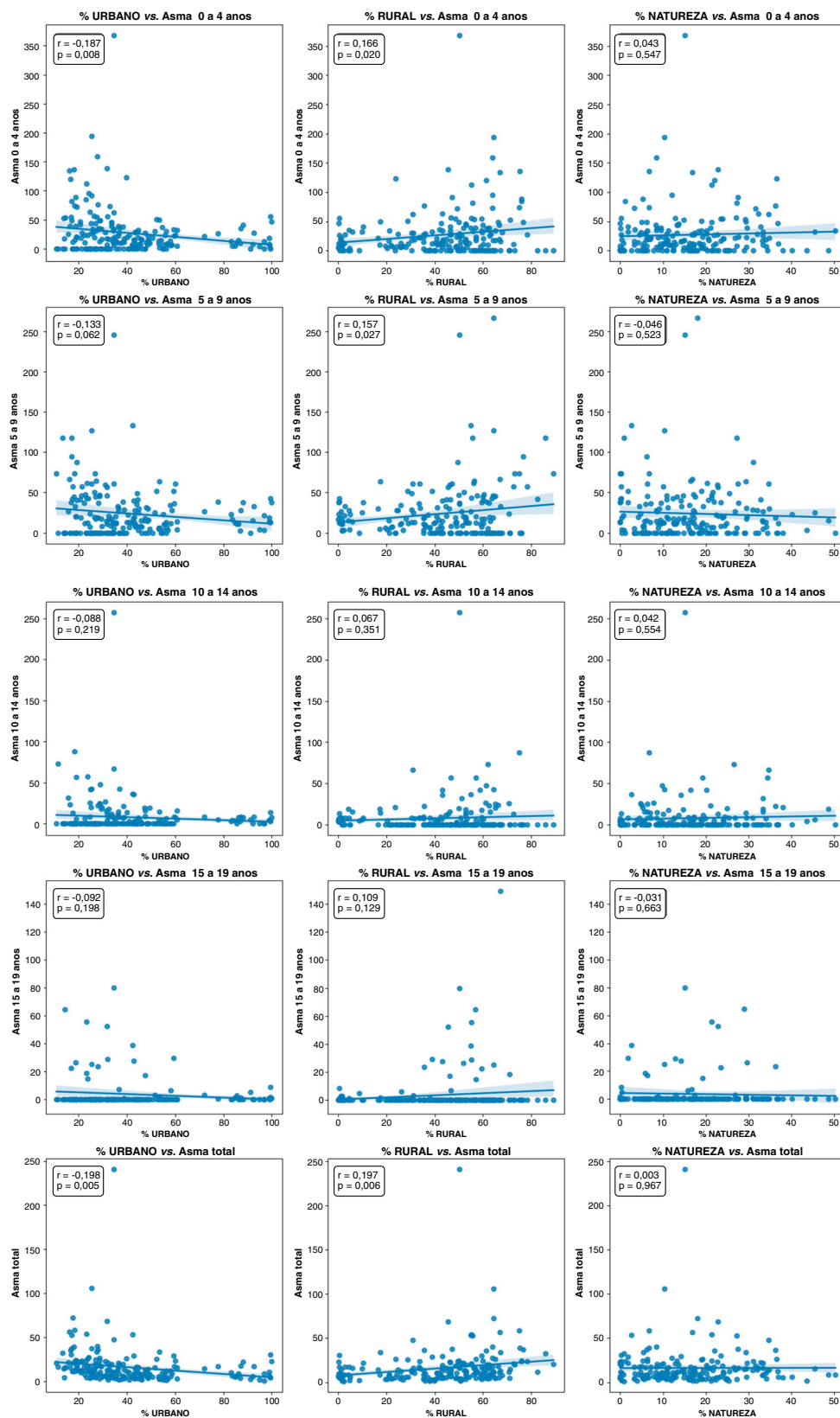
## Discussão

Os resultados indicam que a urbanização e a ruralidade podem estar associadas à ocorrência de asma e pneumonia em crianças, especialmente nos primeiros anos de vida. Municípios com menor grau de urbanização e maior grau de ruralidade apresentaram maiores taxas de hospitalização por ambas as doenças. No entanto, o contato com a natureza não parece influenciar significativamente na hospitalização por asma e pneumonia.

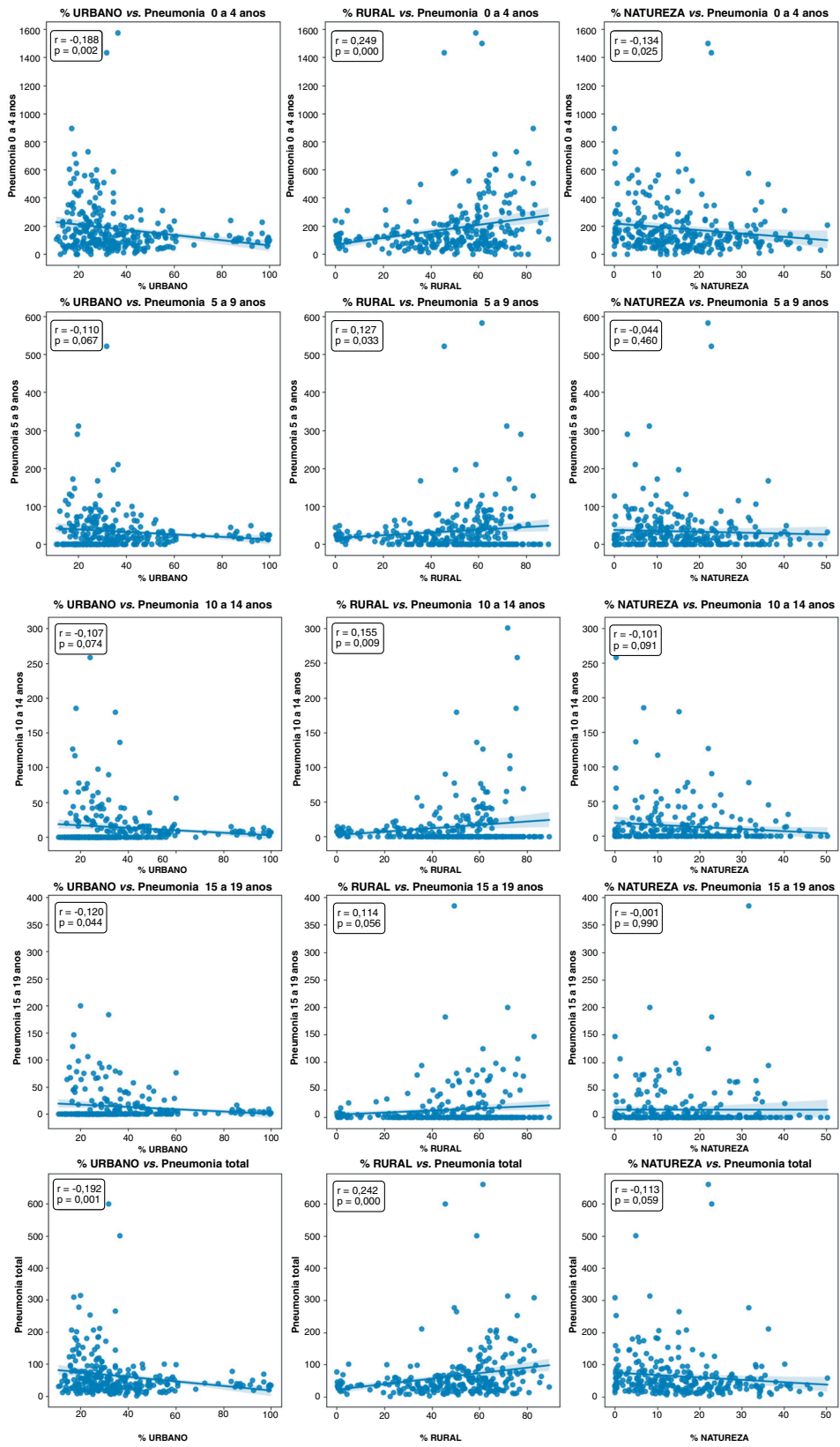
**Tabela 2**

Taxa de hospitalização por pneumonia ajustada por faixa etária (/10.000 habitantes) em relação ao % de urbano e % rural de municípios de Santa Catarina do ano de 2023

Faixa etária	% urbano	N	Média	DP	p	% rural	N	Média	DP	p
<b>0-4 anos</b>	< 25%	93	220,4	228	0,037	< 25%	42	119,1	64,5	< 0,001
	25-50%	140	171,6	208	25-50%	83	133,2	172		
	50-75%	26	121,7	67,9	50-75%	135	206,2	224		
	> 75%	22	115,7	44,5	> 75%	21	301,8	249		
<b>5-9 anos</b>	< 25%	93	39,1	79,6	0,445	< 25%	42	22,1	13,3	0,204
	25-50%	140	34,3	56,4	25-50%	83	26,8	61		
	50-75%	26	20,7	16,4	50-75%	135	41,1	67,5		
	> 75%	22	22,2	10,1	> 75%	21	36	72,1		
<b>10-14 anos</b>	< 25%	93	20,3	49,9	0,138	< 25%	42	7,2	5,6	0,042
	25-50%	140	11,7	24,8	25-50%	83	7,9	16,3		
	50-75%	26	8,2	11	50-75%	135	17,9	38,5		
	> 75%	22	6,9	3,6	> 75%	21	24,4	68,4		
<b>15-19 anos</b>	< 25%	93	19,3	52,7	0,211	< 25%	42	5,1	7,6	0,298
	25-50%	140	12,1	25,8	25-50%	83	15,7	48,8		
	50-75%	26	9,1	17,3	50-75%	135	13,7	30,1		
	> 75%	22	4,3	3,8	> 75%	21	21,7	43,1		
<b>Pneumonia total</b>	< 25%	93	79,9	90	0,024	< 25%	42	39,3	20,7	0,001
	25-50%	140	59,8	74,8	25-50%	83	48,1	72,5		
	50-75%	26	41,8	23,7	50-75%	135	73,6	83,7		
	> 75%	22	38,2	13,7	> 75%	21	101,9	76,3		

**Figura 2**

Correlação entre % de urbano, % rural e % natureza *versus* taxa de hospitalização por asma ajustada por faixa etária (/10.000 habitantes)



**Figura 3**

Correlação entre % de urbano, % rural e % natureza versus taxa de hospitalização por pneumonia ajustada por faixa etária (/10.000 habitantes)

Contudo, as áreas com maior % de natureza estão concentradas na Região Leste de Santa Catarina, onde também há maior urbanização. Essa sobreposição pode sugerir um possível viés nos resultados, pois áreas urbanas com maior contato com a natureza podem ter características diferentes das áreas rurais com menor contato. Por exemplo, áreas urbanas com maior % de natureza podem ter melhor qualidade do ar devido à presença de áreas verdes, o que poderia reduzir as taxas de hospitalização por doenças respiratórias. Por outro lado, áreas rurais com menor % de natureza podem estar associadas a atividades agrícolas intensivas, como pastagens ou monoculturas, que podem aumentar a exposição a poluentes e agrotóxicos, contribuindo para taxas mais altas de hospitalização.

Em comparação, um estudo transversal, realizado no Canadá com uma população de 3.509 crianças de 5 a 14 anos, constatou que a prevalência de asma em crianças que viviam em zona rural era menor em comparação às crianças que vivem em área urbana, 15,1% a 21,5% respectivamente da população em estudo. Entretanto, foi constatada uma associação inversa entre a presença de sintomas respiratórios, como sibilância, e mais de três episódios de asma ao ano em pacientes asmáticos na área rural nos últimos 12 meses, por consequência também foi encontrada uma associação pequena entre estes pacientes necessitarem de ao menos 1 consulta médica no último ano<sup>9</sup>. De qualquer forma, a comparação entre os estudos do Canadá e de Santa Catarina deve considerar as diferenças metodológicas na classificação de áreas urbanas e rurais. O IBGE utiliza critérios específicos para definir áreas urbanas e rurais no Brasil, que podem não ser diretamente comparáveis aos critérios usados no Canadá. Por exemplo, no Canadá, áreas rurais podem ter melhor infraestrutura e acesso a serviços de saúde do que no Brasil, o que poderia explicar as diferenças nos resultados.

Outrossim, em estudo realizado com uma amostra inicial de 1.038 pessoas acima de 18 anos, sendo 516 e 522 respectivamente moradores de zona rural e urbana, ao aplicar um questionário inicialmente contactou-se que 15% (n = 78) e 11% (n = 59) eram pacientes asmáticos. Durante o estudo também foi constatado que os pacientes asmáticos moradores da área urbana apresentaram mais sintomas, exacerbações e necessitaram de mais tratamento em comparação aos seus pares que habitavam em zona rural, diferentemente do estudo mencionado anteriormente<sup>10</sup>.

Referente à pneumonia, um estudo realizado em dois distritos do estado de Maharashtra, na Índia, aplicando um formulário às mães em uma população de 3.671 crianças menores de 5 anos, encontrou uma incidência de pneumonia ao ano maior na população rural em comparação às crianças que moravam em área urbana<sup>11</sup>. Uma análise de dados realizada com uma população no Sul da Holanda entre os anos de 2009 a 2013 comparou a proximidade com fazendas e criações e o risco para desenvolver pneumonia. Pacientes que moravam a cerca de 1 km de criações de aves apresentaram risco aumentado para pneumonia; além disso, também foi constatado um risco aumentado para pacientes que residiam entre 1,5 e 2 km de fazendas de cabras, porém este estudo não considerou as diferenças de gêneros, idade ou atividade laboral<sup>12</sup>. Estudo semelhante transversal observou a associação entre o acometimento de pneumonia em uma amostra de 5.640 crianças de 3 a 6 anos de idade que moram próximas a rodovias de uma província na China, e encontrou uma associação positiva entre pneumonia infantil e residências próximas a vias de tráfego principal, lojas de automóveis a um raio de 200 m, e residenciais com estacionamento no solo<sup>13</sup>.

As diferenças nas taxas de hospitalização por doenças respiratórias observadas entre municípios mais rurais e menos rurais de Santa Catarina em 2023 reforçam a complexidade multifatorial dessas condições, especialmente na população pediátrica. A asma é influenciada tanto por fatores genéticos quanto ambientais, sendo que o ambiente exerce um papel determinante nas disparidades geográficas. Em áreas rurais, é comum o uso de combustíveis de biomassa, como lenha, carvão vegetal e resíduos de colheitas para atender às necessidades energéticas, principalmente em fogões e fornos rudimentares. Muitas vezes, essas práticas ocorrem em condições inadequadas de ventilação, expondo crianças a partículas nocivas que podem agravar a inflamação das vias aéreas. Apesar de avanços no uso de fontes de energia mais modernas, o progresso em regiões rurais permanece lento, o que pode explicar, em parte, a maior vulnerabilidade infantil à asma nesses locais. Além disso, o estilo de vida e as exposições ambientais específicas dessas comunidades, como a proximidade com áreas agrícolas e o contato com alérgenos, também contribuem para as diferenças nas taxas de hospitalização<sup>14</sup>.

Há evidências científicas que relacionam o uso de agrotóxicos e a plantação de fumo a impactos

negativos na saúde respiratória, incluindo crianças, ainda que o foco mais frequente seja nos trabalhadores rurais e suas famílias. Estudos no Sul do Brasil, região com destaque para a fumicultura, documentam doenças respiratórias exacerbadas pela exposição à poeira das folhas de tabaco secas e pelo uso intensivo de agrotóxicos. A intoxicação por agrotóxicos pode levar a problemas respiratórios agudos e crônicos, além de outros agravos como doenças dermatológicas e distúrbios neuropsiquiátricos<sup>15</sup>. Esse achado é corroborado pelo presente estudo, que demonstrou associação significativa entre ruralidade e maior taxa de hospitalização por asma e pneumonia.

Embora a maioria dos estudos se concentre nos efeitos diretos nos trabalhadores, há implicações para a população infantil, especialmente em áreas rurais onde o tabaco é cultivado e os agrotóxicos são amplamente utilizados. Crianças expostas a esses ambientes podem ser mais suscetíveis a doenças respiratórias devido à poluição ambiental, contaminação do solo e da água, e à exposição indireta aos químicos utilizados. Embora faltem estudos específicos sobre os impactos na saúde respiratória das faixas etárias pediátricas, as evidências existentes sugerem que o cultivo de tabaco e a fumicultura podem representar fatores de risco para problemas respiratórios não apenas para os trabalhadores, mas também para as comunidades rurais em geral<sup>16</sup>.

Acerca do ambiente urbano, há evidências dos efeitos e consequências graves na saúde respiratória infantil, principalmente no que diz respeito à poluição do ar. Em áreas urbanas, especialmente em países em desenvolvimento, a poluição do ar é uma grande preocupação devido aos seus efeitos nocivos na saúde respiratória<sup>17</sup>. Essas áreas de maior densidade populacional são caracterizadas pela maior emissão de poluentes e maior presença de fontes de poluição diversas, como veículos automotores, queima de biomassa, resíduos, lixo urbano, fumaça de cigarro, entre outros. Toda essa exposição apresenta um alto risco para a saúde respiratória infantil no ambiente urbano.

Nesse contexto, na presente pesquisa foi observado que, em municípios com maior urbanização (> 50% da área urbana) no estado de Santa Catarina, foi constatada uma proporção inversa em relação às taxas de hospitalizações por asma e pneumonia. Esse achado pode ser ponderado por alguns fatores, entre eles as condições socioeconômicas, que possuem um

maior acesso a serviços de saúde, possibilitando o diagnóstico e tratamento precoce e adequado dessas doenças respiratórias, além de prevenção.

A relação entre a urbanização/ruralidade e a saúde respiratória infantil é complexa e multifatorial, apresentando nuances que desafiam as expectativas. Enquanto a literatura científica amplamente documenta os efeitos nocivos da poluição do ar urbano sobre a saúde respiratória, também há descrição do impacto dos agrotóxicos, alérgenos e queima de biomassa nos ambientes rurais. Nesta perspectiva, conforme os resultados do estudo, demonstrou-se uma correlação negativa entre o grau de urbanização e as taxas de hospitalização por asma e pneumonia, e correlação positiva com os ambientes rurais, especialmente em crianças mais jovens. Esses achados demonstram que os fatores de risco para doenças respiratórias infantis variam significativamente entre os contextos urbano e rural, destacando a importância de estratégias de saúde pública específicas para cada realidade, como disponibilidade dos recursos de saúde, proximidade, facilidade de acesso, dentre outros. Além disso, eles reforçam a necessidade de considerar as condições ambientais, socioeconômicas e culturais ao planejar intervenções voltadas à prevenção e ao manejo dessas condições, com atenção especial às populações mais vulneráveis, como crianças pequenas em áreas rurais.

E em se tratando do contato com a natureza, o presente estudo não demonstrou associação significativa, contudo alguns estudos<sup>18-21</sup> parecem indicar um efeito positivo, por meio de práticas como o “banho de floresta” e a presença de áreas verdes, podem melhorar a função pulmonar, reduzir o estresse e fortalecer o sistema imunológico, além de filtrar poluentes do ar. Outras explicações podem ser sugeridas para explicar a ausência de associação, como o aumento do tempo que as crianças passam em creches e escolas em tempo integral, o contato com a natureza pode ser limitado, mesmo em áreas com maior % de natureza.

Santa Catarina possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,840, um dos mais altos do Brasil, refletindo boas condições de educação, renda e longevidade. No entanto, há disparidades regionais: a Região Leste, mais urbanizada, apresenta IDH mais elevado, enquanto a região Oeste, rural e com forte presença da agricultura, tem indicadores socioeconômicos mais baixos. Essa diferença pode influenciar os resultados do estudo, já que áreas rurais com menor IDH tendem a ter menor

acesso a serviços de saúde, o que pode aumentar as taxas de hospitalização por doenças respiratórias<sup>22</sup>.

Dentre as limitações do estudo estão as questões relacionadas ao estudo ecológico, que podem dificultar a identificação de relações causais diretas, uma vez que os dados são analisados em nível populacional, e não individual, o que pode levar a generalizações inadequadas ou a vieses ecológicos. Também pode ser comentado que a sobreposição entre áreas urbanas e maior % de natureza dificulta a separação dos efeitos desses fatores. Enquanto áreas urbanas podem ter maior acesso a serviços de saúde, reduzindo a necessidade de hospitalizações, áreas rurais com menor % de natureza podem estar expostas a fatores como queima de biomassa e agrotóxicos, aumentando as taxas de hospitalização. Além disso, outra limitação que deve ser considerada é a possível influência do retorno às atividades presenciais em creches e escolas, especialmente considerando o contexto pós-pandêmico. O fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) no Brasil foi declarado em 22 de maio de 2022, enquanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o fim da emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII) em 5 de maio de 2023. Esse período de transição pode ter impactado a dinâmica de transmissão de infecções respiratórias entre crianças, influenciando os padrões de hospitalizações observados em 2023.

## Conclusão

A presente pesquisa contribui para o entendimento das relações entre urbanização, ruralidade e saúde respiratória infantil, destacando a complexidade multifatorial dessas condições. Os achados sugerem que áreas menos urbanizadas apresentam maiores taxas de hospitalização por asma e pneumonia, possivelmente influenciadas por fatores como menor acesso a serviços de saúde, maior uso de combustíveis de biomassa e exposição a agentes ambientais nocivos, como agrotóxicos. Por outro lado, a relação negativa entre urbanização e hospitalizações pode refletir melhores condições socioeconômicas e maior acesso a diagnósticos e tratamentos em áreas urbanas. Embora o contato com a natureza não tenha mostrado associação significativa neste estudo, a literatura sugere possíveis benefícios à saúde respiratória. Limitações inerentes ao estudo ecológico, como a dificuldade em estabelecer relações causais, reforçam a necessidade de investigações futuras com abordagens mais espe-

cíficas. Esses resultados destacam a importância de políticas públicas que promovam a saúde respiratória, integrando medidas para reduzir os riscos ambientais, tanto em áreas urbanas quanto rurais.

## Referências

- Li D, Menotti T, Ding Y, Wells NM. Life Course Nature Exposure and Mental Health Outcomes: A Systematic Review and Future Directions. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 12;18(10):5146. doi: 10.3390/ijerph18105146.
- Jimenez MP, DeVille NV, Elliott EG, Schiff JE, Wilt GE, Hart JE, et al. Associations between Nature Exposure and Health: A Review of the Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 30;18(9):4790. doi: 10.3390/ijerph18094790.
- Oswald TK, Rumbold AR, Kedzior SGE, Moore VM. Psychological impacts of "screen time" and "green time" for children and adolescents: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020 Sep 4;15(9):e0237725. doi: 10.1371/journal.pone.0237725.
- Dondi A, Carbone C, Manieri E, Zama D, Del Bono C, Betti L, et al. Outdoor Air Pollution and Childhood Respiratory Disease: The Role of Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 22;24(5):4345. doi: 10.3390/ijms24054345.
- Aithal SS, Sachdeva I, Kurmi OP. Air quality and respiratory health in children. *Breathe (Sheff)*. 2023;19(2):230040. doi:10.1183/20734735.0040-2023.
- Brasil, Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) [Internet]. Acessado em: 16/02/2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nisc.def>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Proposta Metodológica para Classificação dos Espaços do Rural, do Urbano e da Natureza no Brasil [Internet]. Acessado em: 16/02/2024. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102019.pdf>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Classificação Rural e Urbana [Internet]. Acessado em: 16/02/2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/tipologias-do-territorio/15790-classificacao-rural-e-urbana.html?edicao=37670&t=downloads>
- Lawson JA, Rennie DC, Cockcroft DW, Dyck R, Afanasieva A, Oluwole O, et al. Childhood asthma, asthma severity indicators, and related conditions along an urban-rural gradient: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(4). doi 10.1186/s12890-016-0355-5.
- Romero-Mesoneros C, Ojanguren I, Espejo D, Granados G, González-Barcala FJ, Cruz MJ, et al. Influence of the environment on the characteristics of asthma. *Sci Rep*. 2022 Nov 28;12(1):20522. doi: 10.1038/s41598-022-25028-1.
- Gothankar J, Doke P, Dhumale G, Pore P, Lalwani S, Quraishi S, et al. Reported incidence and risk factors of childhood pneumonia in India: a community-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018 Sep 11;18(1):1111. doi: 10.1186/s12889-018-5996-2.
- Kalkowska DA, Boender GJ, Smit LAM, Baliatsas C, Yzermans J, Heederik DJJ, et al. Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study. *PLoS One*. 2018 Jul 17;13(7):e0200813. doi: 10.1371/journal.pone.0200813.
- Chang J, Liu W, Huang C. Residential Ambient Traffic in Relation to Childhood Pneumonia among Urban Children in Shandong, China: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1076. doi:10.3390/ijerph15061076.
- Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2013;226:33-63. doi: 10.1007/978-1-4614-6898-1\_2.

15. Santos LB, Soares MR, Caló RS, Costa AAS, Souza BSN, Santana BEF, et al. 2023. Doenças respiratórias em menores de cinco anos relacionadas ao uso de agrotóxicos em Mato Grosso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023;23(7):e13449. doi: 10.25248/reas.e13449.2023.
16. Riquinho DL, Hennington ÉA. Sistema integrado de produção do tabaco: saúde, trabalho e condições de vida de trabalhadores rurais no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(12). doi:10.1590/0102-311x00072415.
17. Madani NA, Carpenter DO. Patterns of Emergency Room Visits for Respiratory Diseases in New York State in Relation to Air Pollution, Poverty and Smoking. *International journal of environmental research and public health*. 2023;20(4):3267. doi:10.3390/ijerph20043267.
18. Zhang J, Wang Y, Feng L, Hou C, Gu Q. Effects of air pollution and green spaces on impaired lung function in children: a case-control study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Feb;29(8):11907-19. doi: 10.1007/s11356-021-16554-y.
19. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-83. doi: 10.1038/ni.3829.
20. Li Q. Effect of forest bathing trips on human immune function. *Environ Health Prev Med*. 2010 Jan;15(1):9-17. doi: 10.1007/s12199-008-0068-3.
21. Chawla L. Benefits of Nature Contact for Children. *Journal of Planning Literature*. 2015;30(4):433-52. doi 10.1177/0885412215595441.
22. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil [Internet]. 2023. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br>.

---

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

Correspondência:  
Kelsner de Souza Kock  
E-mail: [kelsnerkock@yahoo.com.br](mailto:kelsnerkock@yahoo.com.br)

# Translation, Cultural Adaptation, and Validation of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA) for Brazilian Portuguese

*Tradução, adaptação cultural e validação do Questionário de Alergia para Atletas (AQUA) para o português brasileiro*

Maria Darlyele Gadelha Castro<sup>1</sup>, Sarah Carneiro Portela<sup>1</sup>, Joao Pedro de Paulo Rodrigues<sup>1</sup>, Tais Guimaraes Marques Silva<sup>1</sup>, Juliana Novakovic<sup>2</sup>, Riany de Souza Sena<sup>1</sup>, Guilherme Pinheiro F. Silva<sup>1</sup>, Mayron F. Oliveira<sup>2,3</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Exercise-induced bronchospasm is characterized by temporary airway obstruction, causing breathlessness, dry cough, and wheezing during or after exercise. In athletes, exercise-induced bronchospasm may be linked to pre-existing allergies, affecting health, quality of life, and performance. **Methods:** This cross-sectional study included athletes who had been on university sports teams for  $\geq 6$  months and was conducted in 2 phases: (1) translation and cultural adaptation following international guidelines for semantic and conceptual equivalence; (2) validation and reproducibility by assessing inter- and intraobserver reliability. Exercise capacity and lung function were evaluated using incremental leg exercise testing and spirometry. Fifteen athletes (mean age 21.6 [SD, 2.3] years; 66.7% male) participated, whose most common sport was volleyball (33.3%). All participants had normal lung function. **Results:** Total scores were consistent between initial and repeated applications by the same examiner (6.6 [SD, 2.5] vs. 6.6 [SD, 2.6];  $p = 1.0$ ) and different examiners (6.6 [SD, 2.5] vs. 7 [SD, 3];  $p = 0.4$ ). The Cronbach's alpha of 0.94 ( $p < 0.001$ ) indicated excellent reliability. Bland-Altman analysis confirmed good agreement between applications, supporting the instrument's reproducibility. **Conclusions:** The Brazilian version of the Allergy Questionnaire for Athletes is a reliable and reproducible instrument for assessing allergies in athletes. It also demonstrates validity in associating allergy status with exercise testing to detect exercise-induced bronchospasm.

**Keywords:** Bronchospasm, exercise, athletes, exercise-induced bronchospasm.

## RESUMO

**Introdução:** O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é caracterizado por uma obstrução temporária das vias aéreas, causando falta de ar, tosse seca e chiado no peito durante ou após o exercício. Em atletas, o BIE pode estar relacionado a alergias pré-existentes, afetando a saúde, a qualidade de vida e o desempenho. **Método:** Foi realizado um estudo transversal com atletas que participavam de equipes esportivas há pelo menos seis meses. O estudo foi dividido em duas fases: (1) tradução e adaptação cultural seguindo diretrizes internacionais para equivalência semântica e conceitual; e (2) validação e reprodutibilidade, avaliando a confiabilidade interobservador e intraobservador. A capacidade de exercício e a função pulmonar foram avaliadas por meio de um teste incremental com os membros inferiores e espirometria. Participaram 15 atletas (média de idade 21,6 $\pm$ 2,3 anos), sendo a maioria do sexo masculino (66,7%), com o vôlei como esporte mais comum (33,3%). Todos apresentaram função pulmonar normal. **Resultados:** Os escores totais do AQUA foram consistentes entre a aplicação inicial e a reaplicação pelo mesmo avaliador (6,6 $\pm$ 2,5 vs. 6,6 $\pm$ 2,6;  $p = 1,0$ ) e entre avaliadores diferentes (6,6 $\pm$ 2,5 vs. 7 $\pm$ 3;  $p = 0,4$ ). O alfa de Cronbach de 0,94 ( $p < 0,001$ ) indicou excelente confiabilidade. A análise de Bland-Altman confirmou boa concordância entre as aplicações, apoiando a reprodutibilidade do instrumento. **Conclusão:** A versão brasileira do AQUA é confiável e reprodutível para avaliar alergias em atletas. Também demonstra validade ao associar o status alérgico com os testes de exercício para detectar broncoespasmo induzido pelo exercício.

**Descritores:** Broncoespasmo, exercício, atletas, broncoespasmo induzido pelo exercício.

1. Universidade de Fortaleza, Fisioterapia - Fortaleza, CE, Brasil.
2. Lyon College, Exercise Science - Batesville, AR, Estados Unidos.
3. VO2 Care, Fisioterapia - São Paulo, SP, Brasil.

Submitted Apr 15 2025, accepted Aug 7 2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):338-45.

## Introduction

Exercise-induced bronchospasm (EIB) is a temporary airway obstruction caused by exercise that leads to dyspnea, dry cough, and wheezing.<sup>1</sup> It results from hyperventilation-induced dehydration of the lower airways, altering the osmotic gradient and triggering bronchospasm. Environmental factors, such as exercise intensity, air quality, temperature, and humidity, influence its onset.<sup>2</sup> EIB in athletes may also be linked to pre-existing allergic diseases, which involve abnormal immune responses. Thus, diagnosing allergies is crucial in the clinical assessment of athletes, given that allergic diseases can significantly affect health, quality of life, and performance.<sup>3</sup>

The Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA) is a reliable allergy screening tool.<sup>3,4</sup> Despite its practicality and accessibility, no validation study has been conducted for the Portuguese language. Thus, we translated, validated, and culturally adapted the AQUA questionnaire into Brazilian Portuguese.

## Methods

This cross-sectional study was conducted at the University of Fortaleza's Human Movement Analysis Laboratory with athletes 18–30 years of age who had been on university sports teams for  $\geq 6$  months. The exclusion criteria included recent respiratory infections ( $\leq 6$  weeks) and asthma requiring continuous medication.

The study was conducted in 2 phases: 1) translation and cultural adaptation of AQUA to Portuguese and 2) validation and reproducibility testing. The process followed best practices from the literature.<sup>5</sup> The ethical guidelines of National Health Council Resolution 466/12 were observed, including informed consent from all participants and approval from the University of Fortaleza Ethics Committee (decision 5,959,262).

AQUA consists of 25 questions on allergic symptoms, family history, suspected allergies, and medication use, which are scored based on a positive likelihood ratio. The total score determines the questionnaire's sensitivity, specificity, and predictive value. In this study, questions 4 to 16 were scored, classifying athletes as AQUA (+) ( $\geq 5$ ) or AQUA (–) ( $< 5$ ). The final Portuguese version is provided in the Supplementary Material. For validation and reproducibility, 15 athletes completed the questionnaire

twice with different examiners (30 minutes apart) and once more with the initial examiner to assessment intraobserver agreement.

The exercise test assessed EIB and its correlation with AQUA. Participants avoided intense exercise, stimulants, and corticosteroids on test day. They wore light clothing and sneakers, with the lab temperature set at 24 °C–26 °C, as per guidelines.<sup>6</sup> Athletes performed an incremental leg test on a load-bearing ergometer, starting at 25 W for 3 minutes and increasing by 25 W per minute until exhaustion.

Pulmonary function was assessed using spirometry, measuring forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity. Four measurements were taken: before, immediately after, 5 minutes after, and 10 minutes after the incremental leg test. FEV<sub>1</sub> decreases  $> 10\%$  were considered indicative of EIB. This criterion followed established recommendations from the Brazilian Thoracic Society and the American Thoracic Society.<sup>6</sup>

## Statistical Analysis

The data were analyzed using IBM SPSS Statistics 20.0 and GraphPad Prism 6.0. The Shapiro-Wilk test was used to assess data distribution, and descriptive analysis included mean (SD), frequencies, and delta variations. The instrument's reproducibility was assessed via the intraclass correlation coefficient, the Wilcoxon test, and Bland-Altman plots, while Cronbach's alpha was used to assess internal consistency. Spearman's correlation was used to validate AQUA against spirometry (FEV<sub>1</sub>) and the incremental leg test (maximum load), with a significance level of 5%.

## Results

Fifteen athletes participated in the study, with a mean age of 21.6 [SD, 2.3] years and normal pulmonary function (Table 1). The reproducibility analysis showed no significant differences in AQUA scores between initial and repeated applications by the same examiner (6.6 [SD, 2.5] vs. 6.6 [SD, 2.6];  $p = 1.0$ ) or between applications by different examiners (6.6 [SD, 2.5] vs. 7 [SD, 3];  $p = 0.4$ ).

The intra-observer intraclass correlation coefficient was 0.93 (95% CI: 0.80–0.97), while the inter-observer intraclass correlation coefficient was 0.91 (95% CI: 0.75–0.97). Cronbach's alpha (0.94,  $p < 0.001$ ) confirmed excellent reliability. Bland-Altman analysis

**Table 1**  
Personal and clinical characteristics of the study participants

n = 15	
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>	21.6±2.3
<b>Sex<sup>b</sup></b>	
Male	10/66.6
Female	5/33.7
<b>Weight (kg)<sup>a</sup></b>	77±19.6
<b>Height (cm)<sup>a</sup></b>	1.79±0.1
<b>BMI (kg.cm<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	23.8±4.9
<b>Sport<sup>b</sup></b>	
Volleyball	5/33
Athletics	3/20
Tennis	3/20
Basketball	2/13.3
Martial arts	2/13.3
<b>Pulmonary function<sup>a</sup></b>	
FEV <sub>1</sub> (L)	3.7±0.8
FEV <sub>1</sub> (%)	87.3±10.5
FVC (L)	4.4±0.9
FVC (%)	91.6±10.6

<sup>a</sup> Data expressed as mean ± standard deviation; <sup>b</sup> Data expressed as relative and absolute frequency; BMI = body mass index; cm = centimeters; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; kg = kilograms; L = liters.

demonstrated strong intra- and interobserver agreement (Figure 1).

Regarding validity, AQUA scores showed moderate, significant correlations with  $\Delta\%FEV_1$  immediately after vs. 5 minutes post-exercise ( $r = -0.6$ ;  $p=0.04$ ) and maximum load in the exercise test ( $r = -0.6$ ;  $p = 0.04$ ) (Table 2), supporting its reliability for identifying EIB in athletes.

## Discussion

The Portuguese version of AQUA demonstrated excellent reliability and reproducibility when administered by different observers and the same observer. This consistency suggests that the Portuguese version of AQUA reliably reproduces results when administered to athletes under similar conditions. These findings align with previous studies, reinforcing the instrument's reliability in assessing allergic predisposition in athletes.<sup>3,7</sup> Regarding sex

and sports modality, the results were consistent with existing literature, showing a predominance of male athletes and a high proportion of AQUA (+) individuals.<sup>8</sup>

AQUA scores showed a moderate inverse correlation with pulmonary function ( $\Delta\%FEV_1$ ) immediately after vs. 5 minutes post-exercise and maximum exercise load. While AQUA identifies allergy predisposition, its predictive capacity for EIB may be limited due to the small sample size and its design as a screening tool rather than a diagnostic test. This observation is consistent with a Swedish study that used a similar incremental test under more extreme temperatures (18 °C and -15 °C) and found no significant changes in FEV<sub>1</sub> or FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity post-exercise, suggesting that high-intensity exercise may not always induce EIB.<sup>9</sup> Similarly, a study in Lithuania with recreational runners using a stair test at approximately 20 °C found no significant differences in FEV<sub>1</sub> decrease at 1, 2, 5,

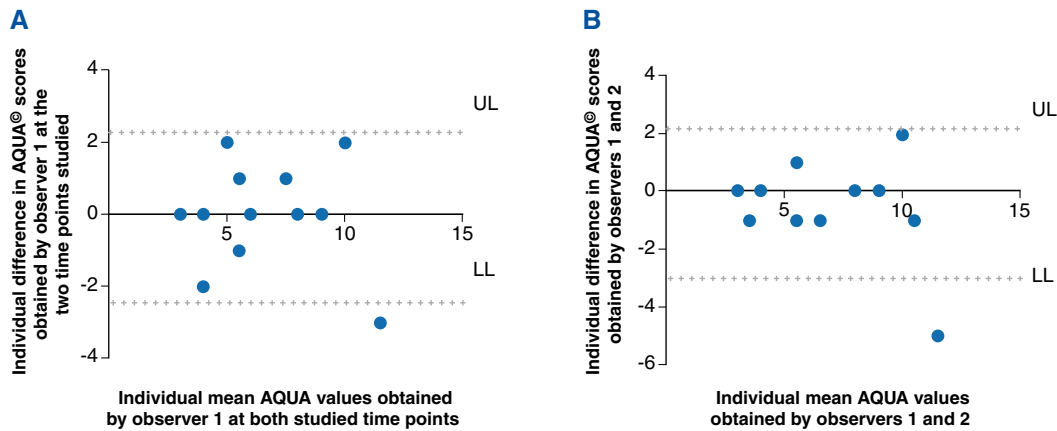
and 10 minutes post-exercise, with only 42.3% of the participants experiencing a decrease > 10%.<sup>10</sup>

One limitation of this study is its single-center design, as data were collected exclusively from athletes at one university, potentially limiting generalizability. Additionally, the small sample size may limit the external validity and generalizability of the findings, especially for broader populations of athletes. Moreover, as a cross-sectional study, it was not possible to evaluate the responsiveness of the Portuguese version of AQUA to interventions, such as bronchodilator therapy or behavioral and environmental changes.

As a reliable screening tool, AQUA enables early identification of allergic predisposition, which

is crucial in sports, given that allergies impact performance, health, and well-being. Identifying at-risk athletes allows for preventive measures and early interventions, minimizing effects on performance while improving overall health and quality of life. AQUA also facilitates a multidisciplinary approach to athlete care, encouraging collaboration between sports medicine professionals, allergists, pulmonologists, and coaches. This integrated care model enhances decision-making and supports the development of comprehensive management plans that address each athlete's needs.

In conclusion, the Brazilian Portuguese version of AQUA is a reliable, reproducible, and valid tool for assessing allergic predisposition in athletes.



**Figure 1**  
Bland-Altman graphs of intra- and interobserver analysis. In **A**, intraobserver analysis: mean = 0.1; upper limit (UL) = 2.56 and lower limit (LL) = -2.56. In **B**, interobserver analysis: mean = -0.33; UL = 2.69 and LL = -3.35

**Table 2**  
Correlation between AQUA scores and spirometric data and incremental leg test results

	AQUA (-)		AQUA (+)	
	r	p	r	p
Δ%FEV <sub>1</sub> pre-test vs immediately post-test	0.9	0.5	0.3	0.30
Δ%FEV <sub>1</sub> pre-test vs 5 min post-test	-0.4	0.6	-0.5	0.05
Δ%FEV <sub>1</sub> immediately post-test vs 5 min post-test	-0.4	0.6	-0.6	0.04*
Maximum workload in exercise test (watts)	-0.3	0.6	-0.6	0.04*

AQUA (+) = score ≥ 5; AQUA (-) = score < 5; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity.

**Supplement**

Brazilian version of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA)

**Brazilian Version of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA)**  
**Versão Brasileira do Questionário de Alergia para Atletas**

Iniciais do nome \_\_\_\_\_  
Local de Nascimento \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento \_\_\_\_\_  
Cidade \_\_\_\_\_ Telefone (opcional) \_\_\_\_\_  
Peso (kg) \_\_\_\_\_ Altura (m) \_\_\_\_\_  
Modalidade Esportiva \_\_\_\_\_  
Instituição de Ensino/Time \_\_\_\_\_  
Matrícula \_\_\_\_\_

1) Quantas vezes na semana você treina?

- Até 3 vezes  
 Mais de 3 vezes

2) Qual a duração média de cada treino?

- De 1–2 horas  
 De 2–3 horas  
 Mais de 3 horas

3) Você treina normalmente em:

- Locais abertos  
 Locais fechados

4) Você já foi diagnosticado com alguma doença alérgica?

- Não  
 Sim

Se sim, quais?

- Asma  
 Rinite  
 Conjuntivite  
 Urticária  
 Eczema  
 Alergia a medicamentos  
 Alergia a alimentos  
 Alergia a picada de insetos (abelhas, mosquitos)  
 Anafilaxia

Outras: \_\_\_\_\_

5) Você suspeita ter algum tipo de alergia mesmo sem nenhum diagnóstico médico?

- Não  
 Sim

6) Você já usou medicamentos antialérgicos (“anti-histamínicos”, “esteroides tópicos”, “vacinas de alergias”)?

- Não  
 Sim

7) Existe alguém alérgico na sua família?

- Não  
 Sim, mãe e pai  
 Sim, mãe ou pai  
 Sim, outros parentes

**Supplement** (continuation)

## Brazilian version of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA)

8) Você fica frequentemente com os olhos vermelhos, lacrimejando e coçando?

Não

Sim

9) Você frequentemente espirra, tem coriza ou coceira no nariz (independente de estar resfriado)?

Não

Sim

10) Você já sentiu aperto no peito e/ou chiado?

Não

Sim

11) Você já teve coceira com erupções cutâneas?

Não

Sim

12) Você já teve alergias graves ou reações anafiláticas?

Não

Sim

13) Você já teve falta de ar, tosse e/ou coceira na garganta após um exercício?

Não

Sim

Se sim, teve mais dificuldades:

No início do treino

No final do treino

Durante todo o treino

14) Se você sofreu alguns dos sintomas acima, eles ocorreram:

Principalmente em ambientes abertos

Principalmente em ambientes fechados

Principalmente em dias quentes

Principalmente em locais úmidos ou frios

Independente de qualquer condição ambiental

15) Você já teve alguma reação alérgica a alimentos?

Não

Sim

Se sim, lembra qual alimento? \_\_\_\_\_

16) Você já teve alguma reação alérgica a medicamentos?

Não

Sim

Se sim, lembra qual medicamento? \_\_\_\_\_

17) Você sabia que alguns medicamentos para alergia e doenças respiratórias estão proibidos ou sob restrições da Agência Mundial Antidoping (WADA)?

Não

Sim

Se sim, marque quais substâncias você acha que estão incluídas nessa categoria:

Anti-histamínicos

Broncodilatadores

Vasoconstritores

**Supplement** (continuation)

## Brazilian version of the Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA)

- ( ) Corticoides inalatórios (em doses ou em pó)  
 ( ) Esteroides dermatológicos  
 ( ) Esteroides injetáveis ou orais

18) Você tem receio que medicamentos respiratórios e/ou antialérgicos possam prejudicar sua performance ou infringir alguma regulamentação antidoping?

- ( ) Não  
 ( ) Sim

19) Você usa algum suplemento alimentar (vitaminas, aminoácidos, creatina)?

- ( ) Não  
 ( ) Ocasionalmente  
 ( ) Regularmente

20) Você fuma?

- ( ) Não  
 ( ) Sim

Se sim, quantos cigarros você fuma por dia?

- ( ) Menos que 5  
 ( ) Entre 5–20  
 ( ) Mais que 20

21) Com qual frequência você usou esses medicamentos no último ano?

Medicamentos	Nunca	1–3 vezes	3–5 vezes	5–10 vezes	Mais de 10 vezes
Antibióticos					
Anti-inflamatórios					
Analgésicos					
Antitérmicos					
Outros:					

22) Você fez uso de algum medicamento na semana passada?

- ( ) Não  
 ( ) Sim

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

23) Você sofre frequentemente de alguma infecção respiratória (faringite, bronquite, resfriados) ou febre?

- ( ) Não  
 ( ) Sim

Se sim, essas infecções são mais frequentes em períodos de treinamentos intensos?

- ( ) Não  
 ( ) Sim

24) Você tem crises recorrentes de herpes labial?

- ( ) Nunca  
 ( ) De 1-3 vezes por ano  
 ( ) Mais de 3 vezes por ano

25) No último ano, quantas vezes você não pôde treinar devido a alguma infecção?

- ( ) Nenhuma  
 ( ) De 1-3 vezes  
 ( ) Mais de 3 vezes

**References**

1. Silva LOE, Silva PLD, Silva MB, Cheik N. Avaliação dos fatores de risco associados ao broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes sem diagnóstico prévio de asma. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):387-94. doi: 10.5935/2526-5393.20170057.
2. Rizzo JÂ, Souza-Machado A, Sano F, Cruz Filho ÁASD, Serpa FS, Wandalsen GF, et al. Broncoespasmo induzido por exercício no atleta. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI).* 2015;3(2):47-55. doi: 10.5935/2318-5015.20150011.
3. Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M, et al. AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1034-41. doi: 10.1249/MSS.0b013e318193c663.
4. Teixeira RN, Mendes FA, Martins MA, Mickleborough TD, Carvalho CR. AQUA© as predictor of allergy in elite marathon runners. *World Allergy Organ J.* 2014;7:7. doi: 10.1186/1939-4551-7-7.
5. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* 2005;8:94-104. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
6. Neder JA, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2002;28:166-206.
7. Allen H, Hull JH, Backhouse SH, De Carné T, Dimitriou L, Price OJ. The Allergy Questionnaire for Athletes provides value in ruling-out exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy.* 2019;74:1794-6. doi: 10.1111/all.13778.
8. Robson-Ansley P, Howatson G, Tallent J, Mitcheson K, Walshe I, Toms C, et al. Prevalence of allergy and upper respiratory tract symptoms in runners of the London marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44:999-1004. doi: 10.1249/MSS.0b013e318243253d.
9. Gavrielatos A, Ratkevica I, Stenfors N, Hanstock HG. Influence of exercise duration on respiratory function and systemic immunity among healthy, endurance-trained participants exercising in sub-zero conditions. *Respir Res.* 2022;23. doi: 10.1186/s12931-022-02029-2.
10. Venckunas T, Balsys D. High Incidence of Bronchospastic Response to a Stair Climbing Exercise. *Cureus.* Published online May 4, 2021. doi: 10.7759/cureus.14843.

---

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

Corresponding author:  
Mayron F. Oliveira  
E-mail: mayronfaria@gmail.com



# Estudo da prevalência de distúrbios de sono na dermatite atópica

*Study on the prevalence of sleep disorders in atopic dermatitis*

Nicole Touriel Bornsztein<sup>1</sup>, Roberta Fachini Jardim Criado<sup>2</sup>, Ivan Cherez-Ojeda<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta um grande número de pessoas. Portadores desta doença muitas vezes apresentam alterações de sono secundárias ao prurido intenso. **Objetivo:** Esta pesquisa tem como objetivo investigar a prevalência de perturbações de sono em pacientes com dermatite atópica, além de examinar fatores de agravamento, fatores demográficos, e as implicações destes distúrbios. **Método:** Este é um estudo observacional analítico que envolveu 60 participantes em um serviço especializado em Santo André. A pesquisa utilizou um questionário, que inclui ferramentas de triagem como o Questionário de Avaliação Global do Sono (GSAQ), a Medida Orientada ao Paciente com Eczema (POEM), a Ferramenta de Controle de Dermatite Atópica (ADCT), o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e a Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (NRS). **Resultados:** Foi detectada uma alta prevalência de distúrbios de sono no grupo estudado, com 96,6% apresentando algum grau de alteração. Obteve-se significância estatística ao comparar a deterioração do sono com a gravidade da doença ( $p = 0,001$ ), intensidade da coceira ( $p = 0,026$ ) e controle inadequado da doença ( $p = 0,009$ ). Maiores alterações no sono mostraram-se relacionadas com uma pior qualidade de vida ( $p = 0,003$ ). Não houveram diferenças estatísticas entre homens e mulheres ( $p = 0,333$ ), ou em casos de doenças atópicas múltiplas ( $p = 0,445$ ). **Conclusão:** Os resultados deste estudo demonstram uma alta prevalência de distúrbios de sono em pacientes com dermatite atópica, bem como grandes implicações negativas na sua qualidade de vida geral. Também, observa-se a forte associação destes distúrbios com a gravidade da doença.

**Descritores:** Dermatite atópica, transtornos do sono do ritmo circadiano, prurido.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that affects a large number of individuals. Patients with this condition often experience sleep disturbances secondary to intense pruritus. **Objective:** To investigate the prevalence of sleep disturbances in patients with atopic dermatitis and to examine aggravating factors, demographic characteristics, and the implications of these disorders. **Methods:** This analytical observational study included 60 participants treated at a specialized service in Santo André, southeastern Brazil. Data were collected using a questionnaire that incorporated screening tools such as the Global Sleep Assessment Questionnaire (GSAQ), the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT), the Dermatology Life Quality Index (DLQI), and the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS). **Results:** A high prevalence of sleep disorders was detected in the study group, with 96.6% presenting some degree of sleep disturbance. Statistically significant associations were observed between sleep deterioration and disease severity ( $p=0.001$ ), pruritus intensity ( $p=0.026$ ), and inadequate disease control ( $p=0.009$ ). Greater sleep disturbances were also associated with poorer quality of life ( $p=0.003$ ). No statistically significant differences were found between men and women ( $p=0.333$ ) or among patients with multiple atopic diseases ( $p=0.445$ ). **Conclusion:** The results of this study demonstrate a high prevalence of sleep disorders in patients with atopic dermatitis, with substantial negative implications for their overall quality of life. Additionally, a strong association was observed between these disorders and disease severity.

**Keywords:** Atopic dermatitis, circadian rhythm sleep disorders, pruritus.

1. Centro Universitário FMABC - Santo André, SP, Brasil.

2. Centro Universitário FMABC, Dermatologia - Santo André, SP, Brasil.

3. Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology, Charité - Berlin, Alemanha. Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology - Berlin, Alemanha. Universidad Espiritu Santo - Samborondon, Equador. Respiralab Research Group - Guayaquil, Equador.

Submetido em: 05/07/2025, aceito em: 07/09/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):346-52.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20250030>

## Introdução

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema, é uma das doenças inflamatórias crônicas de pele mais frequentes. Ela afeta até 20% das crianças e jovens, e 10% dos adultos<sup>1</sup>, com a gravidade da doença sendo moderada em 20-37% dos casos, e grave em 10-34% dos pacientes<sup>2</sup>.

A DA resulta de uma interação entre diversos fatores, incluindo a disfunção da barreira cutânea, a disbiose cutânea e a desregulação imunológica. A barreira cutânea possui algumas funções importantes que estão comprometidas na doença, principalmente, prevenir a perda de água e impedir a entrada de substâncias externas<sup>1</sup>. Fatores ambientais também desempenham papel importante na disfunção da barreira, como poluição ambiental, dieta e exposição a antibióticos<sup>1</sup>.

A DA apresenta sintomas como xerose cutânea, eritema, eczema, liquenificação, crostas e pápulas, além de prurido importante, especialmente durante a noite. Além dos sintomas característicos da doença, a DA pode estar associada a várias outras comorbidades, incluindo problemas respiratórios como asma, rinite alérgica e apneia do sono, alergias alimentares, doenças oculares atópicas e doenças autoimunes<sup>1</sup>.

Pacientes com DA muitas vezes apresentam distúrbios de sono secundários ao prurido intenso durante a noite. Dados publicados em pesquisas sobre pacientes de DA sugerem que 33-90% dos adultos com a doença sofrem de distúrbios de sono<sup>3</sup>. Em adição a sua alta taxa de prevalência, alterações de sono configuram um dos principais fatores prejudiciais à qualidade de vida, estando associados a problemas de saúde, funcionalidade e bem-estar, indicadores relacionados ao trabalho, gastos com cuidados à saúde e déficits neurocognitivos<sup>4</sup>. Apesar de todas essas implicações, distúrbios de sono não são amplamente detectados ou tratados durante consultas médicas.

Esta pesquisa tem como objetivo investigar a prevalência de perturbações de sono em pacientes com DA, além de examinar fatores de agravamento, fatores demográficos, e as implicações desses distúrbios.

## Métodos

Este é um estudo observacional analítico realizado em um centro especializado em Santo André, SP. Os critérios de inclusão se referem a pacientes com diagnóstico de dermatite atópica e maiores de 18 anos.

Após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi aplicado um questionário aos participantes de pesquisa, na forma física ou digital, contendo as seguintes ferramentas de avaliação validadas: Questionário de Avaliação Global do Sono (GSAQ)<sup>5</sup>; Medida Orientada ao Paciente com Eczema (POEM)<sup>6</sup>; Teste de Controle da Dermatite Atópica (ADCT)<sup>7</sup>; NRS para pico de prurido nas últimas 24 horas<sup>6</sup>; Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)<sup>8</sup>; além de questionamento sobre sexo e doenças atópicas associadas. Os resultados de cada um dos questionários foram comparados aos resultados do GSAQ, para se avaliar a relação entre os diversos aspectos da doença com as alterações do sono (Tabela 1).

Foram utilizados valores absolutos e relativos para variáveis qualitativas e a média com desvio padrão para variáveis quantitativas, após verificar a normalidade (teste de Shapiro-Wilk). O teste de qui-quadrado, o coeficiente de correlação de Pearson e o teste de ANOVA avaliaram a relação entre as variáveis. O nível de significância foi de 5%, e as análises foram feitas no *software* Stata<sup>®</sup> versão 16.0.

Foram incluídos 60 participantes. O questionário GSAQ foi usado para classificar os distúrbios de sono, o POEM foi usado para classificar gravidade da doença, o ADCT foi usado para delimitar o controle da doença, o DLQI demonstrou o impacto na qualidade de vida, e o NRS indicou o nível de prurido (Tabela 2).

## Resultados

O estudo contou com a participação de 60 indivíduos diagnosticados com DA. Observou-se uma elevada prevalência de distúrbios do sono entre os participantes, com 96,6% apresentando algum grau de alteração no padrão do sono. A análise estatística revelou associações significativas entre a piora da qualidade do sono e a gravidade clínica da DA ( $p = 0,001$ ), bem como com a intensidade do prurido ( $p = 0,026$ ) e o controle inadequado da doença ( $p = 0,009$ ).

Além disso, verificou-se que maiores comprometimentos no sono estiveram fortemente relacionados a uma redução na qualidade de vida dos pacientes, com significância estatística ( $p = 0,003$ ). Por outro lado, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na qualidade do sono entre os sexos ( $p = 0,333$ ), nem entre indivíduos com ou sem múltiplas comorbidades atópicas ( $p = 0,445$ ) (Tabela 2).

## Discussão

Por meio dos mecanismos de avaliação que foram analisados na pesquisa, pôde-se observar uma alta prevalência de alterações de sono no grupo estudado, que apenas incluiu pacientes diagnosticados com DA. Apenas dois pacientes (3,33%) não possuíam nenhuma

alteração, sendo que a grande maioria (96,67%) dos pacientes relatou alguma alteração, de intensidades variadas. Esse dado é similar aos achados na literatura, na medida em que os principais estudos no assunto estimaram que entre 33% a 90% dos adultos com DA enfrentam dificuldades no sono<sup>3</sup>.

**Tabela 1**

Caracterização da amostra

Variáveis	Média	Mínimo - máximo
<b>Prurido</b>	5,11	1 - 10
<b>Classificação GSAQ</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sem alteração	2	3,33
Leve/Intermediário	38	63,33
Intensa	20	33,33
<b>Classificação POEM</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sem alteração/quase sem alteração	1	1,67
Leve	14	23,33
Moderado	28	46,67
Severo	14	23,33
Muito severo	3	5
<b>Classificação ADCT</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Controlado	18	30
Não controlado	42	70
<b>Classificação DLQI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nenhum impacto	3	5
Pequeno impacto	14	23,33
Impacto moderado	21	35
Impacto elevado	19	31,67
Impacto muito elevado	3	5
<b>Sexo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Feminino	30	50
Masculino	30	50
<b>Doenças atópicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Apenas dermatite atópica	<b>26</b>	<b>43,33</b>
Rinite alérgica ou asma	18	30
Rinite alérgica + asma	16	26,67

O estudo de Perez et al.<sup>9</sup> com 180 adultos e adolescentes com DA do Brasil, México e Argentina, avaliou características referentes ao sono. Cinquenta e três por cento dos participantes relataram dificuldades significativas no sono, frequentemente acompanhadas de prejuízo funcional.

Estes distúrbios estão frequentemente associados ao prurido intenso à noite. Uma das explicações para isso envolve as variações noturnas na função da barreira cutânea, principalmente em relação à perda transepidermica de água (TEWL). À noite,

a temperatura periférica da pele aumenta como parte do mecanismo para regular a temperatura central do corpo, o que pode aumentar a TEWL e, conseqüentemente, o prurido<sup>1</sup>. Além disso, o prurido noturno pode ser intensificado pela flutuação circadiana na secreção de hormônios, principalmente do cortisol, e suas conseqüências à atividade imunológica, como a alteração na expressão de citocinas pruritogênicas<sup>1</sup>.

Também pôde-se perceber uma relação direta entre a gravidade da doença e uma pior qualidade

**Tabela 2**

Comparação das variáveis clínicas com a classificação GSAQ

Classificação GSAQ	Leve	Intermediário	Grave	Valor de p
<b>Prurido (média [mín-máx])</b>	2 [1-3]	4,55 [1-9]	6,5 [2-10]	0,026
<b>Classificação POEM - n (%)</b>				0,001
Sem/quase sem alteração	1 (50)	0	0	
Leve	0	12 (31,58)	2 (10)	
Moderado	1 (50)	20 (52,63)	7 (35)	
Severo	0	6 (15,79)	8 (40)	
Muito severo	0	0	3 (15)	
<b>Classificação ADCT - n (%)</b>				0,009
Controlado	2 (100)	14 (36,84)	2 (10)	
Não controlado	0	24 (63,16)	18 (90)	
<b>Classificação DLQI - n (%)</b>				0,003
Nenhum impacto	1 (50)	2 (5,26)	0	
Pequeno impacto	1 (50)	11 (28,95)	2 (10)	
Impacto moderado	0	16 (42,11)	5 (25)	
Impacto elevado	0	9 (23,68)	10 (50)	
Impacto muito elevado	0	0	3 (15)	
<b>Sexo</b>				0,333
Feminino	0	19 (63,33)	11 (36,67)	
Masculino	2 (6,67)	19 (63,33)	9 (30)	
<b>Doenças atópicas</b>				0,445
Apenas dermatite atópica	2 (7,69)	16 (61,54)	8 (30,77)	
Rinite ou asma	0	13 (72,22)	5 (27,78)	
Rinite + asma	0	9 (56,25)	7 (43,75)	

do sono, visto que ao comparar os resultados dos questionários POEM e GSAQ e suas classificações, houve significância estatística positiva ( $pr = 0,001$ ) e correlação moderada ( $\rho = 0,61$ ) (Figura 1). Esses achados são confirmados na literatura, que afirma que os distúrbios de sono tendem a piorar com a gravidade da DA<sup>3</sup>. Os resultados do estudo de Mann et al.<sup>10</sup>, que utilizou a ferramenta EASI para classificação de gravidade da DA, demonstram que uma atividade mais intensa da doença foi associada à maior interrupção do sono.

Neste estudo, pode-se observar uma relação direta entre pior controle da DA e uma deterioração mais acentuada do sono, ao comparar os resultados dos questionários ADCT com o GSAQ ( $pr = 0,009$ ). Essa relação também já foi relatada na literatura<sup>2</sup>. Wei et al.<sup>2</sup> conduziram um estudo transversal para caracterizar o controle da doença em pacientes com DA moderada a grave, envolvendo 202 médicos e 1.064 de seus pacientes. Os resultados mostraram que o controle adequado da DA levou a melhores resultados em relação aos distúrbios do sono: apenas 8,5% dos pacientes com DA bem controlada apresentaram problemas de sono, em comparação com 23,8% daqueles com controle inadequado.

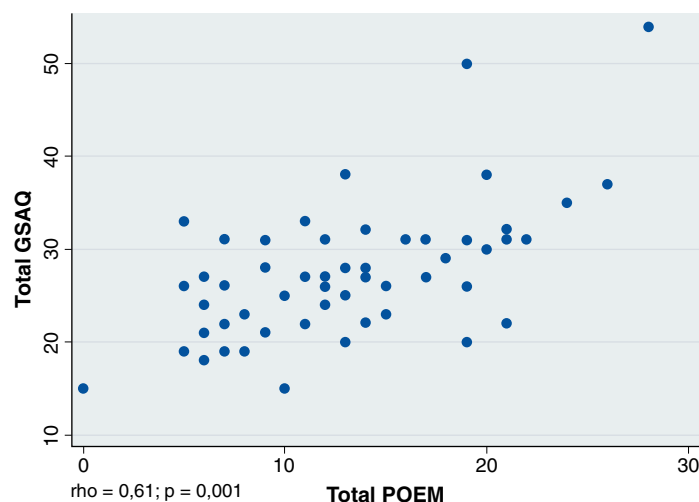
Neste estudo, pode-se observar uma associação direta entre o nível do prurido referido pelos pacientes e a qualidade de sono, ao comparar os questionários

NRS e GSAQ ( $pr = 0,026$ ). Esse achado é compatível com a literatura<sup>10</sup>.

Neste estudo, foi constatada uma relação direta entre distúrbios do sono mais acentuados com uma pior qualidade de vida geral dos pacientes, ao comparar os questionários GSAQ e DLQI ( $pr = 0,003$ ). Esses achados são compatíveis com a literatura, que indica que os distúrbios do sono impactam consideravelmente a qualidade de vida e outros resultados de saúde em adultos com DA<sup>11-13</sup>. Em uma pesquisa de Silverberg et al.<sup>12</sup>, que utilizou um questionário transversal com 34.613 adultos para investigar a relação entre DA, distúrbios do sono e seus impactos na saúde geral, foi constatado que distúrbios do sono mais frequentes e graves estavam associados a uma pontuação mais elevada no DLQI. Além disso, Silverberg constatou que uma parte substancial dos adultos estadunidenses com DA possuía fadiga (32,8%), sonolência diurna regular (26,0%), e insônia (34,4%)<sup>12</sup>.

Na análise de Coghi et al.<sup>13</sup>, que incluiu 75 adultos brasileiros com DA, a utilização dos questionários autorreferidos DLQI e Questionário de Qualidade de Vida SF-36, também evidenciou comprometimento significativo da qualidade de vida, associado tanto à gravidade da doença quanto a fatores psicológicos.

Em adição, os próprios distúrbios de sono causados pela DA estão diretamente associados a inúmeros



**Figura 1**

Gráfico de comparação Questionário de Avaliação Global do Sono (GSAQ) e Medida Orientada ao Paciente com Eczem (POEM)

problemas de saúde, funcionalidade e bem-estar, indicadores relacionados ao trabalho, gastos com cuidados com a saúde e déficits neurocognitivos<sup>4</sup>. Distúrbios do sono também foram associados com aumento na hipertensão, obesidade, doença cardiovascular, eventos coronarianos e depressão<sup>10</sup>.

Neste estudo, doenças atópicas associadas à DA não se mostraram como elemento agravante nos distúrbios do sono ( $p = 0,445$ ). Contudo, já foi descrito na literatura uma relação entre doenças atópicas, como asma e rinite alérgica, com distúrbios do sono, tanto de forma isolada como em associação com a DA<sup>14</sup>. O estudo de coorte longitudinal com 13.988 crianças diagnosticadas com DA, desenvolvido por Ramirez et al.<sup>14</sup>, encontrou que os problemas de sono eram mais frequentes entre os casos de DA acompanhados de asma ou rinite alérgica. As crianças com apenas DA ativa tinham quase 50% mais probabilidade de relatar distúrbios do sono em comparação com aquelas que nunca tiveram a doença. Já as crianças com DA ativa juntamente com asma ou rinite alérgica tinham quase 80% mais chances de relatar esses distúrbios. Esses resultados sugerem que crianças com múltiplas condições atópicas são um grupo de alto risco para distúrbios do sono.

Neste estudo, não foram constatadas diferenças estatísticas na qualidade do sono entre homens e mulheres ( $p = 0,333$ ). Contudo, já foram descritas na literatura diferenças na prevalência de indicadores específicos do sono entre homens e mulheres. De modo geral, as mulheres relatam menor duração do sono, apresentam mais sintomas relacionados ao sono e maiores taxas de insônia em comparação aos homens<sup>15</sup>. Em todas as faixas etárias, as mulheres relatam mais distúrbios do sono noturno e maior cansaço diurno, apesar dos homens apresentarem maiores taxas de distúrbios específicos, como a apneia obstrutiva do sono<sup>15</sup>.

As intervenções focam principalmente na redução do prurido por meio do controle da doença. O manejo da DA é feito com uma abordagem em várias etapas, a partir de cuidados básicos com a pele, uso de hidratantes, agentes anti-inflamatórios tópicos, como corticosteroides e inibidores de calcineurina, fototerapia, progredindo para agentes imunomoduladores sistêmicos, se necessário<sup>3</sup>. Orientações sobre higiene do sono também são cruciais como tratamento inicial. Recomenda-se que os pacientes mantenham uma rotina regular de sono, adotem uma dieta equilibrada, evitem cafeína e exposição a telas antes de dormir,

mantenham o quarto fresco e utilizem roupas de cama leves<sup>1</sup>.

As limitações do estudo compreendem o número relativamente limitado de participantes incluídos, devido à realização do recrutamento em apenas um centro de tratamento.

A partir das análises realizadas neste estudo pode-se concluir a presença de uma alta prevalência de distúrbios de sono em pacientes com DA, e a grandeza de suas consequências negativas na qualidade de vida geral desses pacientes. Também foram observadas relações diretas entre os problemas do sono com a gravidade da doença, intensidade do prurido e controle inadequado da doença. Dessa forma, é de extrema importância que seja dada a devida atenção para o diagnóstico e o manejo de problemas de sono nos cuidados com a saúde dos pacientes com dermatite atópica.

## Referências

1. Cameron S, Donnelly A, Broderick C, Arichi T, Bartsch U, Dazzan P, et al. Mind and skin: Exploring the links between inflammation, sleep disturbance and neurocognitive function in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2024 Jan;79(1):26-36.
2. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018 Feb;45(2):150-7.
3. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1488-500.
4. Hillman DR, Lack LC. Public health implications of sleep loss: the community burden. *Med J Aust*. 2013 Oct;199(8):S7-10.
5. Roth T, Zammit G, Kushida C, Doghramji K, Mathias SD, Wong JM, et al. A new questionnaire to detect sleep disorders. *Sleep Med*. 2002 Mar;3(2):99-108.
6. Silverberg J, Margolis D, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson M, Ong P. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. *BR J Dermatol*. 2022 Jan;182(1):104-11.
7. Zhang J, Miltner L, Loman L, Ragamin A, Oosterhaven J, Schuttelaar M. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) and a Comparison with the Recap of Atopic Eczema Questionnaire (RECAP). *Acta Derm Venereol*. 2025 Feb;18:105:adv42364.
8. Finlay AY, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6.
9. Perez C, Aoki V, Criado R, Antila M, Angles M, Cestari T. The real-world burden of atopic dermatitis: MEASURE-AD results from Brazil, Mexico, and Argentina. *An Bras Dermatol*. 2025 Jun;100(3):470-86.
10. Mann C, Dreher M, Wess HG, Staubach P. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol*. 2020 Mar;100(6):5678.
11. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun;100(12):5766.

12. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol*. 2015 Jan;135(1):56-66.
13. Coghi S, Bortoletto M, Sampaio S, Andrade H, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics*. 2007 Jun;62(3):235-42.
14. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 May;173(5):e190025.
15. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin*. 2017 Mar;12(1):1-22.

---

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

Correspondência:  
Nicole Touriel Bornshtein  
E-mail: nicoletouriel@gmail.com

# The impact of gut microbiota on thyroid immune response: bioinformatics analysis

*O impacto da microbiota intestinal na resposta imunológica da tireoide – avaliação com ferramentas de bioinformática*

Luis Jesuino de Oliveira Andrade<sup>1</sup>, Gabriela Correia Matos de-Oliveira<sup>2</sup>,  
Luisa Correia Matos de-Oliveira<sup>3</sup>, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt<sup>4</sup>, Raymundo Paraná<sup>4</sup>,  
Catharina Peixoto Silva<sup>5</sup>, Luis Matos de-Oliveira<sup>5</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Perturbations in the composition and functionality of gut microbiota have been implicated in various autoimmune diseases, including those affecting the thyroid gland, but the exact mechanisms are still unclear, despite recent progress in research. **Objective:** To investigate the influence of gut microbiota on thyroid immune response through bioinformatics analysis. **Methods:** The study used genomic and proteomic sequence data from the National Center for Biotechnology Information database to examine the influence of gut microbiota on thyroid immune response. Taxonomic analysis and metagenomic analysis were performed, and functional annotation tools were used to identify sequences and pathways involved in immune response. Biological networks were constructed to understand the complex biological interactions. **Results:** Sequences of 944 microorganisms specific to thyroid immune response were obtained from the National Center for Biotechnology Information. The taxonomic composition consisted of *Bacteroides stercoris* (35%), *Agathobacter rectalis* (25%), *Prevotella jejuni* (15%), and *Roseburia* (10%), and smaller percentages of *Bifidobacterium faecale*, *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum*, and *Lactobacillus iners*. The taxonomic diversity index was high (0.85). Biological networks were constructed, revealing 8 significant modules. The NF-κB and MAPK signaling pathway was identified as specifically influencing gut microbiota, playing a critical role in modulating

## RESUMO

**Introdução:** Perturbações na composição e funcionalidade da microbiota intestinal têm sido implicadas em diversas doenças autoimunes, incluindo aquelas que afetam a glândula tireoide, mas os mecanismos exatos ainda não estão claros, apesar dos avanços recentes na pesquisa. **Objetivo:** Investigar a influência da microbiota intestinal nas respostas imunes da tireoide usando ferramentas bioinformáticas. **Métodos:** O estudo utilizou dados de sequências genômicas e proteômicas do banco de dados NCBI para avaliar a influência da microbiota intestinal nas respostas imunes da tireoide. Foram realizadas análises taxonômicas e metagenômicas, e ferramentas de anotação funcional foram usadas para identificar sequências e vias envolvidas na resposta imune. Redes biológicas foram construídas para entender as interações biológicas complexas. **Resultados:** Um total de 944 sequências de microrganismos específicos para a resposta imune da tireoide foi obtido do NCBI. A composição taxonômica consistiu em *Agathobacter rectalis*, *Bacteroides stercoris*, *Bifidobacterium faecale*, *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum*, *Lactobacillus iners*, *Prevotella jejuni* e *Roseburia*. *Bacteroides stercoris* representou 35% da composição, *Agathobacter rectalis* representou 25%, *Prevotella jejuni* representou 15% e *Roseburia* representou 10%. O índice de diversidade taxonômica foi de 0,85, indicando alta diversidade. Redes biológicas foram construídas, revelando 8 módulos significativos. A via de sinalização NF-κB e MAPK foi

1. Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA, Brazil. Departamento de Saúde, Ilhéus, BA, Brazil.

2. Programa Saúde da Família - Salvador, BA, Brazil.

3. Centro Universitário SENAI CIMATEC - Salvador, BA, Brazil.

4. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina - Salvador, BA, Brazil.

5. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador, BA, Brazil.

thyroid immune response. **Conclusions:** We identified a diverse set of microorganisms specific to thyroid immune response, and through biological network analysis we identified a critical signaling pathway in modulating thyroid immune response.

**Keywords:** Gastrointestinal microbiome, thyroid gland, autoimmune diseases, computational biology.

identificada como a via específica que influencia a microbiota intestinal nas respostas imunes da tireoide, desempenhando um papel crítico na modulação da resposta imune da tireoide. **Conclusão:** Identificamos um conjunto diversificado de microrganismos específicos para a resposta imune da tireoide e, por meio da análise de redes biológicas, identificamos a via de sinalização como sendo essencial na modulação da resposta imune da tireoide.

**Descritores:** Microbioma gastrointestinal, glândula tireoide, autoimunidade, biologia computacional.

## Introduction

In recent years, an increasing body of evidence has highlighted the intricate interplay between gut microbiota and host immune systems. The gut microbiota, a complex ecosystem of microorganisms residing in the intestinal tract, actively influences immune response and plays a crucial role in maintaining overall health and homeostasis.<sup>1,2</sup> Perturbations in the composition and functionality of the gut microbiota have been implicated in various autoimmune diseases, including those affecting the thyroid gland.<sup>3</sup>

Autoimmune thyroid diseases, such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, are characterized by dysregulated immune responses targeting self-antigens in the thyroid gland.<sup>4,5</sup> While genetic predisposition and environmental factors contribute to the development of autoimmune thyroid diseases, emerging evidence suggests that gut microbiota may exert a significant influence on the initiation and progression of these disorders.<sup>6</sup> Alterations in the composition and metabolic activities of gut microbiota can affect immune tolerance, leading to a breakdown of self-tolerance mechanisms and subsequent autoimmunity.<sup>7</sup>

Bioinformatics has revolutionized our ability to decipher complex biological systems by integrating and analyzing vast amounts of multi-omics data.<sup>8</sup> In the context of investigating the relationship between microorganisms and their hosts, bioinformatics allows for the comprehensive analysis of microbiome data, the identification of microbial taxa, and the prediction of functional pathways involved in disease pathogenesis.<sup>9</sup> By harnessing the power of bioinformatics, we can unravel the intricate network of interactions between gut microbiota and thyroid immune response.

Despite advancements in our understanding of the gut microbiota's role in health and disease, there remains a notable research gap in the specific relationship between gut microbiota and thyroid-related autoimmune conditions, particularly through bioinformatics analysis. Existing studies have primarily focused on clinical and experimental investigations, often lacking the integrative analysis necessary to comprehensively characterize the intricate interplay between gut microbes and immune response. This gap must be bridged to unlock the potential for personalized treatment strategies targeting the gut microbiota-immune axis in autoimmune thyroid diseases.

This study assessed the relationship between gut microbiota and thyroid immune response by employing bioinformatics tools and approaches.

## Methods

Publicly available genomic and proteomic sequence data from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database were used in this study. Sequences related to microorganisms associated with thyroid immune response were collected. Pre-processing steps, including the removal of redundant and low-quality sequences, were performed to ensure data quality. We used the NCBI Taxonomy browser, a powerful tool for identifying the taxonomic origin of sequences, which allowed taxonomic composition to be compared between conditions and groups.

Metagenomic analysis was conducted to investigate the functional aspects of immune response. Proteomic sequences were again collected from the NCBI database and underwent pre-processing. The MG-RAST and MetaPhlAn tools were used to assess taxonomic diversity. Functional annotation tools, such

as KEGG and GO, were used to identify genes and pathways involved in immune response.

To understand the complex biological interactions underlying thyroid immune response, biological networks were constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) and the NCBI Gene databases. Significant modules within these networks were identified utilizing algorithms such as Louvain and Walktrap.

By using these techniques and tools, we aimed to gain insight into the influence of gut microbiota on thyroid immune response, contributing to our understanding of the intricate interplay between the microbiome and the immune system.

According to the Brazilian National Research Ethics Committee (CONEP), this study did not require submission to an ethics committee as it relied on

publicly available databases, without involving human or animal subjects.

## Results

### ***Taxonomic Composition***

- A total of 944 sequences of microorganisms specific to thyroid immune response were obtained from the NCBI Taxonomy Browser: *Agathobacter rectalis* (260 Genomes), *Bacteroides stercoris* (164 Genomes), *Bifidobacterium faecale* (1 Genome), *Clostridium coccoides* (25 Genomes), *Clostridium leptum* (31 Genomes), *Lactobacillus iners* (381 Genomes), *Prevotella jejuni* (22 Genomes), and *Roseburia* (59 Genomes) (Table 1).
- The taxonomic variation in microorganism genera specific to thyroid immune response was: *Bacteroides stercoris* (35%), *Agathobacter rectalis*

**Table 1**

National Center for Biotechnology Information taxonomy browser results for specific microorganisms

Species	<i>Agathobacter rectalis</i>	<i>Bacteroides stercoris</i>	<i>Bifidobacterium faecale</i>	<i>Clostridium coccoides</i>
Domain	Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Phylum	Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	Firmicutes
Class	Clostridia	Bacteroidia	Actinobacteria	Clostridia
Order	Clostridiales	Bacteroidales	Bifidobacteriales	Clostridiales
Family	Lachnospiraceae	Bacteroidaceae	Bifidobacteriaceae	Clostridiaceae
Genus	Agathobacter	Bacteroides	Bifidobacterium	Clostridium

Species	<i>Clostridium leptum</i>	<i>Lactobacillus iners</i>	<i>Prevotella jejuni</i>	<i>Roseburia</i>
Domain	Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Phylum	Firmicutes	Firmicutes	Bacteroidetes	Firmicutes
Class	Clostridia	Bacilli	Bacteroidia	Clostridia
Order	Clostridiales	Lactobacillales	Bacteroidales	Clostridiales
Family	Ruminococcaceae	Lactobacillaceae	Prevotellaceae	Lachnospiraceae
Genus	Clostridium	Lactobacillus	Prevotella	Roseburia

(25%), *Prevotella jejuni* (15%), *Roseburia* (10%), other (15%).

### Taxonomic Diversity

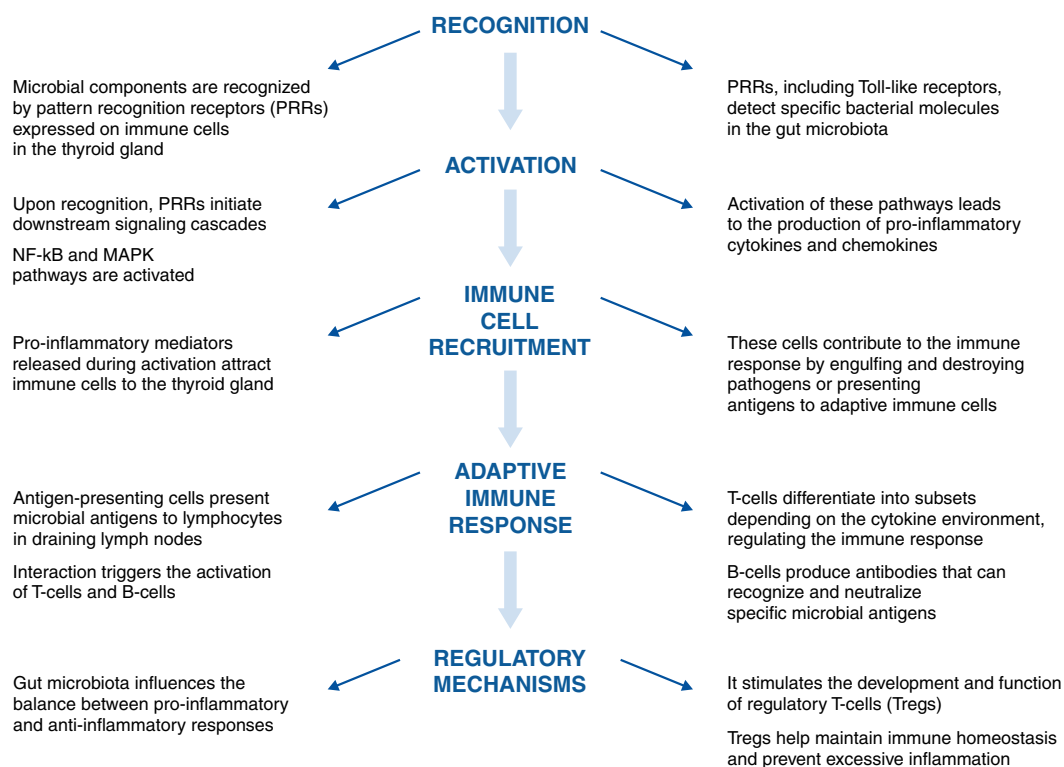
- Metagenomic analysis revealed significant taxonomic diversity.
- To calculate the taxonomic diversity index, the Shannon-Wiener index formula was used:  $H' = - \sum (p_i * \ln(p_i))$ , and the proportions of each species relative to the total species count were as follows: *Agathobacter rectalis*: 260/1,768,139  $\approx$  0.000147, *Bacteroides stercoris*: 164/1,768,139  $\approx$  0.000093, *Bifidobacterium faecale*: 1/1,768,139  $\approx$  0.000001, *Clostridium coccoides*: 25/1,768,139  $\approx$  0.000014, *Clostridium leptum*: 31/1,768,139  $\approx$  0.000018, *Lactobacillus iners*: 381/1,768,139  $\approx$  0.000215, *Prevotella jejuni*: 22/1,768,139  $\approx$  0.000012, and *Roseburia*: 59/1,768,139  $\approx$  0.000033.
- The taxonomic diversity index was high (0.85).

### Construction of Biological Networks

- Integration of databases (STRING) allowed the construction of biological networks.
- Result: A total of 8 significant modules were identified in the networks.

### Signaling Pathway Obtained from the Study

- The NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway was identified as specifically influencing gut microbiota (Figure 1).
- Activation of the NF- $\kappa$ B and MAPK pathway regulates immune response by triggering inflammation and adaptive immune genes.
- The NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway plays a critical role in modulating thyroid immune response, highlighting the importance of the interaction between the microbiome and the immune system in thyroid function.



**Figure 1**

Signaling pathway for thyroid immune response

## Discussion

Our results provide insight into the taxonomic composition, diversity, and functional aspects of microorganisms associated with thyroid immune response.

The taxonomic composition analysis demonstrated that various microorganisms are specific to thyroid immune response. The dominant microorganisms in the database evaluated in this study were *Agathobacter rectalis*, *Bacteroides stercoris*, *Lactobacillus iners*, and *Roseburia*. Our findings are consistent with previous studies reporting the presence of these microbiota genera in the gut.<sup>10,11</sup> However, the proportions of each microorganism differed among these studies, indicating potential variations influenced by factors such as geographical location, diet, and health status. It is worth noting that *Bifidobacterium faecale* and *Prevotella jejuni* were also identified, which have not been extensively studied in the context of thyroid immune response.

The taxonomic diversity of microorganisms associated with thyroid immune response was also investigated, indicating a high level of diversity among the microorganisms present in thyroid immune response. This is in line with previous studies that have reported gut microbiota diversity.<sup>12,13</sup> The Shannon-Wiener index, which accounts for both the richness and evenness of species, is used to quantify taxonomic diversity.<sup>14</sup> Our results indicated a high level of diversity among the studied microorganisms. This suggests that the gut microbiota could affect thyroid immune response through a complex network of interactions. This finding is consistent with previous studies that have reported diverse microbial communities in various body sites and their correlation with immune response.<sup>15</sup> The high taxonomic diversity suggests that multiple microorganisms contribute to the regulation of thyroid immune response, potentially influencing overall immune system functionality.

Our understanding of the interactions between microorganisms involved in thyroid immune response was deepened by integrating databases, constructing biological networks that provided insight into the potential interactions between the identified microorganisms. The significant modules found in the networks indicate the presence of interconnected microorganisms that may work together to influence thyroid immune response. The identification of significant modules within these networks highlight the complex and interconnected nature of microorganism

function.<sup>16</sup> This finding is in line with previous research that has emphasized the importance of studying microbial interactions and community dynamics in various biological systems.<sup>17</sup> Thus, biological network construction can be a valuable tool for further investigating the specific roles of individual microorganisms and their interactions in thyroid immune response.

We also found that the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway influences gut microbiota in thyroid immune response. Activation of these pathways plays a critical role in the immune system by triggering inflammation and adaptive immune response.<sup>18</sup> This finding supports previous literature that has demonstrated the impact of microbial-host interactions in immune signaling pathways.<sup>19,20</sup> The identification of this signaling pathway further emphasizes the importance of the interaction between the gut microbiome and the immune system in thyroid regulation.

The analysis of taxonomic composition and diversity provided valuable insight into the microorganisms associated with thyroid immune response. The identification of specific microorganisms, the assessment of taxonomic diversity, the construction of biological networks, and the identification of key signaling pathways contribute to our understanding of the complex interactions between microorganisms and the immune system in thyroid regulation.<sup>21</sup> Thus, by comparing our findings with the literature, we can better comprehend the significance of the microbial-host interactions in the context of thyroid immune response.

## Conclusions

We identified a diverse set of microorganisms specific to thyroid immune response, and through biological network analysis we identified a critical signaling pathway in thyroid immune response modulation.

## References

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.
2. Hand T, Belkaid Y. Microbial control of regulatory and effector T cell responses in the gut. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(1):63-72.
3. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):293-300.

4. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):883-90.
5. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3704-20.
6. Zhao H, Yuan L, Zhu D, Sun B, Du J, Wang J. Alterations and Mechanism of Gut Microbiota in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Pol J Microbiol.* 2022;71(2):173-89.
7. Kriegel MA. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):119-21.
8. Nobile MS, Cazzaniga P, Tangherloni A, Besozzi D. Graphics processing units in bioinformatics, computational biology and systems biology. *Brief Bioinform.* 2017;18(5):870-85.
9. Pallen MJ. Microbial bioinformatics 2020. *Microb Biotechnol.* 2016;9(5):681-6.
10. Sittipo P, Lobionda S, Lee YK, Maynard CL. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *J Microbiol.* 2018;56(3):154-62.
11. Gul L, Modos D, Fonseca S, Madgwick M, Thomas JP, Sudhakar P, et al. Extracellular vesicles produced by the human commensal gut bacterium *Bacteroides thetaiotaomicron* affect host immune pathways in a cell-type specific manner that are altered in inflammatory bowel disease. *J Extracell Vesicles.* 2022;11(1):e12189.
12. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
13. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid.* 2018;28(2):175-86.
14. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal.* 1948;27:379-423.
15. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341-52.
16. Guven-Maiorov E, Tsai CJ, Nussinov R. Structural host-microbiota interaction networks. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(10):e1005579.
17. Cordero OX, Datta MS. Microbial interactions and community assembly at microscales. *Curr Opin Microbiol.* 2016;31:227-34.
18. Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF- B Signaling Pathway, the Microbiota, and Gastrointestinal Tumorigenesis: Recent Advances. *Front Immunol.* 2020;11:1387.
19. Tripodi D, Conti F, Rosati M, Maccauro G, Saggini A, Cianchetti E, et al. IL-36 a new member of the IL-1 family cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1):7-14.
20. Yang M, Sun B, Li J, Yang B, Xu J, Zhou X, et al. Alteration of the intestinal flora may participate in the development of Graves' disease: a study conducted among the Han population in southwest China. *Endocr Connect.* 2019;8(7):822-8.
21. Cuan-Baltazar Y, Soto-Vega E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102614.

---

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

Corresponding author:  
Luis Jesuino de Oliveira Andrade  
E-mail: luis\_jesuino@yahoo.com.br



# Urticária solar refratária ao tratamento padrão: relato de caso e breve revisão da literatura

*Solar urticaria refractory to standard therapy: a case report and brief literature review*

Nicole Dominique Schayman Pino<sup>1</sup>, Cláudia Soïdo Falcão do Amaral<sup>1</sup>, Kleiser Aparecida Mendes<sup>1</sup>,  
Rejane Martins de Freitas Oliveira<sup>1</sup>, Elaine Silva Oliveira<sup>1</sup>, Maria Teresa Grabowsky Seiler<sup>1</sup>,  
Janete Raad Rigolon<sup>1</sup>, Mônica Ribeiro Oliveira<sup>1</sup>, Bianca Victória de Oliveira Martins<sup>1</sup>

## RESUMO

A urticária solar é uma urticária crônica induzida, física e rara, que causa lesões cutâneas e sensação de prurido, ardência ou ambos, minutos após a exposição solar, interferindo sobremaneira na qualidade de vida dos pacientes. O mecanismo fisiopatológico provável é a ativação e degranulação de mastócitos por ligação de IgE específica a um fotoalérgeno ativado por um determinado comprimento de onda do espectro luminoso. O quadro clínico persiste enquanto a exposição for mantida, e, na dependência da intensidade e duração da exposição, ele pode ser leve e localizado, ou grave e generalizado, como anafilaxia. O tratamento da urticária solar baseia-se na prevenção à exposição à luz solar, (roupas protetoras e uso de fotoprotetores), anti-histamínicos H1 de segunda geração e, em determinados casos, fototerapia, imunossuppressores ou imunobiológicos. O anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumabe, aprovado para tratamento da urticária crônica espontânea, tem sido indicado para o tratamento de urticárias induzidas, como a urticária solar, refratárias às terapias de primeira e segunda linhas. Relatamos o caso de uma paciente com urticária solar que não respondeu ao uso de anti-histamínicos H1 em doses quadruplicadas e a evolução favorável com o uso de omalizumabe, assim como uma breve revisão da literatura.

**Descritores:** Urticária solar, urticária crônica induzida, omalizumab.

## ABSTRACT

Solar urticaria is a rare, physically induced chronic urticaria that causes skin lesions and a sensation of itching, burning, or both within minutes of sun exposure, greatly interfering with patients' quality of life. The probable pathophysiological mechanism involves mast cell activation and degranulation by the binding of specific IgE to a photoallergen activated by a particular wavelength of the light spectrum. Clinical manifestations persist as long as exposure continues and may range from mild, localized reactions to severe, generalized presentations, such as anaphylaxis, depending on the intensity and duration of exposure. The treatment of solar urticaria is based on avoidance of sun exposure (protective clothing and sunscreen use), administration of second-generation H1 antihistamines, and, in selected cases, phototherapy, immunosuppressant agents, or biologic therapies. The anti-IgE monoclonal antibody omalizumab, approved for the treatment of chronic spontaneous urticaria, has been indicated in cases of inducible urticaria, such as solar urticaria, refractory to first- and second-line treatments. We report the case of a patient with solar urticaria who did not respond to quadruple-dosed H1 antihistamines and showed a favorable clinical response to omalizumab, followed by a brief review of the literature.

**Keywords:** Solar urticaria, chronic inducible urticaria, omalizumab.

## Introdução

A urticária solar é uma forma rara de urticária crônica induzida caracterizada pelo aparecimento de urticárias desencadeadas pela exposição à luz solar ou a fontes artificiais de radiação ultravioleta (UV)<sup>1</sup>.

O quadro clínico se manifesta poucos minutos após a exposição à luz solar, incluindo radiação ultravioleta (UVA e UVB) e luz visível, com lesões que geralmente desaparecem rapidamente, em até 1-2

1. Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço de Alergia e Imunologia Dermatológica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

horas após o término da exposição. A intensidade das manifestações varia conforme a potência da irradiação e o tempo de exposição da pele, podendo resultar em reações localizadas ou, em casos mais graves, manifestações sistêmicas<sup>2</sup>.

O diagnóstico é feito pela história clínica sugestiva, exame físico e teste de provocação com exposição controlada a diferentes comprimentos de onda de luz (fotoexposição), já que o mecanismo fisiopatológico provavelmente é pela produção de IgE como resposta a um fotoalérgeno<sup>3</sup>.

A maioria dos casos de urticária solar é controlada com anti-histamínicos de segunda geração em doses habituais, considerados a primeira linha de tratamento. Nos casos em que não há controle com esta medida, segue-se a linha de tratamento indicada para urticária crônica espontânea: dose quadruplicada de anti-histamínico como segunda linha, e omalizumabe como terceira linha<sup>4</sup>.

O omalizumabe é um imunobiológico já aprovado para o tratamento da urticária crônica espontânea e tem mostrado ser efetivo nos casos de urticárias induzidas, inclusive a solar, em diversos estudos<sup>5-7</sup> naqueles casos em que não há controle da doença com o uso de anti-histamínico H1 de segunda geração em doses quadruplicadas.

## Relato do caso

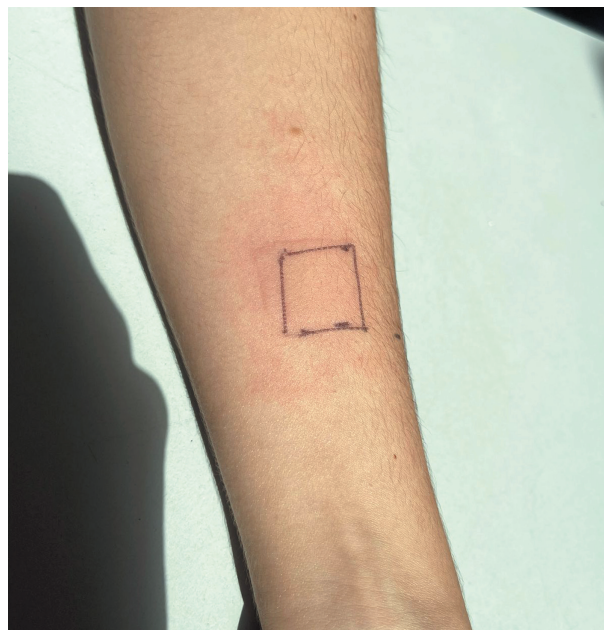
Paciente feminina de 29 anos procura atendimento no nosso Serviço de Alergia Dermatológica com a queixa de alergia ao sol. Relata um quadro clínico de 18 anos de evolução, caracterizado por urticas acompanhadas de prurido e sensação de queimação 10 a 15 minutos após exposição solar. As lesões apareciam nas áreas de pele descoberta e exposta ao estímulo, e regrediam totalmente em até 40 minutos ao se cobrir. Refere, ainda, que a gravidade do quadro clínico era proporcional à duração e à intensidade da exposição solar e que, em uma ocasião na praia, apresentou uma reação sistêmica com vômitos, hipotensão, taquicardia e lipotimia associados às urticas.

Os sintomas eram diários devido à impossibilidade de evitar a exposição à luz solar, o que prejudicava a qualidade de vida da paciente.

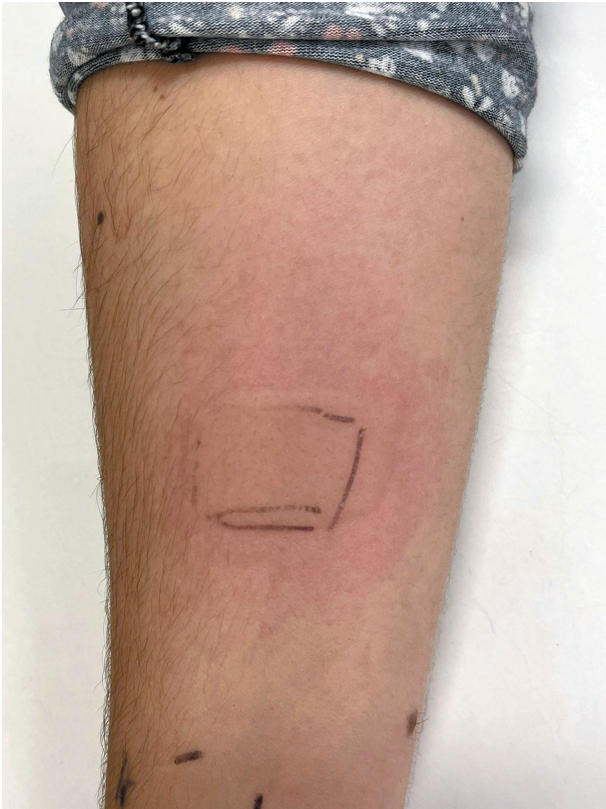
Nos tratamentos anteriores, fez uso de diversos anti-histamínicos, de primeira ou segunda geração na dose habitual por 3 meses, na dose dobrada por 1 mês e hidroxicloroquina por 2 meses, além de vários cursos de corticosteroides orais, sem controle clínico.

Na primeira consulta, a paciente estava em uso irregular de anti-histamínico de segunda geração na dose padrão de um comprimido diário. O resultado do teste de controle da urticária (UCT, *Urticaria Control Test*) foi igual a 1, e o do questionário de qualidade de vida em urticária (CUQ2oL, *Urticaria Quality of Life Questionnaire*) foi de 66 pontos.

Como conduta, indicamos a duplicação da dose por 4 semanas. A paciente retornou ao Serviço queixando-se de surgimento de urticas nas atividades diárias, sem melhora do quadro, e com UCT de 0 pontos. Nesse dia, foi submetida ao teste de provocação com exposição direta à luz solar, lâmpada mini UVA e luz visível (projeto de slides), em uma área cutânea de 2 cm<sup>2</sup> na região volar do antebraço, durante 10 minutos a uma distância de 10 centímetros da luz, quando possível. Foram feitas leituras a cada 10 minutos (10, 20 e 30 minutos). Após a exposição à fonte de luz, a paciente referiu prurido e ardência no local exposto desde o início, com aparecimento de urtica pruriginosa em expansão além da área testada nos 10 primeiros minutos, tanto para luz solar quanto para luz visível (Figuras 1 e 2). Os sintomas persistiram durante as 2 horas de permanência da paciente no Serviço. Não houve reação com a luz mini UVA (315-400 nm de comprimento de onda), concluindo que a paciente reage a ondas de maior comprimento, luz visível (400-700 nm) e luz solar.



**Figura 1**  
Leitura de teste de provocação com luz solar



**Figura 2**  
Leitura de teste de provocação com luz visível

Como não houve controle do quadro, optou-se por quadruplicar a dose de anti-histamínico em uso por 4 semanas. Ainda assim não houve melhora clínica.

Cabe ressaltar que ao longo do acompanhamento da paciente, foram descartadas outras doenças e fotodermatoses através de exames laboratoriais complementares.

Na ausência de controle (UCT de 0 pontos), foi decidido adicionar o imunobiológico omalizumabe na dose de 300 mg via subcutânea a cada 4 semanas, ao uso de anti-histamínico em dose quadruplicada.

Após duas semanas da primeira dose, a paciente relatou melhora do quadro, com crises mais espaçadas e menos intensas mesmo com exposição diária à luz solar, com UCT de 10 pontos mantendo-se, então, a conduta.

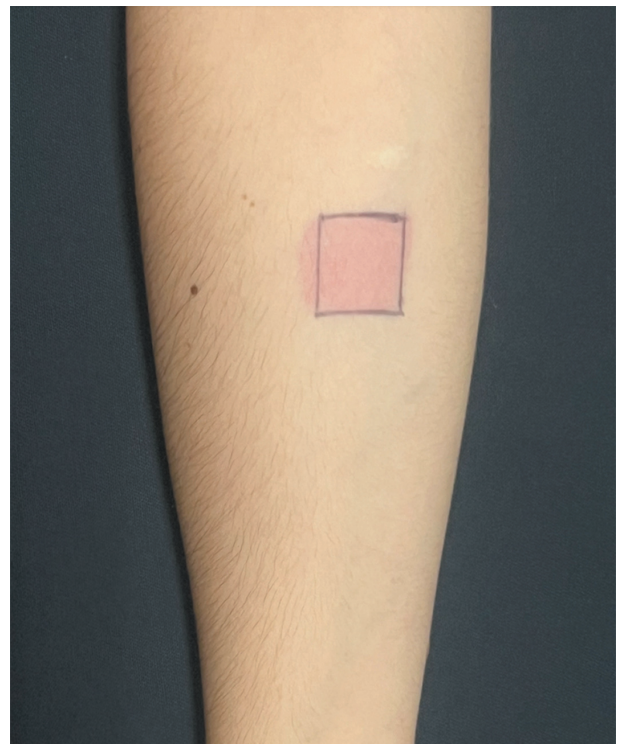
Um novo teste de provocação com luz visível foi realizado após a segunda dose do imunobiológico, obtendo resultados encorajadores: presença de eritema bem delimitado à área exposta e uma urticária quase imperceptível 20 minutos após a exposição (Figura 3). A paciente manteve-se assintomática durante o teste, negando prurido cutâneo.

Após três meses de tratamento com omalizumabe, a urticária apresenta-se controlada, com 12 pontos no UCT, demonstrando uma evolução positiva e promissora do quadro.

A administração do imunobiológico foi suspensa por três meses devido à escassez do medicamento no sistema de saúde, o que resultou no desenvolvimento de um quadro de anafilaxia no terceiro mês de interrupção, levando a paciente a apresentar um UCT de 0 pontos novamente.

### Discussão

A urticária solar é uma fotodermatose definida pelo surgimento rápido de urticárias e/ou angioedema acompanhados de prurido e/ou ardor cutâneo, após uma exposição à luz solar sendo classificada como uma urticária crônica induzida. É uma patologia rara, representando menos de 0,5% de todas as urticárias crônicas. Afeta principalmente mulheres da terceira década<sup>2,8</sup>, embora tenham sido observados casos na população pediátrica<sup>9,10</sup>. A urticária solar representa 3,2% das fotodermatoses em pacientes brancos, sendo a raça mais acometida.<sup>11</sup>.



**Figura 3**  
Leitura de teste de provocação com luz solar em uso de omalizumabe

O quadro clínico é bem característico com início dos sintomas entre 5 e 15 minutos após a exposição a diferentes comprimentos de onda específicos da radiação solar, incluindo UV e/ou luz visível. Entretanto, há relatos de início de reação com até 1 hora.<sup>9,12,13</sup> Os sintomas persistem enquanto a exposição é mantida, porém, ao ser interrompida, em 75% dos casos as lesões se resolvem rapidamente em cerca de 1 hora, podendo, no entanto, persistir por até 24 horas<sup>14,15</sup>.

As lesões cutâneas aparecem nas áreas expostas ao estímulo e, em 10% dos casos, podem ser acompanhadas por sintomas sistêmicos, como taquicardia, náuseas, dispneia e lipotimia, variando conforme a intensidade, duração e extensão da exposição<sup>2,15</sup>. No caso desta paciente, os sintomas surgiam cerca de 10 minutos após a exposição, e, quando houve uma exposição intensa, a paciente apresentou quadro clínico de anafilaxia.

Apesar do diagnóstico da urticária solar ser feito desde a primeira anamnese colhida, foi demonstrado que o tempo médio para a confirmação é de 2 anos<sup>16</sup>. O diagnóstico definitivo da paciente foi estabelecido 18 anos após o início dos sintomas, apesar da apresentação clínica ser clássica.

Outras doenças devem ser descartadas, sendo os principais diagnósticos diferenciais as urticárias induzidas, como a urticária ao calor e a colinérgica, além de fotodermatoses, incluindo porfirias, lúpus eritematoso cutâneo, erupção polimórfica à luz e fotodermatite de contato<sup>17</sup>.

A fisiopatologia da urticária solar continua sendo amplamente investigada, com a certeza de que envolve a ativação dos mastócitos, sua degranulação e a subsequente liberação de mediadores inflamatórios. Pacientes com urticária solar induzida (UCInd), independentemente do subtipo, apresentam expressão aumentada do receptor de IgE de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e basófilos, de forma semelhante aos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), o que sugere um papel significativo dos mastócitos e da IgE na fisiopatologia<sup>18</sup>. A hipótese de autoalergia, mediada por IgE, permanece a mais aceita, baseada nos resultados positivos observados em testes de transferência sérica passiva de pacientes com urticária solar para receptores saudáveis, confirmando a transferência de anticorpos IgE responsáveis pela doença. A condição é caracterizada pela ativação dos mastócitos induzida por cromóforos modulados pela radiação solar, levando à classificação em seis subtipos por Harber et al., com base no espectro de onda, e em dois subtipos por Leenutaphong et al. No

entanto, a fisiopatologia da urticária solar parece ser multifatorial, o que faz com que essas teorias não expliquem completamente o fenômeno<sup>19</sup>.

Fisiologicamente, os mastócitos cutâneos sofrem imunossupressão devido à constante exposição à radiação UV, resultando em uma redução nos níveis de IgE, que varia conforme as doses fisiológicas de UVA ou UVB às quais essas células são expostas. Esse mecanismo de tolerância, denominado *hardening*, é frequentemente observado em casos de urticária solar e serve como base para o desenvolvimento de tratamentos de dessensibilização por fototerapia<sup>20,21</sup>. Esse fenômeno pode ser explicado pela natureza da interação entre o antígeno e a IgE presente nos pacientes com urticária solar, que apresentam sinais de ativação intracelular resultantes da exposição a uma dose adequada de antígeno, no contexto de uma IgE de alta afinidade e radiação solar eletromagnética<sup>19</sup>.

Não se pode descartar a possibilidade de que os mastócitos cutâneos sejam ativados diretamente pela luz solar, uma vez que estudos *in vitro* demonstraram que mastócitos cutâneos de pessoas saudáveis, na ausência de entrecruzamento de IgE, podem apresentar aumento nos níveis basais de histamina<sup>22</sup>.

Considerando que o comprimento de onda UVA é responsável por reações em muitos pacientes com urticária solar, há uma hipótese que sugere a geração intracelular de espécies reativas de oxigênio pela radiação UVA, o que poderia modular a ativação dos mastócitos em alguns pacientes<sup>9</sup>.

Por fim, há a suspeita de que os mastócitos em pacientes com urticária solar possam superar a imunossupressão mediada pelos raios UV devido a um microambiente cutâneo pró-inflamatório, conceito já estabelecido em casos de urticária crônica espontânea (UCE). Evidências que apoiam essa suspeita vêm de estudos histológicos realizados em pacientes com urticária solar, que mostram infiltrações perivasculares de neutrófilos e eosinófilos logo após a provocação dos sintomas, com a presença contínua de eosinófilos e monócitos 24 horas depois<sup>23,24</sup>.

A urticária solar é um fenótipo raro, aparentemente associado a variantes genéticas com diversos defeitos, o que é respaldado pela correlação com várias doenças atópicas presentes em pacientes com essa patologia<sup>2</sup>.

Seguindo uma minuciosa história clínica, o diagnóstico deve ser confirmado através do fototeste expondo uma superfície cutânea de 2 cm<sup>2</sup> a diferentes comprimentos de onda de luz através de uma fonte

de luz monocromática. A exposição deve durar 10 minutos, a uma distância de 10 cm da fonte de luz<sup>3,5</sup>, e considera-se resultado positivo quando surge uma pápula acompanhada de eritema e prurido local dentro de 10 minutos após a exposição<sup>14</sup>. O fototeste da paciente mostrou positividade aos maiores comprimentos de onda (luz visível (400-700 nm) e luz solar), não havendo reação com a luz mini UVA (315-400 nm de comprimento de onda).

Até 26% dos pacientes com quadros clínicos característicos de urticária solar podem apresentar teste de provocação negativo, pois teoricamente existe a necessidade da interação entre diferentes comprimentos de ondas com seus respectivos cromóforos para provocar uma reação<sup>25,26</sup>.

Atualmente, não existe tratamento curativo aprovado para a urticária solar, portanto, nosso objetivo deve ser direcionado à prevenção e ao controle da doença até que se manifeste uma possível remissão espontânea<sup>14</sup>.

O tratamento não farmacológico consiste em evitar a exposição à luz solar com uso de protetores solares tanto físicos (guarda-sol, chapéu, roupa com proteção UV) como químicos (protetores solares)<sup>27</sup>. Entretanto, no caso desta paciente, é praticamente impossível manter um ritmo de vida normal, já que ela vive no Rio de Janeiro, uma cidade conhecida pelo clima de verão durante quase todo o ano.

Outros tratamentos, como a dessensibilização por fototerapia, já foram estudados, porém a resposta foi apenas temporária<sup>28</sup>.

Quanto ao tratamento farmacológico, os anti-histamínicos não sedantes de segunda geração são considerados a primeira linha, seguindo o mesmo fluxograma de tratamento da urticária crônica espontânea. Iniciando com dose habitual diária e aumentando a cada 2-4 semanas, caso não haja controle da doença, até dose quadruplicada, como segunda linha de tratamento<sup>4</sup>. De acordo com a literatura internacional, mesmo que em uso *off-label*, pode-se adicionar o omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, na dose inicial de 300 mg a cada 4 semanas como terceira linha de tratamento, por pelo menos 6 meses, antes de determinar a existência ou não de resposta ao tratamento<sup>29</sup>. No caso apresentado, a paciente só obteve melhora significativa da urticária solar após o uso de omalizumabe.

O omalizumabe, liberado desde 2014 para pacientes > 12 anos com UCE não responsivos aos anti-histamínicos de segunda geração, impede a in-

teração entre o receptor de alta afinidade (FcεRI) no mastócito e a IgE circulante, evitando a degranulação e, conseqüentemente, o surgimento de sintomas<sup>30</sup>. Diversos estudos demonstraram a eficácia desse tratamento no controle da doença<sup>6,7</sup>.

Um recente estudo espanhol evidenciou um melhor controle dos sintomas com omalizumabe identificado pelo aumento do escore de teste de controle da urticária, porém não evidenciou poder curativo da doença<sup>16</sup>. No caso desta paciente, isso ficou evidente, pois os sintomas retornaram após a suspensão do omalizumabe.

Ao relatarmos este caso, enfatizamos diversos aspectos da urticária solar. É uma forma rara de urticária crônica induzida, cuja manifestação clínica impacta significativamente a rotina do paciente, principalmente nos países tropicais. O tratamento segue as diretrizes estabelecidas para a urticária crônica espontânea (UCE), apresentando bons resultados em todas as linhas terapêuticas, incluindo o omalizumabe, mesmo este sendo uma medicação *off-label*. Em comparação com a UCE, o uso do imunobiológico deve ser mantido até que ocorra a remissão da doença.

## Referências

1. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:1250-3.
2. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazabal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):132-9.
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016 Jun;71(6):780-2.
4. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):734-66. doi: 10.1111/all.15090.
5. Junior SDD, Azizi GG, Sousa ACM, Lupi O, França AT, Valle SOR. Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(3):305-16.
6. Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, Guarneri F, Aversa T, Porcaro F, et al. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Sep;26(6):583-5. doi: 10.1111/pai.12413.
7. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):704-6.
8. Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol.* 2008;159:192-7.

9. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of Idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1149-54.
10. Fityan A, McGibbon D, Fassini H, Sarkany R. Paediatric solar urticaria: a case series. *Brit J Dermatol.* 2018;178(6):1453-4.
11. Muñoz M, Kiefer LA, Pereira MP, Bizjak M, Maurer M. New insights into chronic inducible urticaria. *Current allergy and asthma reports.* 2024;24(8):457-69.
12. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, Guillot B, Dereure O, Pevron JL. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 01 patients and review of literature. *Eur J Dermatol.* 2013;23(2):202-7.
13. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balato F, Avala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: a report on S/ cases. *Am J Contact Dermatitis.* 2000;11(2):89-94.
14. Ritzel D, Altrichter S. Chronic Inducible Urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2024;44(3):439-52.
15. Photiou L, Foley P, Ross G. Solar urticaria - An Australian case series of 83 patients. *Australas J Dermatol.* 2019 May;60(2):110-117. doi: 10.1111/ajd.12975.
16. Pesqué D, Ciudad A, Andrades E, Soto D, Gimeno R, Pujol RM, et al. Solar Urticaria: An Ambispective Study in a Long-term Follow-up Cohort with Emphasis on Therapeutic Predictors and Outcomes. *Acta Derm Venereol.* 2024 Jan 8;104:adv25576. doi: 10.2340/actadv.v104.25576.
17. Dinardo CL, Fonseca GHH, Suganuma LM, Gualandro SFM, Chamone DAF. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Med (São Paulo).* 2010;89(2):106-14.
18. Giménez-Arnau AM, Ribas-Llauradó C, Mohammad-Porras N, Deza G, Pujol RM, Gimeno R. IgE and high-affinity IgE receptor in chronic inducible urticaria, pathogenic, and management relevance. *Clin Transl Allergy.* 2022 Feb 1;12(2):e12117. doi: 10.1002/ctlt.12117.
19. McSweeney SM, Sarkany R, Fassih H, Tziotzios C, McGrath JA. Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. *Exp Dermatol.* 2022 Apr;31(4):586-93. doi: 10.1111/exd.14493.
20. Botto NC, Warsnaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):909-20.
21. Dawe RS, Ferguson J. Prolonged benett following ultraviolet a phototherapy for solar urticaria. *Brit J Dermatol.* 1997;137(1):144-8.
22. Guhl S, Stefaniak R, Strathmann M, Babina M, Piazena H, Henz BM, et al. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol.* 2005 Feb;124(2):453-6. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23523.x.
23. Norris PG, Murphy GM, Hawk JL, Winkelmann RK. A histological study of the evolution of solar urticaria. *Arch Dermatol.* 1988;124(1):80-3.
24. Leiferman KM, Norris PG, Murphy GM, Hawk JL, Winkelmann RK. Evidence for eosinophil degranulation with deposition of granule major basic protein in solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(1):75-80.
25. Uetsu N, Nomura Y, Matsuyama Y, Okamoto H. Characteristics and clinical significance or augmentation spectra in solar urticaria. *J Dermatol.* 2020;47(4):369-77.
26. Uetsu N, Mivauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):32-8.
27. Kieselova K, Santiago F, Henrique M. Incapacitating solar urticaria: successful treatment with omalizumab. *Anais brasileiros de dermatologia.* 2019;94(3):331-3.
28. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jun;42(6):1030-2. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90299-8.
29. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):638-49.
30. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):167-77. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.004.

---

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

Correspondência:  
Nicole Dominique Schayman Pino  
E-mail: nicole.schaymanp@hotmail.com

# Dessensibilização à alglucosidase alfa em paciente com Doença de Pompe: relato de caso

*Desensitization to alglucosidase alfa in a patient with Pompe disease: a case report*

Gabriel Veloso Araujo-Neto<sup>1</sup>, Maria Eduarda Zanetti<sup>1</sup>, Laura Cardoso Brentini<sup>1</sup>, Fabiane Leticia Lopes<sup>1</sup>, Anne Marielle Camargo<sup>1</sup>, Ana Leticia Romanini<sup>1</sup>, Lais Matuda<sup>1</sup>, Maria Tereza Stein<sup>1</sup>, Natalia Dias Melo<sup>1</sup>, Edine Coelho Pimentel<sup>1</sup>, José Eduardo Lemos<sup>1</sup>, Mariana Paes Leme Ferriani<sup>1</sup>, Persio Roxo-Junior<sup>1</sup>, Luisa Karla Arruda<sup>1</sup>, Ullissis Pádua Menezes<sup>1</sup>

## RESUMO

A Doença de Pompe (DP), ou glicogenose tipo II, é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva causada por variantes no gene *GAA*, que codifica a produção da enzima lisossomal alfa-glucosidase ácida (acidalpha-1,4-glucosidase). A terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa glucosidase ácida é a forma de tratamento mais eficaz para a redução da morbidade e mortalidade desta doença. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer durante a TRE, sendo necessária a dessensibilização a esta enzima. Relatamos aqui o caso de uma criança com DP que apresentou reação do tipo imediata à TRE e foi tratada com sucesso através de um protocolo de dessensibilização.

**Descritores:** Alglucosidase alfa, doença de Pompe, hipersensibilidade a drogas, dessensibilização imunológica.

## ABSTRACT

Pompe disease (PD), also known as glycogen storage disease type II, is an autosomal recessive inherited metabolic disorder caused by variants in the *GAA* gene, which encodes the production of lysosomal enzyme acid alpha-1,4-glucosidase. Enzyme replacement therapy (ERT) with acid alpha-glucosidase is the most effective treatment for reducing disease-related morbidity and mortality. However, hypersensitivity reactions may occur during ERT, requiring desensitization to the enzyme. We report the case of a child with PD who developed an immediate-type hypersensitivity reaction to ERT and was successfully treated using a desensitization protocol.

**Keywords:** Alglucosidase alfa, Pompe disease, drug hypersensitivity, immunologic desensitization.

## Introdução

A Doença de Pompe (DP), ou glicogenose tipo II, é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva causada pela presença de variante patogênicas no gene *GAA*, localizado no braço longo do cromossomo 17. O gene *GAA* codifica a produção da enzima lisossomal alfa-glucosidase ácida, que hidrolisa glicogênio em glicose. A deficiência dessa enzima leva ao acúmulo de glicogênio nos lisossomos das células, resultando em danos progressivos, principalmente aos músculos esqueléticos e cardíacos<sup>1</sup>. A forma clássica infantil da doença aparece nos pri-

meiros meses de vida, caracterizada por fraqueza na musculatura esquelética, atraso no desenvolvimento neuromotor, macroglossia, hepatomegalia, e cardiomiopatia grave sendo progressiva e fatal. A forma infantil não clássica inicia-se por volta dos 2 anos de idade com progressão mais lenta e cardiomiopatia não grave. A forma tardia tem início na adolescência, evolução lenta, com fraqueza muscular esquelética, vasculopatia no sistema nervoso central e falência respiratória com morbidade grave<sup>2,3</sup>. A incidência global da síndrome de Pompe é de aproximadamente

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

Submetido em: 13/06/2025, aceito em: 07/08/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):365-8.

1:40.000 nascidos vivos e varia de acordo com fatores étnicos e métodos de *screening* utilizados para investigação<sup>3</sup>.

A terapia de reposição enzimática (TRE) com alglucosidase alfa é a única opção de tratamento específico para a doença, demonstrando eficácia em melhorar a função muscular e respiratória, além de prolongar a sobrevida, especialmente na forma infantil. A mortalidade e a morbidade foram reduzidas após o início do tratamento com a reposição da alfa-glucosidase alfa<sup>4</sup>. Apesar de rara, as reações de hipersensibilidade à medicação podem ocorrer durante a TRE com alglucosidase alfa. A dessensibilização rápida à alglucosidase alfa induz uma tolerância temporária a esta enzima, e constitui uma ferramenta eficaz e segura no manejo destes pacientes, permitindo o tratamento específico e melhor prognóstico<sup>5</sup>.

### Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 1 ano de idade, apresentava história familiar com suspeita clínica de síndrome de Pompe, incluindo um irmão que faleceu aos dois meses de vida com diagnóstico *post-mortem* da doença. O estudo genético para investigação de doença de Pompe revelou a presença de duas variantes patogênicas no gene *GAA*: c.2560C>T (Arg854\*) e c.1978C>T (Arg660Cys) com 1 mês de vida. A pesquisa enzimática realizada mostrou atividade de alfa-glucosidase ácida de 0,24 (valor de referência para recém-nascido até 30 dias de vida:  $\geq 2,58$ ). Após o diagnóstico, aos 2 meses de vida, foi iniciada a TRE com alglucosidase alfa na dose de 20 mg/kg com intervalos de 7 a 14 dias. Pré-medicação foi realizada com montelucaste (4 mg), difenidramina (1 mg/kg) e hidrocortisona (10 mg/kg).

Na vigésima quarta aplicação, após 30 minutos de infusão, a paciente apresentou quadro de angioedema em face e *rash* cutâneo facial e cervical, sem manifestações sistêmicas. A infusão foi suspensa e foram aplicadas hidrocortisona endovenosa e difenidramina com melhora dos sintomas em 1 hora. Foram realizadas novas tentativas de infusões com pré-medicação, porém a paciente apresentou novamente angioedema. Sendo a TRE a única forma de tratamento da Síndrome de Pompe, e na ausência de outra opção eficaz, foi indicada a dessensibilização rápida à alglucosidase alfa, conforme preconizado previamente<sup>5-7</sup>. Não foi possível realizar teste cutâneo de leitura imediata à alglucosidase alfa. O termo de

consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pais.

A dessensibilização rápida à alglucosidase alfa foi preparada com protocolo específico adaptado em 12 etapas (Tabela 1), conforme preconizado em estudos anteriores<sup>6-8</sup>. A dose utilizada foi de 20 mg/kg, totalizando 200 mg. A medicação foi preparada para infusão e diluída em três bolsas com solução fisiológica 0,9% na concentração inicial de 1:1000. (Tabela 2). A paciente não apresentou reações durante a infusão, e desde então segue em TRE com dessensibilização a cada duas semanas sem intercorrências. O Comitê de Ética institucional aprovou o estudo (CAAE 88377625.0.0000.5440, Plataforma Brasil) e o termo de consentimento foi assinado pelos responsáveis.

### Discussão

Reações adversas e de hipersensibilidade a diferentes classes de fármacos têm aumentado significativamente nos últimos anos, com destaque para antibióticos, quimioterápicos e imunobiológicos<sup>9</sup>. Novos medicamentos têm sido utilizados para tratamentos específicos de diversas doenças em diferentes faixas etárias, dentre elas a DP, com relatos de reações de hipersensibilidade à TRE com alglucosidase alfa<sup>10</sup>. Reações mediadas por anticorpos da classe IgE e reações mediadas por mecanismos não imunológicos podem ocorrer durante a TRE, porém a maioria das reações associadas à infusão são tratadas com sucesso através da diminuição da velocidade de infusão e/ou administração de anti-histamínicos, antitérmicos e ou corticosteroides<sup>11</sup>. Quando essas medidas falham em prevenir as reações e não há fármacos substitutos com igual eficácia, indica-se a dessensibilização<sup>5,6,12</sup>. Poucos casos de dessensibilização à alglucosidase ácida foram descritos em adultos e crianças. Relatamos o caso de uma criança com DP que apresentou reação de hipersensibilidade imediata (angioedema e eritema cutâneo) à TRE com alglucosidase alfa mesmo em uso de pré-medicação e diminuição da velocidade de infusão. A dessensibilização rápida foi realizada com sucesso, sem reações. A paciente segue em TRE com dessensibilização sem intercorrências. O protocolo utilizado seguiu sugestões práticas no manejo de pacientes em dessensibilização na dose inicial de 1:1000 da dose total conforme estudos prévios<sup>13-15</sup>. Por ter apresentado angioedema na TRE, foram utilizados desloratadina e prednisolona como pré-medicação. Estudos multicên-

**Tabela 1**

Protocolo específico de dessensibilização à alglucosidase alfa adaptado em 12 etapas

Etapa	Bolsa	Velocidade (mL/h)	Tempo (min)	Volume (mL)	Dose (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	1	2	15	0,500	0,004	
2	1	5	15	1,250	0,010	0,010
3	1	10	15	2,500	0,020	0,030
4	1	20	15	5,000	0,040	0,070
5	2	5	15	1,250	0,100	0,170
6	2	10	15	2,500	0,200	0,370
7	2	20	15	5,000	0,400	0,770
8	2	40	15	10,000	0,800	1,570
9	3	10	15	2,500	1,980	3,560
10	3	20	15	5,000	3,690	7,530
11	3	40	15	10,000	7,930	15,460
12	3	80	147,375	232,500	184,530	200,000

Tempo total de infusão: 339,375 minutos (5,66 horas).

**Tabela 2**

Preparação e diluição das bolsas para infusão

Bolsa	Componentes	Concentração (mg/mL)
1	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 0,4 mL da medicação reconstituída	0,008
2	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 4,0 mL da medicação reconstituída	0,08
3	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 35,6 mL da medicação reconstituída	0,712

Medicação: alglucosidase alfa.

Procedimento de reconstituição: cada frasco do medicamento foi reconstituído com 10,3 mL de água destilada, conforme orientação em bula.

tricos mostraram que a frequência de reações à TRE em portadores da doença de DP variou entre 28,5 e 39,7%<sup>16</sup>. Outros estudos mostraram que a prevalência de reações graves à TRE em DP na forma infantil é baixa e até ausente. Em estudo realizado com 10 pacientes que receberam TRE durante 52 semanas, não houve relato de reações graves<sup>17</sup>. Karagol Hacer ID et al. avaliaram prospectivamente 13 pacientes com DP forma infantil em TRE durante 12 anos; 4 pacientes (30,8%) desenvolveram anafilaxia moderada a grave, mostrando que a anafilaxia não é rara durante a TRE. Relato de 390 dessensibilizações sem ocorrências de reações graves evidenciou que a dessensibilização rápida foi efetiva e segura na abordagem destes pacientes<sup>6</sup>. Turgau Yagmir et al. avaliaram 9 pacientes que apresentaram urticária durante a TRE; 3 pacientes foram submetidos à dessensibilização rápida e 2 pacientes apresentaram anafilaxia moderada a grave durante o procedimento<sup>18</sup>. Estudos referem que a utilização de altas doses na TRE e o curto intervalo de tempo entre as doses podem predispor à ocorrência de reações durante a TRE. As reações durante o procedimento de dessensibilização podem ocorrer com maior frequência pela utilização de protocolos com doses iniciais de infusões mais elevadas. O tratamento das reações consiste na pausa da infusão e administração de medicamentos de acordo com os sintomas. Uma vez que a reação foi resolvida, o protocolo é retomado na mesma etapa em que foi pausado. Nas dessensibilizações subsequentes, medidas profiláticas adicionais devem ser adicionadas antes da etapa em que ocorreram as reações: uso de pré-medicação e aumento do número de etapas do procedimento.

A suspensão da TRE em portadores de DP com reações adversas à alglucosidase alfa impacta de forma negativa o prognóstico destes pacientes. Avaliação detalhada destes pacientes e realização da dessensibilização rápida através de protocolos padronizados permite a continuidade do tratamento, reduzindo a morbidade e mortalidade. O relato deste caso ilustra que a dessensibilização constituiu uma ferramenta eficaz e segura no manejo destes pacientes.

## Referências

1. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15856-74.
2. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):271-8.

3. Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, Caria F, Damioli S, Bertella E, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. *Biomolecules*. 2023;13(9):1279.
4. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child*. 2020;24(2):3-8.
5. Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Azkur D, Vezir E, Guvenir H, Gunduz M, et al. IgE-Mediated Hypersensitivity and Desensitization with Recombinant Enzymes in Pompe Disease and Type I and Type VI Mucopolysaccharidosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):198-202.
6. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, Kilic A, Demir F, Yapar D, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(4):370-5.
7. Toh TSW, Chong KW, Goh AEN, Goh JCY, Ting TW, Tan ES, et al. Enzyme replacement therapy desensitization in a child with infantile onset Pompe disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022;40(4):414-7.
8. Hong DI, Dioun AF. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):13-9; quiz 20.
9. Madrigal-Burgaleta R, Castells M. Diagnosis and management of allergy to chemotherapy and biologics [editorial]. *Front Allergy*. 2023;4:1205345.
10. Gragnaniello V, Fecarotta S, Pecoraro A, Tarallo A, Catzola A, Spadaro G, et al. Desensitization of two young patients with infantile-onset Pompe disease and severe reactions to alglucosidase alfa. *Neurol Sci*. 2019;40(7):1453-5.
11. El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArme S, Westby G, Grinnell SG, Malovrh P, et al. An individually modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):118-22.
12. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
13. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
14. Yang BC, Castells MC. The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(2):403-20.
15. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J*. 2022;15(6):100640.
16. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther*. 2019;8(2):397-409.
17. Zhu D, Zhu J, Qiu W, Wang B, Liu L, Yu X, et al. A Multi-Centre Prospective Study of the Efficacy and Safety of Alglucosidase Alfa in Chinese Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:903488.
18. Turgay Yagmur I, Unal Uzun O, Kucukcongur Yavas A, Kulhas Celik I, Toyran M, Gunduz M, et al. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Oct;125(4):460-467. doi: 10.1016/j.anaai.2020.07.010.

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

Correspondência:  
Gabriel Veloso Araujo-Neto  
E-mail: gabriel.araujo@me.com



# Dermatose eosinofílica paraneoplásica simulando prurigo nodular como manifestação inicial de linfoma de células B em idoso

*Paraneoplastic eosinophilic dermatosis mimicking prurigo nodularis as the initial manifestation of B-cell lymphoma in an older adult*

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira<sup>1</sup>, Mirella Dantas Fulco<sup>2</sup>, Maíra Medeiros Pacheco de-Andrade<sup>3</sup>

## RESUMO

O prurido crônico é uma queixa prevalente entre idosos e, quando refratário ao tratamento, pode indicar doenças sistêmicas subjacentes, incluindo neoplasias hematológicas. Este artigo descreve o caso de um paciente de 81 anos com prurido intenso de seis meses de duração, acompanhado de lesões nodulares disseminadas e eosinofilia periférica. A biópsia cutânea inicial foi compatível com prurigo nodular, mas a ausência de melhora clínica levou à realização de nova biópsia associada à imunofenotipagem, que revelou infiltrado dérmico com predomínio de eosinófilos e presença de população clonal de linfócitos B com forte expressão de CD20, confirmando linfoma de células B maduras. O diagnóstico final foi de dermatose eosinofílica como manifestação paraneoplásica do linfoma. A discussão aborda a fisiopatologia multifatorial do prurido senil, incluindo alterações na barreira cutânea, disfunções imunológicas com polarização Th2 e papel inflamatório dos eosinófilos, que podem atuar como células apresentadoras de antígenos não convencionais e mediadores teciduais. As dermatoses eosinofílicas paraneoplásicas, embora raras e frequentemente subdiagnosticadas, são manifestações clínicas importantes em hematopatias malignas e podem simular dermatoses benignas como o prurigo nodular. O reconhecimento dessas apresentações atípicas é essencial para o diagnóstico precoce. Conclui-se que quadros de prurido crônico refratário em idosos devem ser abordados com alta suspeição clínica e investigação ampliada. A atuação conjunta de especialistas em alergologia, dermatologia e hematologia foi decisiva para a elucidação diagnóstica e definição terapêutica. O diagnóstico precoce de síndromes paraneoplásicas pode modificar o curso clínico e melhorar o prognóstico do paciente.

**Descritores:** Prurido, linfoma de células B, eosinofilia.

## ABSTRACT

Chronic pruritus is a common complaint among older adults and, when refractory to treatment, may indicate underlying systemic diseases, including hematologic neoplasms. This article presents the case of an 81-year-old patient with intense pruritus lasting 6 months, accompanied by disseminated nodular lesions and peripheral eosinophilia. The initial skin biopsy was consistent with prurigo nodularis; however, the absence of clinical improvement prompted a repeat biopsy with immunophenotyping, which revealed a dermal infiltrate predominantly composed of eosinophils and a clonal population of B lymphocytes with strong CD20 expression, confirming mature B-cell lymphoma. The final diagnosis was eosinophilic dermatosis as a paraneoplastic manifestation of lymphoma. The discussion addresses the multifactorial pathophysiology of senile pruritus, including impairment of the skin barrier, immune dysregulation with Th2 polarization, and the inflammatory role of eosinophils, which may act as unconventional antigen-presenting cells and tissue mediators. Paraneoplastic eosinophilic dermatoses, although rare and often underdiagnosed, are important clinical manifestations of malignant hematologic disorders and may mimic benign dermatoses such as prurigo nodularis. Recognition of these atypical presentations is essential for early diagnosis. It can be concluded that cases of chronic refractory pruritus in older adults should prompt a high index of clinical suspicion and a comprehensive diagnostic workup. Multidisciplinary collaboration among allergists, dermatologists, and hematologists was crucial for diagnostic clarification and treatment decision-making. Early diagnosis of paraneoplastic syndromes may alter the clinical course and improve patient prognosis.

**Keywords:** Pruritus, B-cell lymphoma, eosinophilia.

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

2. Consultório Médico, Dermatologia - Natal, RN, Brasil.

3. Getúlio Sales Diagnósticos, Patologia - Natal, RN, Brasil.

Submetido em: 24/05/2025, aceito em: 07/08/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):369-74.

## Introdução

O prurido é uma sensação cutânea desagradável que desperta o desejo de coçar. O prurigo, por sua vez, é uma condição dermatológica hiperplásica e reacional, caracterizada por pápulas, placas ou nódulos intensamente pruriginosos. Ambas as condições podem ser classificadas como agudas ou crônicas, sendo esta última definida pela persistência dos sintomas por mais de seis semanas.

Entre idosos, o prurido crônico é uma queixa comum, com prevalência estimada entre 11% e 78%, e pode impactar significativamente a qualidade de vida, ocasionando distúrbios do sono, irritabilidade, ansiedade e até depressão. Apesar disso, frequentemente é negligenciado na prática clínica, especialmente quando não há lesões visíveis ou diagnóstico claro.

As causas são amplas e incluem desde condições cutâneas como xerose e dermatoses inflamatórias até doenças sistêmicas, como disfunções renais, hepáticas, reações medicamentosas e neoplasias hematológicas. Diante da refratariedade ao tratamento convencional, é fundamental uma investigação abrangente, que contemple etiologias dermatológicas e sistêmicas. Alguns sinais devem motivar uma avaliação aprofundada, como o início recente dos sintomas em pacientes sem histórico de atopia, lesões cutâneas incomuns e alterações laboratoriais, como eosinofilia periférica. Nesses casos, alterações dermatológicas podem ser indicativas de condições subjacentes ainda não diagnosticadas<sup>1-3</sup>.

Na Tabela 1, adaptada de Criado PR<sup>4</sup>, compilamos algumas doenças dermatológicas associadas a prurido e prurigo crônico, e prurido/prurigo crônico sem lesões cutâneas de outras dermatoses.

**Tabela 1**

Doenças dermatológicas associadas a prurido e prurigo crônico, e prurido/prurigo crônico sem lesões cutâneas de outras dermatoses<sup>4</sup>

Doenças dermatológicas associadas ao prurigo crônico	
Doenças inflamatórias ou parasitárias da pele	Dermatite atópica, líquen plano, escabiose, líquen simples crônico
Prurigo relacionado a fármaco	Eczema de contato, reações adversas a fármaco
Doenças autoimunes	Dermatoses bolhosas autoimunes (dermatite herpetiforme, penfigoide bolhoso, dermatose por IgA linear, pênfigo vegetante)
Genodermatoses	Dermatose acantolítica transitória (doença de Grover), doença de Darier
Doenças neoplásicas	Linfoma cutâneo de células T ou B, <i>leukaemia cutis</i>
Doenças psiquiátricas	Prurido associado à ansiedade, depressão ou outras condições psiquiátricas
Prurigo crônico sem lesões cutâneas de outras dermatoses	
Condições infecciosas/parasitárias	Parasitoses gastrointestinais, hepatites crônicas, infecção por HIV
Doenças metabólicas ou endocrinopatias	Dermatoses adquiridas perfurantes, insuficiência renal crônica, doenças colestatísticas hepáticas, hiper/hipotireoidismo, amiloidose nodular
Fármacos	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas do receptor da angiotensina, morfina, amiodarona, hidroclorotiazida, alopurinol, entre outras
Psiquiátricas	Condições psicóticas ou neuróticas
Causas neuropáticas	Prurido braquiorradial, neuralgia pós-herpética, polineuropatia ou mononeurite
Estase venosa	<i>Prurigo nodularis</i> em virtude do prurido e ato de coçar das veias varicosas

Este relato descreve a abordagem clínica de um paciente idoso com prurido crônico persistente e refratário, destacando a importância da suspeição diagnóstica frente a quadros atípicos.

### Relato do caso

Paciente masculino, 81 anos, residente no Rio Grande do Norte, aposentado, foi encaminhado para avaliação em serviço de alergia e imunologia clínica devido a quadro de prurido intenso de seis meses de evolução, associado ao surgimento de lesões nodulares disseminadas. Negava histórico pessoal de atopia. Entre os antecedentes patológicos, destacavam-se *diabetes mellitus* tipo 2, doença renal crônica não dialítica e câncer de pele não melanoma. Fazia uso regular das seguintes medicações: olmesartana/hidroclorotiazida 40/25 mg, dutasterida/tansulosina 0,5/0,4 mg, linagliptina 5 mg, metformina 850 mg, mirtazapina 15 mg e bilastina em dose elevada 20 mg a cada 6 horas.

Ao exame físico, observavam-se pápulas, placas e nódulos eritematosos, alguns com escoriação, disseminados pelo dorso, tórax, abdome e membros superiores (Figuras 1 e 2), sem linfadenomegalias palpáveis. Exames laboratoriais revelaram leucocitose ( $17.740/\text{mm}^3$ ), linfocitose ( $7.932/\text{mm}^3$ ) e eosinofilia absoluta ( $2.377/\text{mm}^3$ ). O parasitológico de fezes (EPF-MIF) foi negativo.

A primeira biópsia de pele demonstrou hiperplasia epidérmica com ulceração e infiltrado inflamatório com eosinófilos, sendo o laudo compatível com prurigo nodular, possivelmente como manifestação reacional secundária ao prurido intenso. Entretanto, diante da refratariedade clínica, da recorrência dos sintomas e da persistência da eosinofilia periférica, foi realizada nova biópsia cutânea, desta vez associada à imunofenotipagem sanguínea. A segunda biópsia revelou epiderme com espongiose leve, exocitose linfocitária focal, paraqueratose e infiltrado dérmico moderado, rico em eosinófilos dispostos em padrão perivascular superficial, achados indicativos de dermatose eosinofílica (Figura 3).

A imunofenotipagem identificou uma população clonal de linfócitos B (86%) com expressão de CD19, CD22, CD20 (forte), CD45 (forte), CD200, FMC7 e CD79b, e ausência de CD5, CD10 e CD23, compatível com doença linfoproliferativa de células B maduras.

O quadro sugeria, inicialmente, um prurigo secundário ao ato de coçar, porém os achados subsequen-



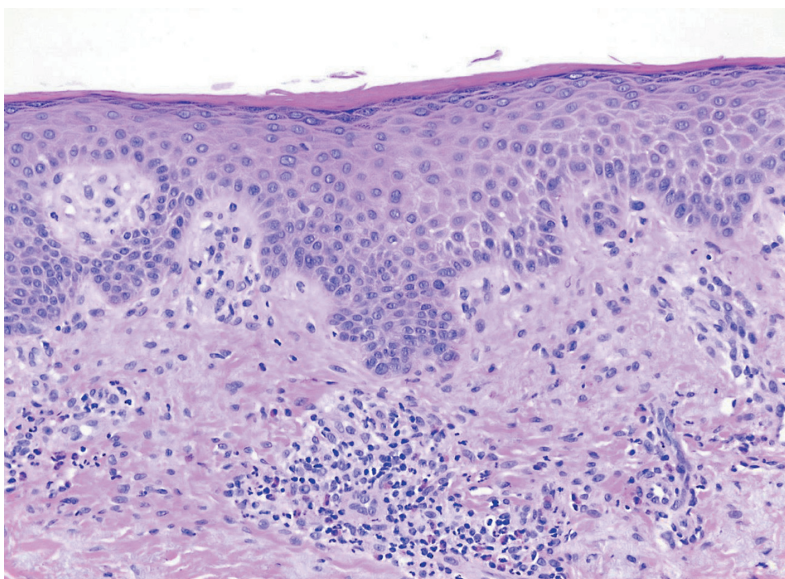
**Figura 1**

Presença de pápulas, placas e nódulos eritematosos escoriados em dorso e braços



**Figura 2**

Presença de pápulas, placas e nódulos eritematosos escoriados em tórax, abdome e braços



**Figura 3**

Biópsia de pele em coloração hematoxilina-eosina evidenciando epiderme com leve espongiose, exocitose focal de linfócitos e focos de paraqueratose. A derme revela moderado infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário com vários eosinófilos de permeio, em localização perivascular superficial

tes evidenciaram que as lesões cutâneas faziam parte de uma manifestação paraneoplásica primária, com padrão inflamatório dominado por eosinófilos.

Diante dos achados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e imunofenotípicos, foi estabelecido o diagnóstico de dermatose eosinofílica como manifestação paraneoplásica associada a linfoma de células B maduras. O paciente foi encaminhado ao serviço de oncohematologia para seguimento e tratamento especializado onde foi optado pela equipe por iniciar tratamento com protocolo CVP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona). Após o segundo ciclo das medicações houve melhoria dos sintomas de coceira e redução do número de lesões cutâneas.

## Discussão

A fisiopatologia do prurido em idosos é complexa e multifatorial, envolvendo alterações na barreira cutânea, disfunções imunológicas e neuropatias periféricas ou centrais. Entre os fatores dermatológicos, destaca-se a xerose cutânea, uma das causas mais frequentes nessa população, com prevalência estimada entre 38% e 85%. O envelhecimento cutâneo com-

promete a integridade do estrato córneo, reduzindo a eficácia da barreira contra a perda transepidérmica de água e a penetração de agentes externos. Esse processo está relacionado à renovação celular mais lenta, à diminuição da produção de lipídios essenciais, como ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, e à alcalinização progressiva do pH cutâneo. A elevação do pH inibe enzimas envolvidas na síntese de ceramidas, reduz a produção de fatores naturais de hidratação e favorece a ativação de serina proteases, que estimulam receptores do tipo PAR-2, implicados na mediação do prurido. Além disso, a diminuição da atividade das glândulas sebáceas e sudoríparas, associada às alterações hormonais da senescência, particularmente a queda dos níveis de estrogênio em mulheres, acentua o desequilíbrio lipídico da pele. Com a barreira cutânea enfraquecida, aumenta-se a vulnerabilidade à penetração de alérgenos e irritantes, predispondo ao desenvolvimento de dermatites de contato. A pele senil também se mostra mais suscetível a reações adversas a medicamentos tópicos, que devem ser prescritos com cautela<sup>1</sup>.

As doenças paraneoplásicas são definidas como distúrbios hormonais, neurológicos ou hematológicos, além de alterações clínicas e bioquímicas associadas

à presença de neoplasias, sem relação direta com a invasão do tumor primário ou com metástases<sup>5,6</sup>. A pele pode fornecer pistas clínicas sugestivas de doenças sistêmicas, contribuindo para o diagnóstico precoce de neoplasias. Hebra, em 1868, foi o primeiro a sugerir que a pigmentação cutânea poderia indicar câncer visceral<sup>7</sup>. Desde então, mais de 50 dermatoses foram descritas como possíveis marcadores de malignidade<sup>8</sup>. O envolvimento cutâneo pode ser direto, quando há infiltração tumoral, ou indireto, resultante de mecanismos inflamatórios, metabólicos ou imunológicos mediados por substâncias como citocinas, anticorpos ou hormônios, sem presença de células tumorais na pele. Nesses casos, classifica-se como síndrome paraneoplásica cutânea<sup>9,10</sup>.

As dermatoses eosinofílicas fazem parte desse espectro, especialmente em pacientes com neoplasias hematológicas. Clinicamente, são caracterizadas por pápulas, vesículas, bolhas ou nódulos pruriginosos e dolorosos, semelhantes a reações a picadas de insetos, sobre base eritematoedematosa<sup>7</sup>. Estão mais frequentemente associadas à leucemia linfocítica crônica de células B, linfoma de células do manto, linfoma difuso de grandes células B e leucemias agudas, inclusive de linhagem T<sup>10,11</sup>. A fisiopatologia envolve produção aumentada de IL-4 e IL-5 após estímulo por alérgenos, fármacos ou vírus, resultando em resposta imune com predomínio de eosinófilos<sup>12</sup>. Outra hipótese relaciona o tratamento ou a própria neoplasia a um perfil imune Th2, favorecendo ativação eosinofílica cutânea. A eosinofilia sanguínea pode estar presente, embora não seja mandatória. Os infiltrados eosinofílicos cutâneos não estão associados a processos infecciosos ou alérgicos<sup>11</sup>.

Os eosinófilos são leucócitos granulares tradicionalmente associados a respostas alérgicas e parasitárias, mas também exercem funções imunomoduladoras complexas. Produzem proteínas catiônicas tóxicas (como a proteína básica maior e a eosinofil peroxidase), além de citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos que modulam a inflamação local. Em situações inflamatórias crônicas, como nas dermatoses eosinofílicas paraneoplásicas, podem expressar moléculas do MHC classe II e coestimuladoras (CD80, CD86), atuando como células apresentadoras de antígenos não convencionais. A maturação dos eosinófilos ocorre na medula óssea sob estímulo da IL-5, e sua migração tecidual depende de quimiocinas como eotaxina-3 e da expressão de moléculas de adesão, como VLA-4. Na pele, sua degranulação leva à formação de figuras em chama, que refletem dano

colagênico, embora sem especificidade diagnóstica. A ativação eosinofílica nas síndromes paraneoplásicas parece ser mediada por um ambiente Th2 com predomínio de IL-4 e IL-5, mesmo na ausência de processos alérgicos ou infecciosos evidentes<sup>13</sup>.

Três formas clínicas principais de dermatoses eosinofílicas são descritas: a bolhosa (semelhante ao penfigoide bolhoso), a forma tipo picada de inseto e a forma semelhante à celulite (placas/nódulos como na síndrome de Wells)<sup>11</sup>. As lesões dermatológicas podem preceder ou seguir o diagnóstico hematológico<sup>14</sup>. O diagnóstico de uma dermatose eosinofílica paraneoplásica baseia-se em lesões refratárias, infiltrado eosinofílico na histologia, exclusão de outras causas de eosinofilia e confirmação de malignidade hematológica. O tratamento inclui corticosteroides tópicos ou sistêmicos, fototerapia, dapsona, imunossupressores como metotrexato e azatioprina, lenalidomida e, mais recentemente, dupilumabe. O controle da doença de base é fundamental para a melhora do quadro cutâneo<sup>10,15-17</sup>.

Por fim, linfoma é uma neoplasia maligna resultante da proliferação de células do sistema linfóide, apresentando variado potencial de agressividade e comprometimento orgânico. Da linhagem linfóide derivam-se diferentes neoplasias, como as leucemias linfocíticas, os plasmocitomas, o linfoma de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin. Os linfomas não Hodgkin compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias originadas de clones de linfócitos em diferentes estágios de maturação. Podem surgir primariamente nos linfonodos (linfomas nodais) ou em tecidos linfóides associados a mucosas, pele ou outros órgãos (linfomas extranodais). Dentre os linfomas extranodais, destacam-se os linfomas cutâneos, que são classificados de acordo com sua origem celular em linfomas de células T e linfomas de células B. A incidência média dos linfomas cutâneos é de 0,3 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo aproximadamente 65% de células T, 25% de células B e 10% compostos por linfomas histiocíticos verdadeiros ou por tipos celulares raros<sup>18</sup>. Do ponto de vista clínico e dermatológico, os linfomas cutâneos de células B geralmente se manifestam como lesões pouco numerosas, apresentando-se como nódulos ou infiltrações de crescimento relativamente rápido. Diferentemente dos linfomas de células T, essas lesões geralmente não apresentam prurido. Do ponto de vista histopatológico, os linfomas de células B são caracterizados por infiltrados monomorfos (de pequenas ou grandes células), separados da epiderme por uma faixa de co-

lágno conhecida como faixa de Unna. Já os linfomas de células T são típicos por seu epidermotropismo. A diferenciação imunohistoquímica entre os dois subtipos é feita por meio da expressão de anticorpos monoclonais. A presença de CD3, CD4, CD8, CD43 ou CD45 indica linhagem de células T, enquanto a expressão de CD20 (principal marcador), CD19, CD23, CD79, CD5, CD10, CD32 ou CD38 confirma origem de células B<sup>19-21</sup>. A imunofenotipagem do paciente do nosso caso teve a marcação de CD20, o que confirmou o diagnóstico de linfoma de células B.

Este relato evidencia a importância de considerar manifestações cutâneas incomuns, como o prurido crônico refratário, como potenciais marcadores paraneoplásicos, especialmente em pacientes idosos. A integração entre achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos foi decisiva para a elucidação diagnóstica. A abordagem multidisciplinar, envolvendo alergologia, dermatologia e hematologia, demonstrou-se fundamental tanto para o diagnóstico precoce quanto para o encaminhamento terapêutico apropriado. O reconhecimento oportuno dessas manifestações atípicas pode antecipar o diagnóstico de neoplasias hematológicas ocultas, reduzindo atrasos terapêuticos e potencialmente impactando positivamente o prognóstico do paciente.

## Referências

- Chung BY, Um JY, Kim JC, Kang SY, Park CW, Kim HO. Pathophysiology and treatment of pruritus in elderly. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):174.
- Silva JA, Mesquita KC, Igreja AC, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):9-22.
- Dalgard F, Dawn A, Yosipovich G. Are itch and chronic pain associated in adults? Results of a large population survey in Norway. *Dermatology*. 2007;214:305-9.
- Criado PR, Ianhez M, Criado RFJ, Nakano J, Lorenzini D, Miot HA. Prurigo: review of its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *An Bras Dermatol*. 2024;99:706-20.
- Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol*. 2011;29:541-7.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin*. 2008;26:1-15.
- Shedden IB. Cutaneous manifestations of visceral malignancy. *Postgrad Med J*. 1970;46:678-85.
- Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. I. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1-13.
- Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, Paz PC, Bobbio L, Galarza C. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol*. 2010;85:736-42.
- Sato-Sano M, Teixeira SP, Vargas JC, Baiocchi OCCG, Enokihara MMSES, Gomes EE, et al. Lenalidomide in the management of eosinophilic dermatosis of hematological malignancy. *J Dermatol*. 2019;46(7):618-21.
- Maglie R, Genovese G, Solimani F, Guglielmo A, Pileri A, Portelli F, et al. Immune-mediated dermatoses in patients with haematological malignancies: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:833-54.
- Rodríguez-Lojo R, Almagro M, Piñeyro F, Pérez-Varela L, Fernández-Jorge B, Del Pozo J, et al. Eosinophilic panniculitis and insect bite-like eruption in a patient with chronic lymphocytic leukaemia: a spectrum of the same entity. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:263827.
- Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(10):1039-51.
- Farber MJ, La Forgia S, Sahu J, Lee JB. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy. *J Cutan Pathol*. 2012;39(7):690-5.
- Lucas-Truyols S, Rodrigo-Nicolás B, Lloret-Ruiz C, Quecedo-Estébanez E. Dermatoses eosinofílicas asociadas a procesos hematológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:e39-44.
- Jin A, Pousti BT, Savage KT, Mollanazar NK, Lee JB, Hsu S. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy responding to dupilumab in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *JAAD Case Rep*. 2019;5(9):815-7.
- de Souza PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part II: nonspecific skin lesions/paraneoplastic diseases. *An Bras Dermatol*. 2023;98(2):141-58.
- Nunes M de G, Pierro APS de M, Coutinho MFV, Morais JCO de, Carneiro SC da S, Azulay DR. Linfoma cutâneo de células B: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2004 Dec;79(6):715-20.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Leucemias, Linfomas e Pseudolinfomas. In: *Dermatologia*. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000. p.887-913.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Cutaneous Lymphoid Hyperplasia, Cutaneous T-Cell Lymphoma, Other Malignant Lymphomas, and Allied Diseases. In: *Andrews Diseases of the Skin, Clinical Dermatology*. 9ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.918-42.
- Burg G, Kempf W, Haeflner AC. Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol*. 1997; 9:137-204.

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

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

## Subespecializações em Alergia e Imunologia: um passo necessário para a medicina de precisão?

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):375-6.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20250035>

Prezado Editor,

A medicina contemporânea tem se transformado diante da rápida expansão científica, do avanço tecnológico e da crescente complexidade clínica. Nesse cenário, a especialização e a subespecialização tornaram-se estratégias essenciais para garantir diagnóstico preciso, tratamento eficaz e cuidado individualizado. A especialidade de Alergia e Imunologia, embora reconhecida de maneira unificada no Brasil, caracteriza-se por sua atuação transversal, abrangendo aspectos fisiopatológicos e clínicos em diversos sistemas orgânicos<sup>1</sup>.

Com a sofisticação dos conhecimentos em imunologia, biotecnologia e terapias-alvo, tem-se tornado cada vez mais difícil para o alergista generalista abranger todos os campos com a profundidade necessária. Isso tem levado à consolidação, na prática clínica e acadêmica, de “subespecializações funcionais” dentro da especialidade, como alergia alimentar, erros inatos da imunidade, asma grave, alergia a medicamentos e dermatoses alérgicas. Tais áreas já operam com fluxos assistenciais próprios, exigindo competências específicas e estruturas especializadas. A existência de ambulatórios dedicados a essas “subespecialidades” em centros como HCFMUSP, Unicamp e UERJ – bem como em instituições internacionais como Mount Sinai, NIH, Guy’s and St Thomas’ e o Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute – demonstra que essas frentes não são apenas emergentes, mas estão consolidadas na prática assistencial<sup>2,3</sup>.

Entretanto, essas subáreas ainda não possuem reconhecimento formal como áreas de atuação pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pela Associação Médica Brasileira (ABM), o que gera um hiato entre prática e regulamentação<sup>1</sup>. De acordo com a Resolução CFM nº

2.330/2023, a designação oficial de “área de atuação” aplica-se a campos clínicos que demandam conhecimentos adicionais à especialidade de origem<sup>1</sup>. Assim, a ausência de regulamentação dificulta a certificação de profissionais, a criação de programas estruturados de formação, a organização de linhas de cuidado e a integração entre ensino, pesquisa e assistência.

A formalização de áreas de atuação em Alergia e Imunologia representa um passo fundamental rumo à medicina de precisão. O diagnóstico e o tratamento de doenças alérgicas complexas passaram a incorporar tecnologias como o diagnóstico molecular, biomarcadores, perfis imunológicos e genéticos, exigindo competências específicas que extrapolam a formação generalista<sup>4-6</sup>. Subáreas como alergia alimentar, erros inatos da imunidade e imunoterapia alérgeno-específica ilustram essa evolução, demandando não apenas precisão científica, mas também sensibilidade para interpretar o contexto social, emocional e biológico de cada paciente, especialmente em casos pediátricos, doenças raras ou condições de alta complexidade.

O impacto no cuidado ao paciente é expressivo. A formação aprofundada em subáreas permite diagnósticos mais rápidos, protocolos mais eficazes e seguimento clínico individualizado, reduzindo riscos e melhorando a qualidade de vida. A experiência internacional sugere que a formalização de subáreas fortalece, e não fragmenta, especialidades, como se observa na Oncologia Pediátrica, Alergia Pediátrica e Medicina do Sono<sup>7</sup>. Da mesma forma, a especialidade de Alergia e Imunologia pode avançar ao reconhecer formalmente suas subáreas, preservando sua visão integradora e ampliando sua excelência assistencial.

Ao reconhecer essas subáreas, a especialidade se alinha à medicina de precisão<sup>5</sup>, reforça a segurança e a efetividade clínica, e reafirma seu compromisso com um cuidado mais humano, equitativo e baseado em evidências. A formalização permite organizar linhas de cuidado, impulsionar centros de referência, integrar redes assistenciais e reduzir desigualdades no acesso a terapias avançadas. Além disso, estimula a pesquisa e a inovação em benefício da sociedade.

Contudo, a criação de novas áreas de atuação exige planejamento criterioso e compromisso com a equidade.

Apesar das vantagens, o processo envolve riscos que devem ser cuidadosamente avaliados para preservar a integridade da especialidade. Entre os principais desafios estão a fragmentação excessiva, que pode comprometer a abordagem integral do paciente alérgico<sup>7</sup>; a burocratização do reconhecimento regulatório, que pode atrasar inovações; e a exclusão de profissionais experientes sem certificação formal, apesar de sua competência reconhecida.

Outro possível efeito adverso seria uma futura carência de alergistas generalistas. A formação de especialistas excessivamente segmentados pode desestimular a prática generalista, essencial para o atendimento inicial, o diagnóstico amplo e o manejo integrado das manifestações alérgicas<sup>4,7</sup>. O alergista generalista é insubstituível na triagem, no acompanhamento longitudinal e no cuidado de pacientes em contextos de menor complexidade ou em regiões com menos recursos. Preservar esse profissional é também uma prioridade estratégica.

Para mitigar esses riscos, a criação de novas áreas de atuação deve ser planejada, progressiva e inclusiva. Propõem-se, como estratégias viáveis, certificações de competência organizadas por sociedades médicas, definição de currículos mínimos, credenciamento de centros de excelência e valorização de profissionais com trajetória reconhecida nas subáreas.

A elaboração criteriosa de um Memorial de Justificativa é essencial para embasar a proposta de reconhecimento formal. Tal documento deve contemplar:

- Demanda assistencial comprovada, baseada em dados epidemiológicos e impacto na morbimortalidade;
- Corpo técnico atuante, com número expressivo de especialistas em centros de referência;
- Base científica consolidada, incluindo diretrizes, consensos e literatura relevante;
- Impacto formativo, com potencial para programas de residência, *fellowships* e educação continuada;
- Tendências internacionais, com reconhecimento das subáreas em centros globais;
- Benefícios ao paciente, como maior acurácia diagnóstica, acesso a terapias específicas e redução de hospitalizações.

A formalização de áreas de atuação na especialidade de Alergia e Imunologia representa um avanço necessário e estratégico frente à complexidade crescente da prática clínica. Trata-se de uma oportunidade para alinhar a especialidade aos princípios da medicina personalizada, fortalecer a formação de especialistas, organizar linhas de cuidado e ampliar o acesso equitativo às terapias de ponta. Com planejamento progressivo, inclusão de profissionais experientes e compromisso com a integração do cuidado, essa formalização não fragmentará a especialidade, ao contrário, ampliará sua efetividade, relevância social e compromisso ético com o paciente.

**Maurício Domingues-Ferreira**  
**Dalton Luis Bertolini**

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. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.330/2023 [Internet]. Disponível em: [https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2023/2330\\_2023.pdf](https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2023/2330_2023.pdf).
2. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11-9.
3. Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute [site na Internet]. Disponível em: <https://icahn.mssm.edu/research/jaffe>.
4. Popov TA, Passalacqua G, González-Díaz SN, Plavec D, Braidó F, García-Abujeta JL, et al. Medical devices in allergy practice. *World Allergy Organ J*. 2020 Sep 30;13(10):100466. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100466.
5. Ferrando M, Bagnasco D, Varricchi G, Bernardi S, Bragantini A, Passalacqua G, et al. Personalized Medicine in Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):15-24. doi: 10.4168/air.2017.9.1.15.
6. Incorvaia C, Ridolo E, Bagnasco D, Scurati S, Canonica GW. Personalized medicine and allergen immunotherapy: the beginning of a new era? *Clin Mol Allergy*. 2021 Jul 7;19(1):10. doi: 10.1186/s12948-021-00150-z.
7. Ehrlich JH, Kerbl R, Pettoello-Mantovani M, Lenton S. Opening the Debate on Pediatric Subspecialties and Specialist Centers: Opportunities for Better Care or Risks of Care Fragmentation? *J Pediatr*. 2015;167(5):1177-8.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.060.

## Avanço do cultivo de árvores de oliveira no Rio Grande do Sul: existiria uma futura polinose regional?

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):377-8.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20250036>

Prezado Editor,

Na família *Oleaceae*, o pólen mais alergênico é produzido pela *Olea europaea*, a árvore de oliveira que na zona mediterrânea tem sido reconhecida como uma das causas mais importantes da alergia respiratória estacional<sup>1</sup>.

A oliveira é uma planta milenar de clima ameno, necessitando pelo menos de 300 horas de temperatura abaixo de 12 °C por ano. Adaptou-se muito bem a algumas regiões do Rio Grande do Sul (RS) para seu cultivo, como a Zona Oeste e a Metade Sul desse estado. No Brasil, pode ser encontrada em outras regiões, em áreas elevadas, como a Serra da Mantiqueira, entre outras<sup>2</sup>.

Os olivais tradicionais utilizam cerca de 100 árvores por ha. (100x100m), sendo caracterizada como porte médio, podendo alcançar até 15 m de altura. O cultivo de oliveiras no RS concentra 75% do total nacional, atinge 4,3 mil ha, em 110 municípios, estimando-se que num período próximo (entre 4-5 anos) possa chegar a 100 mil ha, pois possui 6,8 milhões de ha de terras com aptidão edafoclimática “recomendável”<sup>2,3</sup>. Para se ter uma ideia espacial, 1 ha corresponde aproximadamente às dimensões de um campo de futebol.

A dispersão de pólen de oliveira no ar não depende unicamente de fatores intrínsecos, mas também de extrínsecos, tais como as variáveis meteorológicas, como calor e insolação, quando geralmente aumenta o conteúdo do pólen aéreo. Esses fatores favorecem a desidratação e a deiscência das anteras, como também sua dispersão pelas correntes térmicas<sup>4</sup>.

O pólen de oliveiras distribui-se, principalmente, entre 300 a 1.000 m das árvores, entretanto pode alcançar distâncias maiores, como vários quilômetros. Um aspecto de destaque é a significativa capacidade aerovagante, ou seja, ser transportado pelo ar com muita facilidade<sup>1</sup>.

Entre as diferentes categorias de alérgenos moleculares envolvidos na polinose por *Olea europaea*, Ole

e1 é o principal alérgeno, já que apresenta homologia entre esses alérgenos e outros da família *Oleaceae*, por exemplo o *Ligustrum*, existente na arborização urbana em algumas cidades<sup>5</sup>.

Embora pertençam a famílias diferentes, o pólen de gramíneas pode aumentar o risco de sensibilização ao pólen de oliveira, assim como produz com o *Ligustrum*<sup>6</sup>. Devemos lembrar que a estação polínica de gramíneas no Sul do Brasil, (setembro a dezembro), coincide com aquela de oliveiras (outubro a novembro), produzindo um possível e previsível *priming effect*, ou seja, com aumento do risco de sensibilização e sintomas<sup>3,6</sup>.

O diagnóstico de alergia aos polens deve realizar-se sempre com base em sintomas que demonstrem uma estreita relação entre as concentrações de pólen. Admite-se, para oliveiras, uma concentração inicial de 150 grãos m<sup>3</sup>/ar, podendo diminuir com as respectivas exposições até 30 grãos m<sup>3</sup>/ar. O pólen de *Olea* pode induzir sensibilizações subclínicas segundo o lugar de residência<sup>7</sup>. Entretanto, deve-se considerar que para haver sensibilização ou polinose, o indivíduo deve ser geneticamente predisposto, o que pode ocorrer unicamente em uma parte da população.

Uma pergunta e resposta estariam direcionadas e seriam de interesse prático aos médicos, agrônomos, biólogos, ambientalistas, produtores rurais e à sociedade. Sobre as grandes plantações de oliveiras, qual seria a distância mínima entre elas e as cidades, para diminuir o risco de sensibilização e polinose na população? A distância média estaria entre 15 km-20 km, para evitar que o pólen fosse aerotransportado (comunicação pessoal<sup>8</sup>).

O que se tem, atualmente, no RS, em relação ao número de oliveiras é muito modesto em relação a países como Espanha, Itália, Portugal, Grécia, entre outros. O Brasil é o segundo maior importador de azeite de oliva do mundo, segundo o Conselho Oleícola Internacional (COI). Entretanto, à medida que aumenta a população de árvores de *Olea*, será, futuramente, necessária a monitoração com a contagem de polens por m<sup>3</sup>/ar, como se realiza em outros países, onde a doença polínica é prevalente na população: uma associação entre medicina, ciências agrárias e ambientais.

Um fator de previsível confusão para os médicos seria o fato de que um paciente com polinose possuísse, ao mesmo tempo, uma dupla sensibilização associada a gramíneas e a *Olea*, pois ambas polinizam no período da primavera.

Admite-se, portanto, testes cutâneos alérgicos, como o de punctura, a ambos os antígenos ou a dosagem

de IgE específica, em áreas com olivais. Dificilmente o pólen de *Olea* apresenta monossensibilização nos pacientes alérgicos, assim como outras árvores da família *Oleaceae*<sup>6,7</sup>.

Tomando em conjunto as variáveis, as modificações do meio ambiente e a exposição a polens alergênicos de oliveiras e a economia, existiria no contexto um sinal futuro de prosperidade.

### Francisco Machado Vieira

Clínica de Alergia e Imunologia - Caxias do Sul, RS, Brasil.  
Departamento Científico de Alergia Ocular - ASBAI.

### Referências

1. Liccardi G, D'Amato M, D'Amato G. Oleaceae Pollinosis: A Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;111(3):210-7.
2. Filoda PF, Chaves FC, Hoffmann JF, Rombaldi CV. Olive oil: A Review on the identify and quality of olive oils produced in Brazil. *Rev Bras Frutic*. 2021;3:43.
3. Filipini A, Flores CA, Wrege MS, Coutinho EF, Jorge RO. Zoneamento edafoclimática da Olivicultura para o Rio Grande do Sul [Internet]. Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Fruticultura; 2014; Cuiabá-MT. Brasília, DF: Embrapa; 204. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/995817/zoneamento-edafoclimatico-da-olivicultura-para-o-rio-grande-do-sul>. Acessado em: nov/2023.
4. La Guardia CD, Alba F, Trigo MD, Galán LR, Sabariego S. Aerobiological analysis of *Olea Europea* L. pollen in different localities of Southern Spain. *Grana*. 2003;42:234-43.
5. Vara A, Fernández-González M, Aira MJ, Rodríguez-Rajo FJ. Oleaceae cross-reactions as potential pollinosis cause in urban areas. *Sci Total Environ*. 2016 Jan 15;542(Pt A):435-40. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.10.107.
6. Vieira FAM, Ferreira EM, Cruz AA. Grass Allergy increases the risk of tree pollen sensitization: A Warning to urban planners. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:700-1.
7. Feo Brito F, Galindo Bonilla PA, García Rodríguez R, Gómez Torrijos E, Fernández Martínez F, Fernández-Pacheco R, et al. Pólenes alergênicos en Ciudad Real: Aerobiología e incidência clínica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998;13:75-95.
8. Francisco Feo Brito. Sección de Alergia, Hospital General, Ciudad Real, Spain. Comunicação Pessoal.

# 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 – CXPST275 – 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 – Caminhodas 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 Buaiç, 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  
Tesoureira: 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: asbaimt@asbai.org.br

## Mato Grosso do Sul

Presidente: Adolfo Adami  
Secretário: Leandro Silva de Brito  
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 Carmelítana 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  
Tesoureira: Daniel Bruno Aimoires 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: alergiap@gmail.com

## Rio de Janeiro

Presidente: Albertina Varanda Capelo  
Secretária: Maria Inês Perelló Lopes Ferreira  
Tesoureira: 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: Addressa Zandrea  
Tesoureira: Jane da Silva  
Científica: Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz  
Ética e Defesa Profissional: Ledá 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



## 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](http://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](http://www.bireme.org)) e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br/>). Utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Descritores também poderão ser acessados no próprio site do AAAI, no passo 4 da submissão.

### Contribuição dos autores

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

### Agradecimentos

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

## CONTEÚDO

### Orientações sobre conteúdo de seções específicas

#### Resumos

##### **Resumo em artigo original**

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

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

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

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

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

##### **Resumo em artigos de revisão**

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

##### **Resumo em relatos de casos**

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

##### **Resumo em artigos especiais**

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

#### Texto

##### **Texto de artigos originais**

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

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

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

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

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

#### **Texto de artigos de revisão**

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

#### **Texto de relato de caso**

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

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

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

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

#### **Texto de carta ao editor**

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

#### **Referências bibliográficas**

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

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

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

#### **Artigos em periódicos**

##### *a. De autores individuais*

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

##### *b. De autor corporativo*

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

##### *c. Volume com suplemento*

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

##### *d. Número com suplemento*

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

##### *e. Volume com parte*

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

##### *f. Número com parte*

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

#### **Livros ou outras monografias**

##### *a. Capítulo em livro*

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

##### *b. De autoria pessoal*

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

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

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

##### *d. Organização como autora e publicadora*

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

##### *f. Anais de conferência*

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

##### *Quando publicado em português:*

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

*g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)*

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

*h. Dissertações de tese*

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

**Material eletrônico**

*a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

# Informação, serviços e atualização para o profissional da área de **ALERGIA e IMUNOLOGIA**



Acesse

▶ [www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)





**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

[www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)