Iramirton Figuerêdo Moreira
Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Renato Leão Praxedes Araújo
Marcos Reis Gonçalves
Carlos Henrique Santos Góis Filho
(Org.)

ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

Fundamentos que o médico deve saber

APEAL

DISCIPLINA DE ALERGIA E
IMUNOLOGIA CLÍNICA
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

Fundamentos que o médico deve saber

DISCIPLINA DE ALERGIA E
IMUNOLOGIA CLÍNICA
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Maceió/AL
2026

Agência de Produção Editorial de Alagoas

COMISSÃO EDITORIAL
Felippe Rocha Presado Menezes de Barros (UEA)
Fernanda Lins de Lima (UFAL)
Fernanda Pinto de Aragão Quintino (UFAM)
Marseille Evelyn de Santana (UFAL)
Mariana Lessa de Santa (UFAM)

Diagramação
Mariana Lessa de Santana

Produção de capa
Mariana Lessa de Santana

Imagem de capa
Freepik

Catalogação na Fonte
Departamento de Tratamento Técnico da Agência de Produção Editorial de Alagoas

A369 Alergia e imunologia clínica : fundamentos que o médico deve saber / Iramirton Figuerêdo Moreira [...] et al. (org.). –Maceió : Apeal, 2026.
383 p. : il. : color. E-book.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-65-85656-34-4.

1. Alergia. 2. Imunologia clínica. 3. Fundamentos – Formação médica.
I. Moreira, Iramirton Figuerêdo, org. II. Lima, Cynthia Mafra Fonseca de, org.
III. Araújo, Renato Leão Praxedes, org. IV. Gonçalves, Marcos Reis, org.
V. Góis Filho, Carlos Henrique Santos, org.

CDU: 577.27

Elaborada por Fernanda Lins de Lima – CRB – 4/1717

Esta obra está licenciada com uma licença Creative Commons. É permitido copiar, distribuir, exibir, executar, desde que seja dado crédito a autoria original. Não permitido fazer uso comercial desta obra e nem criar obras derivadas.

Aos estudantes, que trazem a curiosidade e o entusiasmo na descoberta do “mundo” da alergia e imunologia.

Aos colegas médicos, que trilham o caminho da curiosidade científica e do compromisso com a vida.

Aos mestres, cuja dedicação e exemplo inspiram a construção de uma medicina mais humana.

Aos pacientes, razão maior da busca constante pelo conhecimento e pela excelência no cuidado

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuem para o avanço da Alergia e Imunologia, transformando ciência em cuidado e conhecimento em esperança, que esta obra contribua para o aprendizado contínuo e para a excelência no cuidado em Alergia e Imunologia.

Iramirton Moreira

Dedico esse livro a todos os estudantes de graduação em medicina. Esperamos que os futuros médicos ampliem seus conhecimentos em área de Alergia e Imunologia. Essa área, pouco explorada no curso de graduação, é de extrema relevância na prática médica diária. Desejamos que a leitura seja prazerosa, aproveitem para aprender, consolidar e aplicar esses novos conhecimentos!

Cynthia Mafra Fonseca de Lima

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os autores que trabalharam em seu máximo potencial para produção de capítulos brilhantes e didáticos. Desejo muito sucesso em suas trajetórias, parabenizo todo empenho e esforços. Que essa vontade de contribuir com a comunidade científica permaneça ao longo do tempo e que possamos realizar novos projetos!

Renato Leão Praxedes Araújo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

IMUNOLOGIA BÁSICA **11**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Evelyn Amorim Dias Passos | Maria Fernanda Rodrigues Gomes | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 2

RINITES **34**

Alessa Moísa Barros Costa | Caroline Magalhães Tenório Rocha Sobrinho | Leonardo dos Santos Oliveira | Maria Eduarda Wanderley Nobre | Maria Fernanda Rodrigues Gomes | Matheus Vinicius de Mesquita Soares | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 3

ASMA NO ADULTO **55**

Beatriz Pereira Braga | Arlyson Diogo Souto Bezerra | Ana Vitória da Silva Abatti | Paula Nikita Dória Donato Lima | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 4

ASMA NA INFÂNCIA **71**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Andrezza Lima Viana | Ana Beatriz Leite Aragão | Kristhyellen Victória do Nascimento Oliveira | Lucas Barbosa Patricio Ferreira de Lima | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 5

ASMA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS (GESTANTES, ATLETAS, FIBROSE CÍSTICA E DPOC) **89**

Janaína Cibele de Oliveira Bezerra | Adriana dos Reis Guimarães | Shayara Mikelly de Oliveira Andrade | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Joseane da Silva | Iramirton Figuerêdo Moreira

CAPÍTULO 6

ANAFILAXIA **108**

Julio César Campos López | Rodrigo Ricardo Medeiros Alécio | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 7

ALERGIA A MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO **123**

Gustavo Mattos Papa Alcantara | Karla Eduarda Silva Ferreira | Ana Clara Frutuoso dos Santos | Andrezza Lima Viana | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 8

ALERGIA A MEDICAMENTOS: MANEJO **136**

Pablo Medeiros Távora | José Márcio da Silva Lima | Ana Karine França Martins | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 9

REAÇÃO ADVERSA AS VACINAS **145**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Marcella do Nascimento Tenório Cavalcante Gabriela Melo Rocha Pinto | Cecília Guimarães Barcelos | Ana Karine França Martins | Ana Vitória da Silva Abatti | Marcos Reis Gonçalves | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 10

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA **158**

Andrezza Lima Viana | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Eduardo Nascimento da Silva | Fábio Duarte Carneiro Filho | Marcos Reis Gonçalves | Cynthia Mafra Fonseca

CAPÍTULO 11

ALERGIA ALIMENTAR **185**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Yngrid Gomes de Souza Lisboa | Kathlyn Oliveira Nogueira | Mariana Emanuelly Albuquerque Marques | Paula Nikita Dória Donato Lima | Amanda Rodrigues Soares Ramos | Marcos Reis Gonçalves

CAPÍTULO 12

DERMATITE ATÓPICA **206**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Cecília Guimarães Barcelos | Maria Fernanda Rodrigues Gomes | Bruna Milena de Araújo Bezerra | Kamal Hermínio da Silva | Iramirton Figuerêdo Moreira

CAPÍTULO 13

DERMATITE DE CONTATO **232**

Ana Carla de Albuquerque Pinto | Maria Eduarda Gleife Leite de Novaes | João Rubens Ribeiro Figueira | Isabelle Ataíde Correia Lima Brandão | Amanda Rodrigues Soares Ramos | Arthur de Carvalho e Castro | Iramirton Figuerêdo Moreira

CAPÍTULO 14

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: PRINCIPAIS DOENÇAS **249**

Fábio Jean da Silva Gomes Filho | Lívia Maria Silva Farias | Carlos Henrique Santos Góis Filho | Marcos Reis Gonçalves | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 15

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: DIAGNÓSTICO **270**

Arlon Gravatá Almeida Lima | David Venâncio Mariano | Ytala Rodrigues Medeiros | Vinicius Carvalho Almeida | Rodrigo Félix de Oliveira Lúcio | Marcos Reis Gonçalves

CAPÍTULO 16

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: TRATAMENTO **279**

Guilherme Rodrigues Barbosa | Nicole Buzo da Cunha | Ana Clara Frutuoso dos Santos | Marcos Reis Gonçalves

CAPÍTULO 17

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO **296**

Nayane Mayse Barbosa Silva | Ranulfo Paranhos dos Santos Neto | Heytor Cesídio Gomes Grangeiro | Wandeck Emanuel Cardoso de Omena | Iramirton Figuerêdo Moreira

CAPÍTULO 18

VACINAÇÃO NO IMUNOSSUPRIMIDO **311**

Álvaro Matheus Claudino do Amor Divino | Gleyciane da Conceição Alves Souza | Heytor Cesídio Gomes Grangeiro | Ana Beatriz Peixoto Firmino | Kathlyn Oliveira Nogueira | Marcos Reis Gonçalves | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 19

ALERGIA A HIMENÓPTEROS **322**

Flavia Danielle Souza de Vasconcelos | Matheus Ramos de Barros | Anderson Fernandes Silva | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 20

IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA **338**

João Ignácio Oliveira Uchôa | Luis Edmilson Alves Cezar | Mariana Gonçalves Ferreira Moreira Portela | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 21

ALERGIA OCULAR **351**

Carlos Henrique Santos Góis Filho | Andrezza Lima Viana | Thiago Santiago Ferreira | Giovanna Hernandes Battagello | Cynthia Mafra Fonseca de Lima

CAPÍTULO 22

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA **368**

Cynthia Mafra Fonseca de Lima | Mariana Gonçalves Ferreira Moreira Portela

AUTORES ORGANIZADORES **376**

AUTORES **378**

CAPÍTULO
1

IMUNOLOGIA BÁSICA

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Evelyn Amorim Dias Passos
Maria Fernanda Rodrigues Gomes
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

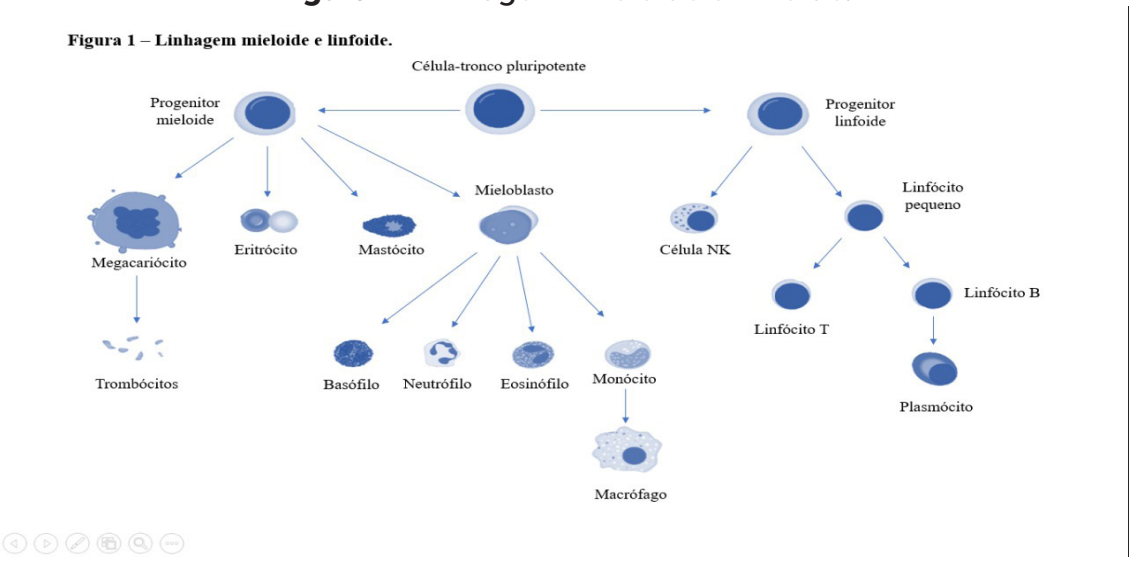
O termo imunidade deriva do latim, da palavra *immunitas*, que se tratava de uma proteção contra processos legais que os senadores romanos tinham em sua época. Com o passar do tempo, esse nome começou a ser utilizado para denominar uma proteção contra doenças. Atualmente, pode-se destacar um conceito mais amplo que consiste na capacidade de defesa que os organismos vivos possuem contra quaisquer agentes patogênicos caracterizando, então, uma resposta imunológica contra substâncias estranhas. Diante disso, percebe-se uma das propriedades do sistema imune: a capacidade de diferenciar o que faz parte do próprio organismo e o que não faz parte. Dessa forma, existem agentes estranhos que são imunogênicos que podem deflagrar uma resposta imunológica, enquanto existem outros agentes estranhos que não causam tanto impacto e possuem baixa resposta imunogênica. Quando ocorre uma falha do reconhecimento pelo sistema imunológico, pode resultar no ataque de componentes que são do próprio organismo, caracterizando uma autoimunidade.

Esse conjunto de células, tecidos e moléculas que compõem o sistema imunológico, atuam de forma coordenada que geram uma resposta imunológica diante de um componente que é reconhecido como estranho. As células que compõem o sistema imunológico são chamadas de leucócitos e possuem origem na medula óssea. Algumas dessas células sofrem o processo de desenvolvimento e maturação ainda na medula e outras podem migrar e a maturação ocorrer em

um outro tecido. Após esse processo, tais células irão se instalar em tecidos, circular na corrente sanguínea ou no sistema linfático. Tanto os eritrócitos, plaquetas e os leucócitos são derivados das células tronco-hematopoiéticas da medula óssea. A partir dessa célula existem duas linhagens possíveis para os leucócitos: linhagem mieloide e linhagem linfoide. Dentro da linhagem mieloide serão originados os macrófagos, granulócitos (neutrófilo, eosinófilo e basófilo), mastócitos e células dendríticas. Já na linhagem linfoide serão originados os linfócitos T, linfócitos B (consideradas antígeno-específicos) e linfócitos NK.

Os linfócitos B são originados na medula óssea e possuem maturação na própria medula óssea, diferentemente dos linfócitos T que, apesar de serem originados na medula óssea, possuem maturação no timo. Dessa forma, pode-se dividir os órgãos linfoides em dois grupos: órgãos linfoides primários – medula óssea e timo – e órgãos linfoides secundários – linfonodo, baço e tecidos linfoides da mucosa. Essa divisão ocorre de forma que os órgãos linfoides primários ou centrais são onde as células se desenvolvem e maturam, enquanto os órgãos linfoides secundários ou periféricos são onde linfócitos virgens maduros aguardam o contato com um antígeno para dar início a resposta imune adaptativa.

Figura 1 - Linhagem mieloide e linfoide.



Fonte: Adaptado de Cruvinel W de M, et al., 2010.

O sistema imunológico é organizado, principalmente, a partir de duas linhas de defesa, são elas: a resposta imune inata e a resposta imune específica. A interação dessas duas linhas de defesas é essencial para o combate a patógenos e elas se complementam garantindo uma efetiva resposta imunológica. Nem sempre será necessária a ativação da resposta imune específica, visto que a própria imunidade inata pode ser suficiente, através de seus mecanismos, para proteger o corpo. Nesse sentido, é importante compreender de que forma ocorre a resposta imune inata, quais são seus componentes e suas características.

IMUNIDADE INATA

A imunidade inata, também conhecida como imunidade natural, é a primeira linha de defesa a entrar em contato com os patógenos. Fazem parte da imunidade inata: barreiras físicas como a pele, cílios e mucosas; barreiras químicas, por exemplo, secreções que contém lisozimas, pH baixo do estômago; células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas, células natural killer (NK), granulócitos; proteínas sanguíneas que fazem parte do sistema complemento e proteínas que funcionam como mediadores inflamatórios; citocinas que são capazes de regular e recrutar diversas células da imunidade.

Esses componentes da imunidade inata atuam a partir de padrões moleculares que estão presentes em vários micro-organismos, porém não são capazes de reconhecer diferenças específicas entre os agentes patogênicos. Além de padrões moleculares relacionados ao patógeno, também é possível identificar lesões celulares causadas por invasores. Independente dos mecanismos de reconhecimento, a resposta inata sempre ocorrerá da mesma magnitude, ainda que tenha sido exposta previamente ao mesmo micro-organismo. Logo, percebe-se que essa resposta não possui uma memória imunológica, diferentemente da resposta imune adquirida.

Quando os micro-organismos conseguem superar as barreiras físicas e químicas, que estão principalmente no contato direto com o ambiente externo, enfrentarão a imunidade inata celular que compreende dois principais mecanismos: inflamação e defesa antiviral. No processo inflamatório, ocorre o recrutamento de células de defesas que irão fagocitar, produzir citocinas e

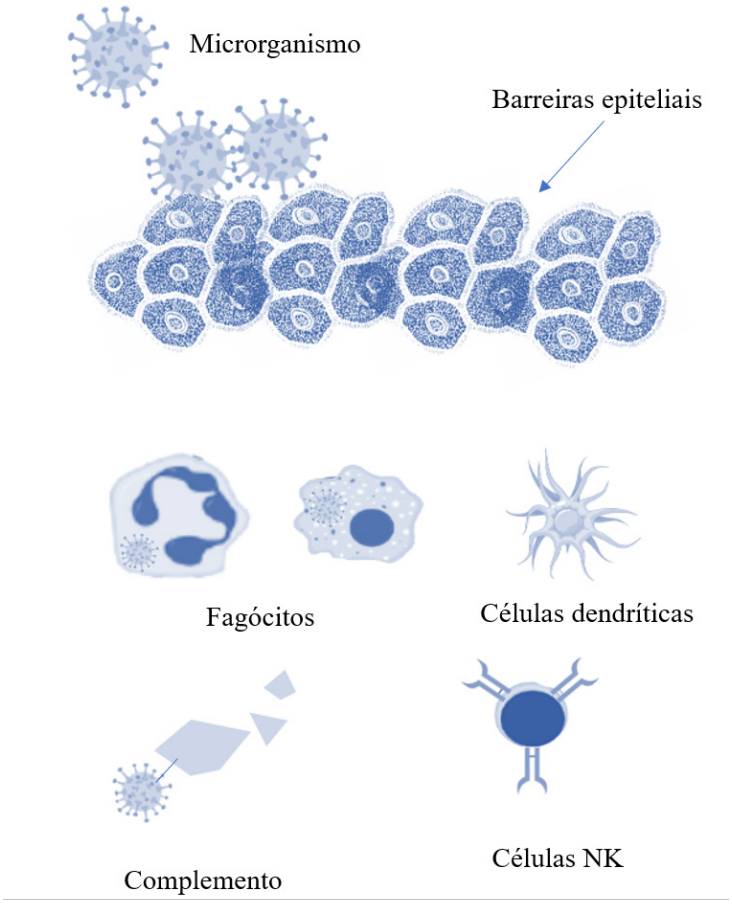
recrutar outros leucócitos e proteínas plasmáticas para o local da infecção. As principais células que fazem parte desse processo são os neutrófilos e os monócitos os quais chegam no tecido específico e passam a ser chamados de macrófagos teciduais. Esses fagócitos irão reconhecer o patógeno através de receptores que irão ativar a célula e induzir a fagocitose do micro-organismo. Após fagocitado, inicia-se a produção de radicais reativos de oxigênio e nitrogênio, além de enzimas lisossômicas que, em conjunto, são capazes de eliminar aquele patógeno. Ainda no processo inflamatório, destaca-se a vasodilatação, a qual contribuirá para o aumento do fluxo sanguíneo naquela região facilitando o aumento do número de leucócitos recrutados. Além disso, a vasodilatação contribui para permeabilidade vascular que permite o processo de migração desses leucócitos do vaso sanguíneo para a zona lesada.

No processo antiviral, destacam-se as células NK, as quais serão as principais responsáveis pelo reconhecimento das células que estão infectadas por vírus, sendo esse processo necessário para a morte da célula infectada. Ademais, as células que são infectadas pelo vírus começam a liberar citocinas, agindo tanto na célula que liberou quanto nas células vizinhas, o que induz o estado antiviral e garante uma resistência à infecção viral.

Além disso, proteínas plasmáticas que estão circulando podem se ligar aos micro-organismos, ativando vias que medeiam a resposta inflamatória e auxiliando no recrutamento de leucócitos. Essas proteínas também podem revestir os patógenos, facilitando o processo de fagocitose e, através do complexo de ataque à membrana, podem lesionar diretamente o invasor. Essas proteínas fazem parte do sistema complemento, que na resposta imune inata ocorre a via alternativa (independente de anticorpos), mas quando há anticorpos circulantes que se ligaram ao antígeno é possível uma integração do sistema imune inato e adquirido através da via clássica a qual depende dessa ligação de anticorpo com o antígeno.

De forma geral, a resposta imune inata é extremamente efetiva contra patógenos, porém vários micro-organismos evoluíram a ponto de conseguir enfrentar essa barreira inicial do organismo, sendo necessário respostas cada vez mais específicas do corpo para conseguir combater o patógeno em questão. Por conseguinte, é crucial entender como a resposta imune adquirida funciona, quais são os componentes e suas características.

Figura 2 – Elementos da imunidade inata.



Fonte: Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, 2019.

IMUNIDADE ADQUIRIDA

A imunidade adquirida, também chamada de imunidade específica ou adaptativa, possui a incrível capacidade de reconhecer moléculas distintas e criar uma memória imunológica diante da exposição dessas moléculas. Dessa forma, a imunidade adquirida é capaz de ser mais efetiva quando já houve um contato prévio daquele componente estranho. Esses componentes, capazes de ativar uma resposta imunológica específica, são chamados de antígenos, que são reconhecidos pelas células – linfócitos - e proteínas da imunidade adquirida - imunoglobulinas. A partir disso é possível dividir dois tipos de resposta imune adaptativa:

- Resposta imune humoral: é mediada por moléculas presentes no sangue e nas secreções das mucosas. Essas moléculas são chamadas de anticorpos e são produzidas a partir da ativação dos linfócitos B.

- Resposta imune celular: é mediada por células chamadas de linfócitos T, possuem uma importância crucial para combater patógenos que se instalaram no interior de outras células e, por isso, os anticorpos circulantes são incapazes de agir.

Quando pensamos na especificidade da resposta imune adquirida, nota-se que o reconhecimento daquele antígeno ocorre através de uma interação dos anticorpos ou receptores dos linfócitos do sistema imune com uma parte da estrutura desse antígeno, a qual denominamos de epítopos. Logo, percebe-se a existência de anticorpos e receptores que distinguem com exatidão diferentes patógenos, caracterizando então a diversidade da resposta imune específica, a qual é representada a partir do repertório dos linfócitos específicos para determinados antígenos naquele organismo.

Existem, no sistema imune adquirido, diversas células T virgens que no momento da exposição a um determinado antígeno levará a uma rápida proliferação daquelas células que possuem especificidade para este antígeno, esse processo chama-se expansão clonal. Essas diversas células que se proliferaram depois que a infecção foi solucionada ainda estarão presentes no organismo como células de memória específicas para aquele antígeno que foi exposto. Dessa forma, quando houver uma exposição ao mesmo componente, já existirá uma memória imunológica e a efetividade da resposta imune específica será maior e mais rápida quando comparado ao primeiro contato.

Além da especificidade da resposta, percebe-se também a capacidade de especialização que já é organizada para diferentes classes de micro-organismos. Essa especialização é nítida quando observamos diferentes classes de anticorpos que possuem mecanismos de combate especializados contra aquele micro-organismo, aumentando ainda mais a proteção. Após o término da exposição do sistema imune ao antígeno em questão, ocorre uma contração, na qual todas aquelas células T especializadas contra esse antígeno sofrem apoptose, visto que os sinais que mantinham a proliferação dessas células foram cessados, por conseguinte, restam apenas as células de memória garantindo uma melhor

proteção se novamente infectado por esse antígeno. Esse processo de diminuição de linfócitos voltando para os níveis normais chama-se homeostasia.

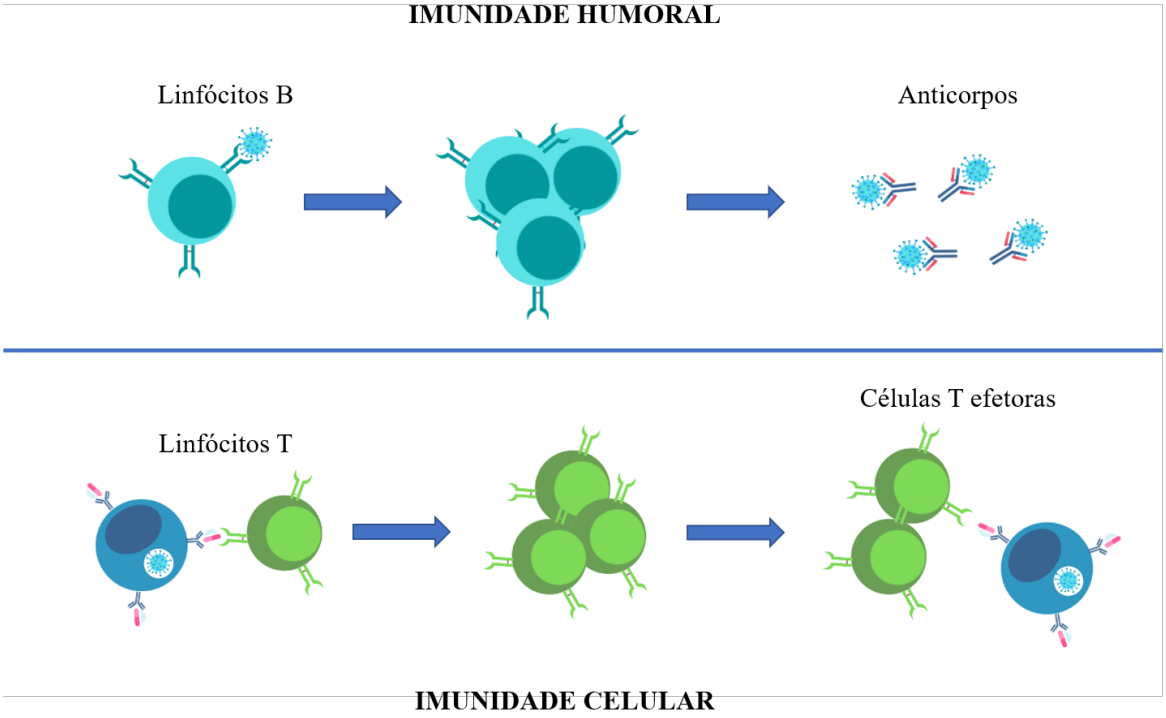
Diante de diversos linfócitos capazes de reconhecer com especificidade diferentes antígenos, é necessário um mecanismo capaz de reconhecer o que faz parte do próprio organismo, visto que algumas estruturas que fazem parte do patógeno também podem estar presentes na constituição de nossas moléculas. Logo, poderia ocorrer um ataque do sistema imunológico contra células próprias provocando uma autoimunidade. Porém, em condições normais existem mecanismos de regulação e de inativação desses linfócitos, caracterizando então uma tolerância quando reconhecemos aquilo que é próprio do organismo.

As células que fazem parte da resposta imune adquirida compreendem os linfócitos B e os linfócitos T. A principal função dos linfócitos B é a produção de anticorpos que irão agir na imunidade humoral. Para que a produção ocorra, é necessário que o linfócito B seja exposto a um antígeno que permitirá a diferenciação para plasmócitos secretores de anticorpos. Já quando pensamos nos linfócitos T, pode-se dividir em populações com diferentes funções, como linfócitos T citotóxicos (CD8+) e linfócito T auxiliares (CD4+). Os linfócitos T citotóxicos são capazes de reconhecer células que estão infectadas e são responsáveis por eliminar essas células evitando focos de proliferação de patógenos intracelulares. Enquanto os linfócitos T auxiliares vão ajudar a célula infectada a combater o patógeno dentro dela através da produção de citocinas. Essas citocinas funcionam como mensageiros, mediadores, reguladores e podem recrutar outras células do sistema imune e também induzir a proliferação e diferenciação de mais linfócitos. Logo, as citocinas são importantes moléculas na integração do sistema imunológico.

As células T auxiliares também são conhecidas como células T helper e, quando estão imaturas (células Th0), podem diferenciar para diferentes subpopulações como, por exemplo, células Th1, células Th2, células Th17 e células Treg (regulatórias). Cada subpopulação irá atuar de forma específica para o combate de determinado antígeno. É importante destacar que, nesse processo de maturação dos linfócitos, ocorre uma integração com componentes da resposta imune inata, visto que células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, serão responsáveis por apresentar esses antígenos para as células T virgens nos órgãos linfoides. Essa exposição irá

permitir a ativação e diferenciação desses linfócitos para células efetoras desempenhando funções específicas. Quando os linfócitos estão em ação é necessário reconhecer o antígeno. Esse reconhecimento acontece através do contato com o complexo de histocompatibilidade (MHC), presentes nas membranas das células, que apresentarão peptídeos derivados de proteínas estranhas. Pode-se dividir em duas classes: MHC classe I e MHC classe II. Os linfócitos T citotóxicos irão atuar quando reconhecem MHC classe I enquanto os linfócitos T auxiliares reconhecerão MHC classe II.

Figura 3 – Imunidade humoral e celular.



Fonte: Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, 2019.

ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T (CD4 E CD8)

Para que ocorra a ativação dos linfócitos é necessário que eles sejam expostos a um antígeno. Diante disso, as células dendríticas possuem uma responsabilidade crucial na integração entre a resposta imune inata e adquirida. Primeiro, as células dendríticas imaturas terão um contato com o patógeno no local da infecção através dos receptores de reconhecimento de padrões. Estes receptores ao se ligarem em estruturas do patógeno permitirá que a célula dendrítica imatura fagocite e degrade intracelularmente o invasor.

Nesse momento, essa célula dendrítica será uma portadora de antígeno capaz de apresentá-lo para outras células do sistema imunológico. Essa célula apresentadora de antígeno migrará até os linfonodos para que possa apresentar via MHC o antígeno para linfócitos T virgens.

Os linfócitos T possuem, em sua membrana, receptores de células T que serão expostos ao antígeno e junto com outras moléculas coestimuladoras da célula dendrítica. Essa interação permite que o linfócito T virgem transforme em linfócitos T ativados. Agora que esses linfócitos estão ativados ocorrerá a proliferação e diferenciação dessas células para que de fato tenha uma função efetora. No caso das células T CD4+, possuem como resposta inicial de sua ativação a produção e secreção da interleucina 2 (IL-2) que atua em outros linfócitos ativados por antígeno promovendo crescimento e proliferação. Posteriormente, uma parte dessa população tornará células T CD4+ efetoras e outra parte em células T CD4+ de memória.

Dependendo do estímulo que a célula T auxiliar receber em sua diferenciação pode ter funções mais direcionadas a determinados tipos de patógenos, porém de forma geral esses linfócitos atuam na produção de citocinas que recrutam leucócitos para o local da infecção, auxiliam leucócitos a eliminarem patógenos que foram fagocitados, induzem a produção de uma determinada classe de anticorpos e estimulam respostas das células B. Já os linfócitos T CD8+ ativados se proliferam e diferenciam-se em células T citotóxicas ou em células T CD8+ de memória. No caso das células T citotóxicas irão atuar eliminando células infectadas com intuito de remover reservatórios da infecção. Assim, os linfócitos T atuam na resposta imune celular.

ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

A ativação dos linfócitos B permite o início da resposta imune humoral. Esses linfócitos possuem receptores de célula B que são capazes de reconhecer alguns antígenos e internalizá-los, por conseguinte, poderá expressar em sua membrana como peptídeo ligado a molécula de MHC classe II. A partir desse momento, as células T auxiliares assumem um papel de integração entre a resposta celular e a resposta humoral, visto que são esses linfócitos T auxiliares que irão ativar os linfócitos B. Para que isso aconteça é necessário que células

T auxiliares sejam previamente ativadas em células T auxiliares efetoras, através de mecanismos que foram discutidos no tópico anterior. Agora que temos uma célula B com peptídeo ligado a molécula de MHC classe II e um linfócito T auxiliar efetor haverá um reconhecimento, promovendo a liberação de sinais ativadores para essa célula B. A partir dessa ativação, os linfócitos B serão induzidos a proliferar e a diferenciar-se em plasmócitos produtores de anticorpos específicos para infecção. Importante destacar que as células T auxiliares só ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno, esse processo recebe o nome de reconhecimento ligado. As células B também podem ser estimuladas diretamente por alguns antígenos timo-independentes, que são capazes de induzir a produção de anticorpos específicos na ausência de células T auxiliares.

A produção de anticorpos específicos, como já mencionado anteriormente, está diretamente relacionado com o estímulo da célula T auxiliar e também de acordo com o antígeno abordado, visto que para cada antígeno pode ser mais eficaz um determinado tipo de classe de imunoglobulina. Além disso, pode haver mudanças na troca de classes de anticorpos produzidos e essa alteração é influenciada também pelas células T auxiliares que irão induzir a produção de outro tipo de anticorpo. Dessa forma, a produção de imunoglobulinas específicas aumenta a capacidade de defesa da resposta humoral do sistema imune.

Nesse momento, percebemos que o sistema imunológico é uma verdadeira rede de comunicação que atua de diferentes formas e especificidades para combater cada tipo de invasor. A integração entre as variadas respostas do organismo – resposta imune inata e adquirida, que ainda pode ser dividida em celular e humoral - é crucial para garantir a defesa do organismo.

FUNÇÕES DOS ANTICORPOS

A imunidade humoral, composta pelos anticorpos secretados pelos linfócitos B, é responsável pela defesa do organismo contra microrganismos extracelulares e suas toxinas. Além disso, a imunidade humoral pode atuar contra microrganismos intracelulares, como os vírus, antes destes infectarem as células ou após serem liberados de células infectadas.

Os cinco tipos diferentes de isótopos dos anticorpos – IgA, IgD, IgE, IgG e IgM – desempenham diferentes funções efetoras, por meio de variação nas formas de ativação do sistema complemento e na apresentação de patógenos aos fagócitos, bem como pelas diferenças nas forças de interação com antígenos e na quantidade de sítios de ligação destes.

Quadro 01 - Características básicas das classes de imunoglobulinas.

Classe	Estrutura	Propriedades
IgA	Dimérica Monomérica	Encontrada em mucosas do trato gastrointestinal, respiratório e urogenital. Previne colonização por patógenos. Presente também na saliva, lágrimas e leite.
IgD	Monomérica	Imunoglobulina de membrana. Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR).
IgE	Monomérica	Envolvida em processos alérgicos e parasitários. Sua interação com basófilos e mastócitos causa liberação de histamina.
IgG	Monomérica	Principal imunoglobulina da imunidade adquirida. Tem capacidade de atravessar a barreira placentária.
IgM	Monomérica Pentamérica	Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR). Forma encontrada no soro, secretada precocemente na resposta imune adquirida.

Fonte: Adaptado de Mesquita Júnior D, et al., 2010.

Mediante ligação às moléculas de superfície microbiana e as suas toxinas, os anticorpos impedem que esses microrganismos interajam com receptores das células-alvo do organismo, o que previne, assim, a infecção. Essa neutralização de antígenos pode ser realizada por qualquer tipo de isótopo, entretanto é mais característica dos tipos IgG e IgA, visto que são as principais classes presentes no sangue e nas mucosas, respectivamente

Outro importante mecanismo de defesa do organismo é a opsonização de microrganismos por anticorpos para fagocitose. Quando anticorpos, principalmente subclasses de IgG, ligam-se a microrganismos, forma-se um complexo antígeno-anticorpo que é reconhecido sobretudo por macrófagos e neutrófilos, por meio da expressão de receptores para as porções Fc dos

anticorpos nos fagócitos. Muitos microrganismos são diretamente reconhecidos e destruídos pelos fagócitos, entretanto, a eficiência desse processo é aumentada pela presença dos anticorpos, sendo este o principal mecanismo de defesa contra bactérias encapsuladas.

Todavia, há casos em que os microrganismos ou suas partículas são grandes para serem ingeridas por um fagócito. Nessas situações, ao invés de uma internalização das partículas por fagocitose, há a externalização das vesículas celulares que contém enzimas lisossomais. Dessa forma, a maioria dos helmintos, que não podem ser ingeridos pelos fagócitos, são revestidos por anticorpos IgE, IgG e IgA, os quais podem se ligar a receptores Fc presentes em mastócitos, basófilos e eosinófilos. A ligação desses receptores aos anticorpos que revestem a superfície de um helminto ativa, por exemplo, eosinófilos, levando a liberação de substâncias tóxicas presentes em seus grânulos diretamente na superfície do parasita.

Os receptores Fc são expressos, ainda, em células NK e outros leucócitos. Assim, quando anticorpos revestem a superfície de uma célula-alvo, as células NK reconhecem e destroem estas, em um processo denominado Citotoxicidade Mediada por Célula Dependente de Anticorpo (ADCC).

Os anticorpos podem atuar também como imunidade passiva pelos anticorpos maternos, por meio da transferência de IgG através da placenta para a circulação fetal e de IgA e IgG por ingestão do leite materno pelo lactente. Esse mecanismo atua como a principal defesa em neonatos, visto que eles são muito vulneráveis a infecções por ausência de exposição prévia aos patógenos do ambiente.

Outro modo pelo qual a imunidade humoral atua é na ativação da via clássica do sistema complemento. Isso acontece quando a proteína C1 do complemento se liga aos domínios Fc expostos quando anticorpos IgM ou IgG estão complexados aos antígenos. Como resultado, há a produção de C3-convertase e, em seguida, C5-convertase, que começa a ativação dos constituintes finais da cascata para formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC), responsável pela ruptura osmótica da célula-alvo.

IMUNIDADE AOS MICRORGANISMOS (FUNGOS, BACTÉRIAS, VÍRUS E PARASITOS)

A defesa contra parasitas é mediada tanto pela imunidade inata quanto pela adaptativa e responde de forma variada a depender do tipo de microrganismo invasor. No que se refere às bactérias, a maneira como elas vivem e se replicam no organismo também determina diferença na atuação do sistema imune.

Visto que bactérias extracelulares se multiplicam fora das células do hospedeiro, seu mecanismo patogênico, inicialmente, se caracteriza por indução de inflamação no local da infecção, ativação de fagócitos e do sistema complemento.

Essas bactérias possuem componentes responsáveis pela ativação do sistema complemento em suas paredes celulares, como o LPS e manose, que ativam a via alternativa e a via das lectinas, respectivamente. Por consequência, há opsonização dos patógenos, o que aumenta a fagocitose, bem como lise bacteriana por atuação do MAC e estímulo à resposta inflamatória por subprodutos do complemento.

Além de reconhecer bactérias opsonizadas pelo complemento, os fagócitos reconhecem bactérias por seus receptores de superfície de componentes bacterianos, o que leva a ativação dos fagócitos, com consequente fagocitose e secreção de citocinas que recrutam e ativam leucócitos, induzindo inflamação local.

Ainda, antígenos proteicos de bactérias extracelulares ativam células T CD4+, as quais secretam citocinas que contribuem para inflamação e fagocitose por ativação de macrófagos, bem como para o desenvolvimento de células Th17.

A imunidade humoral também tem papel importante na proteção contra infecções por bactérias extracelulares, visto que os anticorpos podem atuar por meio da neutralização, opsonização para fagocitose mediada por receptor Fc e ativação da via clássica do sistema complemento.

Bactérias intracelulares, por sua vez, possuem a capacidade de invadir e se replicar dentro de fagócitos, de tal forma que sua eliminação demanda mecanismos que atuem dentro das células. Assim, dado que algumas bactérias intracelulares são resistentes à degradação por fagócitos, as células NK são os principais componentes da defesa inicial contra esses patógenos, sendo

ativadas principalmente pela expressão de ligantes nas células infectadas e pela produção de IL-12 e TNF-alfa por macrófagos e células dendríticas.

As células T respondem aos antígenos proteicos de bactérias fagocitadas que estão associados a moléculas de MHC de classe II, quando TCD4+, e de classe I, quando CD8+. As células T CD4+ se diferenciam em Th1 que, por meio da liberação de IFN-gama, ativam os macrófagos para destruição dos microrganismos fagocitados, enquanto as células CD8+ destroem as células infectadas.

No caso de infecções fúngicas, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas reconhecem os patógenos por meio de TLR e dectinas (receptores do tipo lectina), o que induz a fagocitose. Ainda, a imunidade mediada por células é o principal mecanismo de combate contra aos fungos, principalmente por meio de células Th17, quando fungos extracelulares, e de células Th1, quando intracelulares. Os vírus, por se tratar de microrganismos intracelulares obrigatórios, levam a um mecanismo de combate baseado na destruição de células infectadas. Entretanto, métodos que contenham a entrada do vírus nas células do hospedeiro podem agir na prevenção e disseminação da infecção.

De modo geral, os vírus induzem a produção de interferon tipo I em células infectadas, o qual é responsável pelo bloqueio da replicação viral dentro das células, produzindo a chamada defesa viral. Essa reação, juntamente com a ação das células NK, compõe um importante mecanismo antiviral no início da infecção.

O combate aos vírus que já estão dentro das células também é intensificado por meio dos linfócitos T citotóxicos, que destroem as células infectadas, eliminando o reservatório da infecção. Cabe ressaltar a importância da imunidade humoral também no combate a estes patógenos, quando estes se encontram fora das células, seja antes da infecção inicial ou durante a passagem de uma célula para outra.

De modo geral, a imunidade inata é falha contra helmintos e protozoários e, dessa forma, há uma tendencia à cronificação desse tipo de infecção no organismo humano. Por isso, a imunidade adaptativa possui maior relevância no que diz respeito a defesa contra esses parasitas. Helmintos predispõem a ativação de células Th2, as quais secretam citocinas, como IL-4 e IL-5, responsáveis,

respectivamente, pelo estímulo à produção de IgE e ativação de eosinófilos, este último responsável pela liberação de substâncias tóxicas ao parasita.

IMUNIDADE DAS MUCOSAS

As superfícies mucosas presentes dentro do organismo são barreiras epiteliais que secretam muco, responsáveis pela proteção e limitação a infecções. Estão presentes no trato gastrointestinal, respiratório e urogenital, assim como em glândulas exócrinas associadas a esses sistemas, devido o c ontato com microrganismos principalmente pelas funções fisiológicas de absorção de alimentos, troca gasosa e reprodução.

A IgA é a principal classe de anticorpo que atua nas mucosas. Isso decorre principalmente da capacidade das células B presentes nos tecidos linfoides associados as mucosas produzirem altas quantidades do TGF-β, responsável pela indução da troca de classe para IgA.

O tecido linfoide associado ao intestino (GALT) é formado pela Placa de Peyer, folículos linfoides isolados e apêndice e está presente na parede do próprio intestino, sendo extremamente importante para a indução de resposta imune nesse local. Para estimular esse sistema, células multifrenestradas (M) presentes no epitélio associado ao folículo captam antígenos do lúmen intestinal mediante fagocitose ou endocitose. Esses antígenos são liberados na superfície basal, onde ligam-se as células dendríticas, para ativar as células T, que estimulam a troca de classe para IgA nas células B presentes no tecido.

Entretanto, cabe ressaltar que o intestino é repleto de bactérias não patogênicas que, em um organismo saudável, beneficiam seu hospedeiro de muitas maneiras. Assim, receptores TRL e NLR expressos nas células epiteliais do intestino e nas células dendríticas da lâmina própria limitam as respostas inflamatórias a bactérias comensais, servindo para manutenção da homeostase.

Semelhante à mucosa gastrointestinal, as mucosas das vias aéreas e do sistema geniturinário mantêm uma barreia contra a invasão de diversos microrganismos nesses sistemas. No caso do sistema genitourinário, essa proteção ocorre principalmente pelo epitélio escamoso estratificado, que contém células de Langerhans, células dendríticas e macrófagos.

No sistema respiratório, por sua vez, o tecido epitelial colunar ciliado e o pseudoestratificado reveste a maior parte da mucosa. A inalação do ar expõe esse tecido constantemente a substâncias potencialmente nocivas ao organismo.

Muco, cílios e macrófagos representam a maior parte da defesa mecânica e inata nesse sistema. A imunidade adaptativa atua principalmente por meio da IgA e ativação de células T nos linfonodos peribrônquicos e mediastinais. Além da IgA, a IgG exerce papel importante de defesa, principalmente nas vias aéreas superiores.

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE

Reação de hipersensibilidade refere-se às reações excessivas do sistema imune a antígenos ambientais, à princípio, inofensivos. Esses antígenos, também chamados de alérgenos, após uma exposição prévia, induzem um estado de hipersensibilidade que resulta em reações imunes patológicas ao organismo.

A depender do mecanismo efetor da resposta imunológica, as reações de hipersensibilidade podem ser classificadas em quatro grupos: hipersensibilidade imediata ou tipo I; hipersensibilidade mediada por anticorpos ou tipo II; hipersensibilidade mediada por imunocomplexos ou tipo III; e, hipersensibilidade mediada por células T ou tipo IV.

Por motivos ainda não bem definidos, indivíduos predispostos, quando reexpostos a certos antígenos - como pelos de animais, veneno de inseto, alguns alimentos ou medicamentos, desenvolvem uma reação que leva a alteração vascular e do músculo liso em diversos tecidos e tem início em poucos minutos, sendo, por isso, denominada hipersensibilidade imediata.

A exposição a esses alérgenos leva a intensa ativação de células Th2, as quais secretam IL-4 e IL-3 e estimulam a troca de classes de anticorpos para IgE nas células B. Esses anticorpos se ligam aos receptores IgE de alta afinidade (FcϵRI) nos mastócitos, que se tornam sensibilizados. Após uma nova exposição a esses alérgenos, a interação entre eles e o IgE, leva a ativação dos mastócitos, que liberam seus grânulos carregados de aminas vasoativas e proteases, bem como realizam a síntese e secreção de citocinas e mediadores lipídicos.

As proteases podem gerar dano tecidual, já as aminas e os mediadores lipídicos, principalmente prostaglandina e leucotrienos, atuam no aumento

da permeabilidade vascular e estimulação da contração do músculo liso. As citocinas, por sua vez, induzem inflamação por recrutamento de leucócitos e são responsáveis pela reação de fase tarde, que ocorre horas após a exposição ao alérgeno.

Os efeitos desse tipo de hipersensibilidade podem variar de acordo com o local de ativação dos mastócitos: no trato gastrointestinal, causa secreção de fluidos e aumento da peristalse, o que leva a diarreia e vômitos; nas vias aéreas, aumenta a secreção de muco e causa broncoconstrição, levando a tosse e expectoração; nos vasos sanguíneos, aumenta a permeabilidade vascular e o fluxo, resultando em edema e eritema. Quando a ativação dos mastócitos é disseminada em resposta a distribuição sistêmica do alérgeno, pode ocorrer a forma mais grave de hipersensibilidade do tipo I, a anafilaxia.

Quadro 2 – Hipersensibilidade tipo I.

Hipersensibilidade tipo I	IgE mediada
Reconhecimento imune	Anticorpos IgE
Tempo de resposta	15-30 minutos
Antígeno	Solúvel exógeno Haptenização (drogas)
Mecanismos efetores e mediadores	Ativação de mastócitos e basófilos Acúmulo de neutrófilos, basófilos e eosinófilos Liberação de mediadores vasoativos
Expressão	Contração de musculatura lisa Edema Dermatite
Doenças	Rinite, asma, anafilaxia, urticária alérgica ou não alérgica Dermatite atópica (fase aguda inicial) Reações a drogas

Fonte: Adaptado de Barros MT, Greco O, 2017.

A reação de hipersensibilidade tipo II consiste primariamente na reação de citotoxicidade, na qual anticorpos IgM e IgG atuam contra células ou componentes da matriz extracelular. Esses anticorpos se ligam diretamente

a seus antígenos na matriz extracelular e superfície das células e causam inflamação por recrutamento de leucócitos para o local, opsonização das células para fagocitose e alteração das funções normais da célula, como na sinalização de hormônios e neurotransmissores.

Quadro 3 – Hipersensibilidade tipo II

Hipersensibilidade tipo II	IIa Citolítica	IIb Neutralizante	Iic Estimulatória
Reconhecimento imune	IgG, IgM	IgG	IgG
Tempo de resposta	Minutos a horas	Tardia	Tardia
Antígeno	Superfície celular/ matriz extracelular Haptenização (drogas)	Superfície celular (receptores)	Superfície celular (receptores)
Mecanismos efetores e mediadores	Ativação do sistema complemento por anticorpos Opsonização e fagocitose Citólise ADCC	Neutralização de receptores celulares	Estimulação de receptores celulares
Expressão	Anemia Púrpura Hemorragia	Bloqueio da resposta fisiológica	Estímulo da resposta fisiológica
Doenças	Anemia hemolítica do recém-nascido Anemia hemolítica PTI S. Good pasture Diabetes 1? Reações a drogas	Miastenia (receptor de acetilcolina) Diabete melito (antirreceptor de insulina)	Doença de Graves Urticária Autoimune

Fonte: Adaptado de Barros MT, Greco O, 2017.

Em geral, as doenças que cursam com esse mecanismo são específicas dos tecidos onde estão presentes e não são sistêmicas. Entre elas, tem-se a anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, doença de Graves e febre reumática.

Outra reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos é a tipo III. Contudo, nesta, há o acúmulo de imunocomplexos circulantes, formados

por IgG e antígenos solúveis, que podem se depositar em vasos sanguíneos, articulações, rins ou outros órgãos. No local de deposição, esses complexos são capazes de fixar o complemento e gerar reações inflamatórias com consequente lesão do tecido. Ainda, há acúmulo de plaquetas nos vasos que podem levar à oclusão e ruptura deste.

Quadro 4 – Hipersensibilidade tipo III.

Hipersensibilidade tipo III	IIIa Local	IIIb Sistêmica
Reconhecimento imune	IgG, IgM	IgG, IgM
Tempo de resposta	3-8 horas	3-8 horas
Antígeno	Solúvel	Solúvel Haptenização (drogas)
Mecanismos efetores e mediadores	Imunocomplexos Ativação do complemento Ativação da coagulação (microtrombose) Recrutamento e ativação de polimorfonucleares	
Expressão	Eritema Edema Necrose Pneumonite	Doença do soro (nefrite, artrite, vasculite)
Doenças	Reação de Arthus Alveolites alérgicas extrínsecas	Doenças infecciosas Lúpus sistêmico Glomerulonefrites Vasculites Reações a drogas

Fonte: Adaptado de Barros MT, Greco O, 2017.

Dentro das patologias associadas a esse tipo de reação tipo III, destacam-se a glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico, doença do soro-like e artrite reumatóide. Nelas, os complexos imunes podem ser encontrados no sangue ou nos tecidos no local lesionado.

A hipersensibilidade tipo IV, conhecida também como hipersensibilidade tardia, por ocorrer 1-3 dias após o contato com o antígeno, é aquela mediada por células T, que pode ser causada por autoimunidade ou respostas a antígenos ambientais. Nesse mecanismo, a lesão tecidual ocorre por inflamação tecidual e citotoxicidade e está envolvido no desenvolvimento de muitas patologias autoimunes e infecciosas, como tuberculose e diabetes melito tipo 1.

Quadro 5 – Hipersensibilidade tipo IV.

Hipersensibilidade tipo IV	IVa	IVb	IVc	IVd
Reconhecimento imune-TCR	Linfócitos T CD4+ Th1	Linfócitos T CD4+ Th2	Linfócitos T CD8+	Linfócitos T CD4+ Th17
Tempo de resposta	48-72h	48-72h	48-72h	48-72h
Antígeno	Superfície celular/ matriz extracelular Haptenização (drogas)	Superfície celular/ matriz extracelular Haptenização (drogas)	Superfície celular/ matriz extracelular Haptenização (drogas)	Superfície celular/ matriz extracelular Solúvel Haptenização (drogas)
Mecanismos efetores e mediadores	Células T Macrófagos Células NK Citocinas IFN-gama TNF alfa IL-2 IL-18	Células T Células B Eosinófilos Citocinas IL-3 IL-5 IL-4 IL-13 GM-CSF	Células T CXCL8 GMCL8 Perfurina, Granzimas, Granulisinas, Fas-L	Células T Neutrófilos Queratinócitos Fibroblastos Citocinas IL-17, IL-21, IL-22
Expressão	Eczema Eritema Indução + outras	Eczema Eritema Indução + outras	Eczema Eritema Indução + outras	Eczema Eritema Indução + outras
Doenças	Dermatite de contato Tuberculose Sarcoidose Granuloma de corpo estranho Reações a drogas	Dermatite atópica (fase crônica) Doenças gastrointestinais Parasitoses Reações a drogas	Dermatites de contato Doença celíaca Diabete tipo 1? Reações a drogas	Doença de Crohn Psoríase Asma não alérgica AR Esclerose múltipla PEGA Reações a drogas

Fonte: Adaptado de Barros MT, Greco O, 2017.

Células Th1 reagem aos antígenos apresentados pelas células apresentadores de antígenos por meio da secreção de citocinas, como IFN- γ, principal citocina ativadora de macrófagos. Células Th17, por sua vez, atuam no recrutamento de leucócitos. Por consequência, após algumas horas, ocorre um infiltrado inflamatório no tecido que resulta em dano tecidual local. O segundo

mecanismo de lesão tecidual desse tipo de reação ocorre por destruição direta de células hospedeiras mediadas por linfócitos T citotóxicos.

AUTOIMUNIDADE

A tolerância imunológica é o fenômeno, desempenhado pelos linfócitos, no qual há, após uma exposição prévia, o reconhecimento de determinados antígenos e a não responsividade a esses. Esse mecanismo, quando direcionado aos antígenos próprios, é chamado de autotolerância e é uma propriedade essencial do sistema imune saudável. Nesse sentido, uma falha no mecanismo de autotolerância pode levar a uma resposta imune contra antígenos próprios, ou seja, a autoimunidade.

Existem dois tipos de tolerância imunológica a antígenos próprios: a central, que é induzida quando linfócitos em desenvolvimento encontram os antígenos nos órgãos linfoides primários; e a periférica, que ocorre quando linfócitos maduros encontram os antígenos em órgãos linfoides secundários. Essa tolerância pode ocorrer por meio de alguns mecanismos, entre eles: deleção, na qual há uma indução da morte celular por apoptose; anergia, que é a inativação funcional da célula; e, supressão da função dos linfócitos por outros linfócitos reguladores.

A suscetibilidade genética e os estímulos ambientais são os principais fatores que podem levar a autoimunidade. Existem evidencias de que portadores de alelos específicos do HLA possuem maior risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, diabetes melito tipo 1 e espondilite anquilosante.

Os fatores ambientais, como infecções, podem predispor a autoimunidade tanto pela liberação de coestimuladores e citocinas pelas APC, as quais estimulam linfócitos autorreativos que causam lesão tecidual, quanto por reação cruzada entre antígenos microbianos e autoantígenos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema imunológico é o conjunto de células, tecidos e moléculas que atuam de forma coordenada para gerar uma resposta imunológica contra um

componente reconhecido como estranho. Dessa forma, trata-se da capacidade de defesa que os seres vivos possuem contra agentes patogênicos. Esse sistema é organizado a partir de duas linhas de defesa: a resposte imune inata e a resposta imune específica. A interação desses mecanismos é essencial para o combate a patógenos atuando em sinergia garantindo uma efetiva resposta imunológica.

A imunidade inata é composta por barreiras físicas, químicas, células fagocitárias, granulócitos e proteínas do sistema complemento. Quando os patógenos conseguem ultrapassar as barreiras físicas e químicas, são sujeitos ao ataque da imunidade inata celular, através de mecanismos como inflamação e defesa antiviral. Já a imunidade específica, possui a capacidade de reconhecer moléculas distintas e criar uma memória imunológica a partir da exposição a essas moléculas. Os mecanismos de ação da imunidade específica incluem a resposta imune humoral e a resposta imune celular. A humoral mediada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B, enquanto que a celular é mediada pelos linfócitos T.

A defesa contra microrganismos é imunomediada tanto pela imunidade inata quanto pela adaptativa e responde de forma variada a depender do tipo de invasor e do comportamento dele, por exemplo, invadindo ou não as células. As superfícies mucosas presentes no organismo, por sua vez, são barreiras epiteliais que secretam muco, responsáveis pela proteção e limitação a infecções. Estão presentes no trato gastrointestinal, respiratório e urogenital, assim como em glândulas exócrinas associadas a esses sistemas.

Dentro das reações do sistema imune, também se destacam as reações de hipersensibilidade que se caracterizam pela resposta excessiva aos antígenos ambientais. A reação do tipo I está associada a ativação disseminada dos mastócitos em resposta a distribuição sistêmica do antígeno que pode levar quadros graves como anafilaxia. A reação de hipersensibilidade tipo II, consiste na reação de citotoxicidade, com atuação de anticorpos IgM e IgG contra células ou componentes da matriz extracelular. A reação tipo III associa-se ao acúmulo de imunocomplexos circulantes desencadeando reação inflamatório no local depositado. Já a reação tipo IV, também conhecida como reação tardia, é mediada por células T podendo ocorrer depois de 1-3 dias após contato com o antígeno.

Ademais, quando os linfócitos entram em contato com uma exposição prévia a determinados antígenos e não são responsivos a eles chama-se tolerância imunológico. Esse fenômeno é importante para o reconhecimento do que faz ou não faz parte do organismo. Em casos de falha desse mecanismo e o sistema imunológico começa a atacar antígenos próprios dá-se o nome de autoimunidade.

REFERÊNCIAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.

Barros MT, Greco O. Reações de hipersensibilidade. In: Pastorino AC, Moschione Castro APB, Carneiro-Sampaio M. Alergia e Imunologia para o Pediatra. 3. ed. São Paulo: Manole, 2018.

Cruvinel W de M, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Silva NP da, et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev Bras Reumatol. agosto de 2010;50:434–47.

Forte, WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2015.

Mesquita D Júnior, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Cruvinel WM, Andrade LEC, et al. Sistema Imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Rev Bras Reumatol. 2010;50(5):552-80.

Murphy K. Imunobiologia de Janeway. 8 ed. Porto Alegre: ArtMed; 2014.

Nairm R, Helbert M. Imunology for medical students. Philadelphia: Elsevier; 2004.

Parham O. O Sistema Imune. 3 ed. Porto Alegre: ArtMed; 2011.

Pastorino AC, Castro APBM. Alergia e Imunologia para o pediatra. Schvartsman BGS, Mauf J, Taufi P, Carneiro-Sampaio M. editors. 3. ed. São Paulo: Manole; 2018.

Playfair JHL, Chain BM. Immunology at a Glance. 8th edition. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2006.

Sompayrac L. How the immune system works. 3rd ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2008.

CAPÍTULO
2

RINITES

Alessa Moísa Barros Costa
Caroline Magalhães Tenório Rocha Sobrinho
Leonardo dos Santos Oliveira
Maria Eduarda Wanderley Nobre
Maria Fernanda Rodrigues Gomes
Matheus Vinicius de Mesquita Soares
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A rinite constitui um grupo heterogêneo de distúrbios nasais caracterizados clinicamente por prurido nasal intenso, espirros em salva, obstrução nasal, rinorreia e hiposmia, desencadeados pelo processo inflamatório da mucosa. Pode ser desencadeada por fatores alérgicos e não alérgicos, infecciosos, hormonais e ocupacionais, dentre outros. Sua forma mais comum é a rinite alérgica. Pode durar por cerca de dois ou mais dias consecutivos e por mais de uma hora na maior parte dos dias.

Apesar de muito prevalente, a presença da rinite alérgica é pouco percebida pelos pacientes acometidos. Da mesma maneira, também é subestimado pela população e comunidade médica em geral, o impacto da rinite alérgica não tratada na qualidade de vida dos pacientes e a sua associação com comorbidades relevantes como asma, sinusite crônica, otite e a síndrome da respiração oral (SRO).

Estudos apontam que 70% dos asmáticos podem apresentar sintomas de rinite alérgica, enquanto 30% a 50% dos pacientes com rinite desenvolvem os sintomas da asma. Devido a esta estreita relação, a rinite alérgica e a asma

alérgica são consideradas uma doença única e o termo vias aéreas unidas tem sido empregado.

O impacto da asma, rinite alérgica e respiração oral afetam diretamente a qualidade de vida do indivíduo não só pela alteração respiratória, mas, também pelos prejuízos comportamentais, funcionais e físicos que ocasionam. O controle dessas morbidades é um tema usual na literatura.

É recomendado é que o paciente trate a rinite para ampliar a resposta do tratamento da asma alérgica.

A interação entre rinite alérgica e respiração oral já está bem estabelecida, promovendo malformações craniofaciais características da SRO durante o desenvolvimento da criança.

O respirador oral é um indivíduo que possui uma capacidade respiratória nasal restrita, que o leva a respirar pela boca na maior parte do tempo. Trata-se de uma síndrome, pois apresenta vários sintomas como alterações orofaciais, posturais, oclusais e distúrbios de comportamento. A rinite alérgica é um dos fatores etiológicos mais prevalentes para a SRO. O tratamento envolve abordagem de equipe multidisciplinar como dentistas, fonoaudiólogos, otorrinolaringologistas e alergistas.

EPIDEMIOLOGIA

A rinite é considerada um grande problema de saúde pública e tem grande importância clínica, visto que interfere na qualidade de vida dos pacientes e cerca de 30% da população mundial é afetada por sua forma crônica. Dentre os tipos da doença, estima-se que a rinite alérgica possua uma proporção de 3:1, estando na quinta posição dos problemas crônicos de saúde e consistindo na maior patologia crônica pediátrica.

No Brasil, os estudos da prevalência de rinite alérgica foram limitados a crianças e adolescentes, através do protocolo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), iniciado em 1996. Os resultados obtidos mostraram uma prevalência de sintomas nasais sem a presença de resfriado (rinite atual) de 26,6% entre crianças de 6 a 7 anos e 34,2% entre adolescentes de 13 a 14 anos, enquanto a rinoconjuntivite (rinite alérgica) obteve prevalência de 12,8% e 18,0%, respectivamente.

Nos Estados Unidos, a rinite alérgica atinge cerca de 60 milhões de pessoas, dos quais aproximadamente 80% desenvolveram sintomas antes da vigésima década de vida. A rinite não alérgica, por sua vez, atinge cerca de 22 milhões, sendo mais comum em mulheres acima de 40 anos. Quanto ao sexo, a rinite alérgica na infância possui uma maior incidência entre o sexo masculino, mas na fase adulta o sexo feminino é afetado com uma maior frequência. Vale ressaltar que a separação entre as formas de rinite pode não trazer um número muito preciso, uma vez que uma parcela significativa dos indivíduos pode apresentar sintomas de ambas, a chamada rinite mista.

CLASSIFICAÇÃO

Segundo a Academia Europeia de Alergia e Imunologia, a classificação das rinites crônicas é feita com base no principal agente etiológico. Pode ser subdividida em:

- Rinites infecciosas: agudas e autolimitadas, causadas por vírus ou, menos comumente, bactérias;
- Rinite alérgica: desencadeada por inalação de alérgeno em indivíduos previamente sensibilizados;
- Rinite não alérgica não infecciosa: presente em pacientes sem sinais de infecção e sem sinais de inflamação alérgica. A exemplo, tem-se a rinite induzida por drogas, rinite do idoso, rinite hormonal, rinite da gestação, rinite ocupacional não alérgica, rinite gustativa e rinite idiopática;
- Rinite mista: comum em pacientes de rinite crônica, com mais de um agente etiológico, conhecido ou não.

A rinite alérgica pode, ainda, ser classificada em quatro grupos, de acordo com sua intensidade e duração, segundo o painel de discussão *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* e a Organização Mundial de Saúde. São eles: rinite intermitente leve, rinite persistente leve, rinite intermitente moderada a grave e rinite persistente moderada a grave. A rinite é intermitente quando a sintomatologia dura menos que quatro dias por semana ou menos que quatro semanas; persistente quando dura a partir de quatro dias por semana ou a partir de quatro semanas. Quanto à intensidade, é leve na ausência de distúrbio do

sono, de prejuízo nas atividades diárias, lazer, esportes, escola ou trabalho e de sintomas insuportáveis. Quando um ou mais desses sintomas estão presentes é classificada em rinite alérgica moderada a grave.

FISIOPATOLOGIA

A fim de melhor entendimento acerca da fisiopatologia da rinite, pode-se dividi-la em rinite alérgica e rinite não alérgica. Esta última, ainda, é subdividida em outras classificações a depender do que a predispõe.

RINITE ALÉRGICA

O mecanismo da rinite alérgica envolve o contato com alérgenos específicos, os quais basicamente promovem a produção de imunoglobulina E (IgE) e, por conseguinte, uma resposta inflamatória, devido à ativação dos mastócitos e liberação de histamina, citocinas e leucotrienos, conhecidos mediadores inflamatórios.

Dentre os alérgenos conhecidos por causarem essa resposta inflamatória mediada por IgE e eosinofílica em indivíduos previamente sensibilizados estão pólens, ácaros, pelos, saliva e urina de animais, mofo, partículas fecais e resíduos de baratas.

A sensibilização tem como local de início a mucosa nasal, onde os alérgenos digeridos por enzimas locais, como as lisozimas, liberam proteínas alergênicas, as quais são fagocitadas por células apresentadoras de antígenos. Após processamento dos antígenos, estes são apresentados às células T CD4+ nos linfonodos locais, que quando estimuladas proliferam-se pela via de T helper do tipo 2 (Th2). As células Th2 são responsáveis pela liberação, dentre outras, de citocinas como as interleucinas 3, 4, 5 e 13, que induzem a produção sistêmica e local de IgE pela ativação de linfócitos B. Na fase final da sensibilização, estes anticorpos se ligam aos receptores de alta afinidade FcεRI presentes em mastócitos e basófilos, cujo complexo formado (IgE-FcεRI) facilita a degranulação dos mastócitos e basófilos em exposições posteriores.

Na degranulação estão presentes mediadores da resposta alérgica que interagem com a vasculatura, nervos sensoriais e glândulas nasais, como a histamina, responsável pelo prurido, espirros e rinorreia, bem como

prostaglandinas e leucotrienos, que por sua vez estão mais relacionados com a congestão nasal, a qual predomina na fase tardia e, quando intensa, pode causar hiposmia ou anosmia, bem como hipogeusia. Ainda na sintomatologia aguda, é possível observar sinais de inflamação, como aumento da permeabilidade vascular, formação de exsudato e uma infiltração inflamatória eosinofílica, que também apresenta neutrófilos e basófilos, induzidos pelas interleucinas liberadas pelas células Th2.

Os sintomas agudos diminuem após alguns minutos, porém podem permanecer em um nível mais brando por horas após exposição a alérgenos em grande quantidade, o que se denomina reação de fase tardia. Um outro fenômeno que pode acontecer é a indução de uma hiperresponsividade nasal, em que há resposta exacerbada de mastócitos ou basófilos acumulados na mucosa nasal a estímulos não alergênicos, como a histamina, o que poderia explicar a hipersensibilidade a substâncias irritantes e mudanças ambientais que ocorrem em alguns pacientes com exposições recorrentes.

RINITE NÃO-ALÉRGICA

Os mecanismos das rinites não-alérgicas e seus subgrupos são variados e não estão totalmente claros. Seus subgrupos clinicamente relevantes na prática podem ser divididos em inflamatórias, como a rinite infecciosa e a rinite eosinofílica não alérgica, e não inflamatórias como a rinite induzida por drogas, rinite hormonal, rinite do idoso, rinite por irritantes/ocupacional, rinite gustativa, rinite emocional e rinite idiopática.

Quadro 1: Etiopatogenia da rinite não alérgica.

Subgrupos	Etiologia/Mecanismos
Rinite infecciosa	Quando aguda, a inflamação é normalmente causada por vírus como rinovírus, coronavírus, vírus da influenza; menos comumente por bactérias.
Rinite eosinofílica não alérgica	Causa não-definida. Irritantes não específicos nas mucosas nasais, com eosinofilia nasal, testes cutâneos negativos e níveis séricos normais de IgE associados.
Rinite induzida por drogas	Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais; uso prolongado de anticongestionantes nasais (rinite medicamentosa)

Subgrupos	Etiologia/Mecanismos
Rinite hormonal	Alterações hormonais durante a puberdade, ciclo menstrual, gestação e menopausa; alterações endócrinas específicas como hipotireoidismo e acromegalia. Congestão vascular nasal por estrógenos e expressão aumentada de receptores H1 para histamina no epitélio e endotélio nasais por β-estradiol e progesterona.
Rinite do idoso	Desregulação neurogênica em idosos > 65 anos.
Rinite por irritantes/ ocupacional	Mecanismos reflexos ou vasodilatação intensa com transudação devido à atuação direta de irritantes como produtos químicos e gases, fármacos, ar muito frio ou seco, partículas de óleo diesel e exposição à luz em excesso nas terminações nervosas da mucosa nasal. Quando no ambiente de trabalho, chama-se rinite ocupacional.
Rinite gustativa	Reflexo gustativo associado ao sistema nervoso parassimpático, após ingestão de alimentos quentes, apimentados ou condimentados.
Rinite emocional	Estimulação parassimpática em situações de estresse como sobrecarga psíquica, emocional, intelectual e física em indivíduos suscetíveis.
Rinite idiopática	Hiperreatividade nasal sem etiologia conhecida, associada ao aumento de substância P relacionada a neurônios nociceptivos.

Fonte: Adaptado de Sakano E, et al., 2018; Hellings PW, et al., 2017.

FATORES DE RISCO

Dentre os fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento da rinite alérgica no decorrer da vida estão o sexo feminino, o tabagismo materno e a exposição à poluição atmosférica particulada. Vale ressaltar que, geralmente, indivíduos atópicos estão mais predispostos, frequentemente ocorrendo associada a outras comorbidades como alergia alimentar, asma, dermatite atópica e urticária.

A exposição aos diversos fatores de risco podem ser intradomiciliares e/ou extradomiciliares, tendo substâncias presentes em diversos ambientes associação direta com a instalação ou agravamento da rinite.

Dentro do ambiente domiciliar, diversos alérgenos podem estar associados, tais como ácaros da poeira, pelos de animais domésticos, proteínas alergênicas de baratas e esporos de mofo. Quanto ao tabagismo materno, fetos expostos ao

tabaco durante a gestação e o tabagismo passivo são fatores relevantes para a instalação do problema ou agravamento do quadro clínico. Torna-se crucial, também, observar o ambiente extradomiciliar, pois pólens distribuídos pelo ar e a presença de poluentes ambientais como o monóxido de carbono e o dióxido de enxofre podem desencadear uma série de agravos na saúde de indivíduos já sensibilizados.

Em consequência disso, a investigação simultânea dos riscos presentes na vida do paciente é fundamental para melhor controle e tratamento.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de rinite é dado, de maneira geral, a partir da avaliação clínica do indivíduo, com uma história detalhada, em que são investigados um ou mais sintomas nasais característicos dela, como congestão, rinorreia, espirros e coceira. Além disso, o exame físico da cavidade nasal, atentando-se à aparência e à coloração do septo e das conchas inferiores, auxilia no diagnóstico. Por fim, existem os exames complementares, sendo os de Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (sTC) e os de Dosagem sérica de IgE os mais utilizados, que diferenciam, primordialmente, as rinites de origem alérgica das não alérgicas.

Em relação aos exames complementares, seus fins principais são de exclusão e determinação do tipo de rinite, além da descoberta do alérgeno causador. Nos casos de rinite intermitente leve, em casos com quadro clínico característico e boa resposta ao tratamento, não se faz necessário tais exames. Porém, nos casos de rinite alérgica moderada/grave ou sem resposta ao tratamento, sua realização é necessária.

O diagnóstico correto é extremamente importante para descoberta da origem e do agente causador dos problemas, para que se iniciem as condutas preventivas, bem como tratamento farmacológico para o tipo de rinite em questão.

O diagnóstico da rinite alérgica, assim como da não alérgica, é primordialmente clínico, sendo dado pela anamnese e por uma boa avaliação, em busca dos sinais e sintomas cardinais, como: espirros em salva, prurido nasal intenso, coriza clara e abundante e obstrução nasal. Vale ressaltar ainda que,

sintomas oculares, também são frequentes e, algumas vezes, predominantes. Além disso, antecedentes familiares e pessoais de atopias são bastante relevantes.

As características clínicas ajudam ainda a definir a cronologia, que varia de acordo com a duração das crises: aguda (menos de 4 semanas) ou crônica (pelo menos 3 meses consecutivos).

EXAME FÍSICO

O exame de avaliação da cavidade nasal, realizado através da rinoscopia anterior com espéculo nasal e luz frontal, também é de fundamental importância, visto que oferece uma visão adequada das narinas e percebe-se diferenças quanto a coloração, presença e consistência de secreção e edema da mucosa, a depender do tipo de rinite em questão. Caso seja necessário um exame mais aprofundado, realiza-se uma endoscopia nasal diagnóstica que, além de abranger além da cavidade nasal, também permite a coleta de material para exames bacteriológicos ou citopatológicos.

Pode-se ainda encontrar características faciais típicas de pacientes com rinite alérgica, como: olheiras, dupla linha de Dennie-Morgan e prega nasal horizontal.

EXAMES COMPLEMENTARES

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI): são os recursos mais utilizados para investigação de atopias e para o diagnóstico da alergia respiratória, por serem um teste de técnica simples, porém com alta sensibilidade, especificidade e baixo custo, quando comparado aos testes in vitro para determinação de igE. Ele indica se há ou não sensibilização do indivíduo, de acordo com a história clínica, a determinado aeroalérgeno, por meio da reatividade cutânea, evidenciando presença ou não de reação alérgica mediada por IgE. Ele também se mostra útil para diferenciação dos casos de origem não alérgica.

Dosagem de IgE sérica total e específica: a realização de dosagens de IgE e eosinofilia no sangue periférico e na secreção nasal em busca de atopia, visto que há maior probabilidade de presença de IgE específicas nesses pacientes em comparação com os não alérgicos. Porém, tal teste tem pouca sensibilidade e especificidade, uma vez que essa elevação pode ser notada

em outros processos não alérgicos, como helmintoses. Assim, seu uso é mais indicado para complementar os resultados dos testes cutâneos ou na ausência de alternativas.

Citologia Nasal: faz análise das células da mucosa nasal e tem como principal objetivo diagnóstico a diferenciação das rinites eosinofílicas das não eosinofílicas, a depender da quantidade de eosinófilos presente na secreção nasal (superior a 10%).

Exame bacteriológico e bacterioscópico: é solicitado para pesquisa de agente etiológico local, normalmente para o diagnóstico de rinites infecciosas, com intuito de guiar a prescrição do antimicrobiano.

Existem ainda exames menos específicos e pouco usados na clínica, utilizados para fins de diferenciação dos tipos de rinite quando os métodos convencionais não são suficientes. Por fim, os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética, fornecem uma visão mais detalhada dos seios paranasais, sendo mais específicos para avaliação da presença de agentes infecciosos na região.

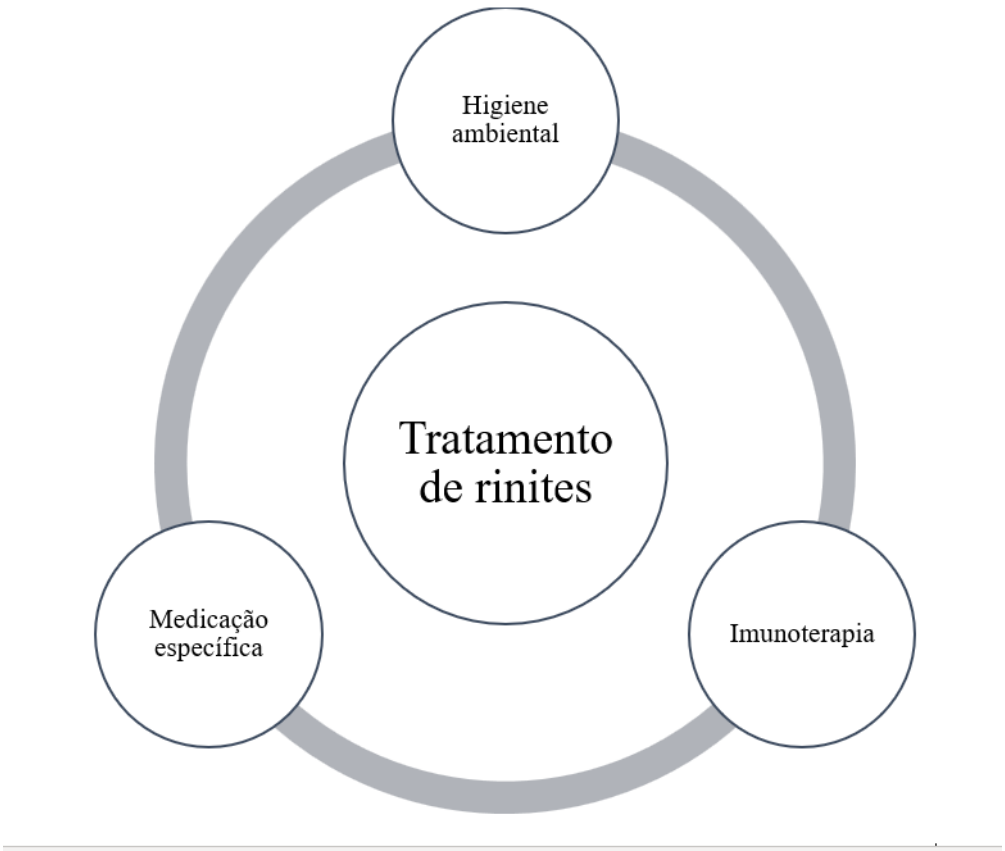
TRATAMENTO

O tratamento direcionado para a rinite está intimamente ligado à sua causa, sendo, em sua maioria, rinites alérgicas. Nesse viés, verifica-se a importância da avaliação de diversos fatores que podem influir para o seu desenvolvimento, aplicando um tratamento multifacetado. No caso da rinite alérgica, que tem como fator desencadeante alérgenos presentes no ambiente, a instrução sobre a importância da higiene ambiental para reduzir a exposição e prevenir de agravantes é uma parte crucial do tratamento, construindo no paciente uma visão sobre sua patologia, detendo-o de conhecimento. Junto a isso, a prescrição de medicações específicas e da imunoterapia formam uma interconexão no tratamento, necessitando da adesão conjunta para resultados melhores. A importância da continuidade do tratamento tem que ser ressaltada, visto que seus benefícios surgem de maneira gradual, de 3 a 6 meses.

Por fim, no tratamento para rinite, é necessário que seja levado em consideração tanto a fisiopatologia da doença quanto a individualidade do tratamento para cada paciente, respeitando as limitações deste, no que tange ao

tipo de instrução passada e sua capacidade de adesão. Tendo isso esclarecido, as principais formas de tratamento estudadas foram as seguintes: (1) Anti-histamínicos; (2) Corticoides; (3) Descongestionantes; (4) Anticorpos Anti-IgE; (5) Imunoterapia.

Figura 1: Pilares do tratamento de rinites.



Fonte: Autores, 2023.

ANTI-HISTAMÍNICOS

A estrutura dos anti-histamínicos clássicos é similar à da histamina, assim vão funcionar como agonistas inversos do receptor de histamina H1. Agem com mais frequência e eficácia para o tratamento de rinite alérgica, atuando nos sintomas agudos - reduz o prurido nos olhos e nariz, os espirros e a rinorreia - à longo prazo, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Pela capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica devido sua lipofilicidade, vão atuar a nível de sistema nervoso central, assim, podem

provocar significativo grau de sedação (sonolência, fadiga, diminuição no desempenho e alterações do apetite) em alguns indivíduos.

Por isso, vêm sendo desenvolvidos outros anti-histamínicos, os de "segunda geração", "não clássicos" ou "não sedantes". Como o anti-histamínico antagonista H1 não sedante, que atravessa a BHE praticamente de forma insignificante. Outro tipo são os anti-histamínicos produzidos a partir de metabólitos, como fexofenadina e desloratadina, que atuam como anti-H1 e, provavelmente, anti-inflamatórios.

Quadro 2 – Principais anti-histamínicos.

Medicamento	Dose crianças (dia)	Dose adultos (dia)	Metabolismo hepático
Cipro-heptadina	0,125 mg/kg/dia	1 comprimido ou 20ml de 2 a 4	Sim
Clorfeniramina	0,15mg/kg/dia	2-8 mg/dia por 3 dias	Sim
Clemastina	0,5ml/kg/dia	2 mg/dia	Sim
Difenidramina doxepina	5mg/kg por 3 a 4x/dia	10-100mg	Sim
Hidroxizina	1-2mg/kg/dia	10-200mg	Sim
Acrivastina	Indisponível	Indisponível	<50%
Cetotifeno	0,05 mg/kg/dia	1-2mg	Sim (?)
Cetirizina	2-6 anos: 2,5 mg, 2x/dia 6-12 anos: 5mg, 2x/dia	10mg	<40%
Loratidina/	2-6 anos: 2,5mg, 2x/dia	10 mg	Sim
Decarboetoxilo-ratadina	6-12 anos: 5 mg, 1x/dia		
Ebastina/	2-6 anos: 2,5mg	10 mg	Sim
Caresbastina	6-12 anos: 5mg, 1x/dia 6 meses–2 anos: 2,5 ml		
Fexofenadina	2-11 anos: 5ml (30mg), 2x/dia >12 anos: 60 mg, 2x/dia	180 mg	Sim
Mizolastina	Indisponível	10 mg	Sim

Medicamento	Dose crianças (dia)	Dose adultos (dia)	Metabolismo hepático
Levocetirizina	>6 anos (5mg/dia) 6 meses- 1 ano: 1mg/dia	5 mg	<15%
Desloratadina	1-6 anos: 1,25mg/dia 6-12 anos: 2,5 mg/dia	5 mg	Sim
Rupatadina	Não há	10 mg	Sim

Fonte: Adaptado de Kawauchi H, et al., 2019.

CORTICOIDES

Os corticoides podem ser administrados por via oral, parenteral ou tópica (intranasal). São considerados potentes na abordagem das rinites por agirem nas células envolvidas na inflamação. Os corticoides intranasais são protagonistas, isso por sua eficácia no tratamento de rinites alérgicas e não-alérgicas, atuando de modo sintomático, anti-inflamatório e reduzindo a obstrução nasal.

Deve-se ter cuidado na administração do corticoide tópico na mucosa nasal, sendo aconselhável utilizar uma solução aquosa, a fim de evitar o ressecamento da mucosa, formação de crosta e sensação de queimadura que pode acontecer.

Em relação ao uso oral ou parenteral, são indicados apenas para casos graves e por tempo limitado, pois mesmo que possua a vantagem de maior espectro de nível terapêutico nas partes do nariz e dos seios paranasais, pode apresentar efeitos colaterais graves, como a supressão do córtex da adrenal. É importante salientar que o uso de corticoide de ação prolongada não é recomendado para crianças e idosos devido a possibilidade de efeitos adversos sistêmicos. Além disso, é também contraindicado em outras situações, como em gestantes, diabéticos, hipertensos graves e portadores de infecção crônica, úlceras gástricas e osteoporose em estado avançado.

Quadro 3 – Corticoides e dosagens de administração.

Medicamento	Dose máxima/ criança mcg/dia	Dose/adulto mcg/dia	Dose máxima para rinite e para pólipos mcg/dia
Furoato de fluticasona	52,5	105	210
Propionato de fluticasona	100	200	400
Furoato de mometasona	100	200	400
Dipropianato de beclometasona	100	200	400
Ciclesonida	100	200	400
Budesonida	100	200	400
Acetonido de triamcinolona	110	220	220

Fonte: Adaptado de Kawauchi H, et al., 2019.

CROMOGLICATO DISSÓDICO

É um estabilizador de mastócitos, atua inibindo a degranulação e consequente liberação de mediadores inflamatórios. Este tratamento não é muito utilizado, pois possui eficácia modesta, além disso, um outro fator limitante é a necessidade de administração 4 vezes ao dia.

No entanto, alguns estudos destacam que ele é uma alternativa viável para os casos em que se deseja retirar os esteróides, mas ainda não tem segurança de encerrar o tratamento, ou seja, um paciente que respondeu aos corticoides, mas vem usando a medicação há muito tempo e necessita de uma outra opção.

DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes nasais fazem parte da classe dos estimulantes adrenérgicos, tendo como ação primordial uma vasoconstrição que acarreta um alívio no bloqueio nasal existente na rinite alérgica.

Ademais, eles possuem duas classes: oral e tópico nasal. No grupo dos descongestionantes orais (DO), que são disponibilizados no país apenas em combinação com anti-H1, a pseudoefedrina classifica-se como o mais utilizado

no Brasil, embora seu uso possua algumas restrições pois, por pertencer a família das anfetaminas, ela pode acarretar efeitos psicotrópicos e tóxicos. Além dela, a fenilefrina tem sido utilizada no tratamento da HA.

Somado a isso, os descongestionantes tópicos nasais são divididos em três grandes grupos – aminas aromáticas, aminas alifáticas e derivados imidazólicos – e devem ser prescritos por no máximo 7 dias, visto que apresentam a possibilidade do efeito rebote. Dentre os seus efeitos adversos estão complicações no sistema cardiovascular, no sistema nervoso central e incidência de retenção urinária, sendo contraindicados para crianças menores de seis anos de idade e idosos.

O uso conjunto do DO com anti-histamínicos tende a um melhor resultado do que quando aplicados isoladamente. Entretanto, quando a associação é feita com um anti-H1 de primeira geração, o paciente tem maior propensão para apresentar efeitos colaterais como cefaleia, insônia e boca seca acentuados. Dessa forma, atualmente, não é recomendado o uso de descongestionante tópico.

ANTICORPOS ANTI-IGE

O anticorpo IgE tem papel chave na fisiopatologia de doenças alérgicas, com isso diversos estudos estão sendo feitos para utilizar anticorpos anti-IgE como tratamento para rinite alérgica e rinite alérgica concomitante com asma, apresentando resultados que comprovam a correlação entre baixos níveis de IgE circulante livre no paciente com a redução de sintomas nasais e oculares.

Além disso, pesquisas recentes indicam resultados postivos na junção do omalizumabe, que é uma imunoterapia inespecífica Anti-IgE, com a Imunoterapia alérgeno específica (IT), visto que há uma redução nas reações sistêmicas presentes na ITE e um aumento na sua eficácia, quando comparada com seu uso isolado. Melhoria da qualidade de vida, dos sintomas nasais e do olfato foram alguns benefícios observados nos pacientes inseridos nos dois tratamentos, Anti-IgE e ITE, simultaneamente.

É importante frisar que a atuação dessa abordagem é anterior ao aparecimento dos sintomas, ou seja, ação protetora prévia ao processo de inflamação e ação direta contra o alvo do processo alérgico.

IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

A IT é o único tratamento capaz de modificar a evolução natural da doença alérgica além de promover benefícios perenes após a descontinuação atuando na prevenção do desenvolvimento de asma e de novas sensibilizações. Essa imunoterapia pode ser administrada por via subcutânea ou sublingual. As principais limitações da via subcutânea consistem nas aplicações injetáveis semanais, na longa duração do tratamento e no risco de eventos adversos.

Ademais esse tratamento é recomendado tanto para adultos quanto crianças que apresentam rinite alérgica intermitente moderada/grave e em todas as formas persistentes. A indicação, por sua vez, deve estar fundamentada na comprovação da sensibilização alérgeno específica através de métodos *in vivo* ou *in vitro*, na relevância do alérgeno no desencadeamento dos sintomas, na impossibilidade de evitar a exposição aos alérgenos e na disponibilidade de extrato alergênico padronizado e comprovadamente eficaz. Quando esse tratamento possui uma má resposta, pode estar relacionada a diversos motivos como, por exemplo, novas sensibilizações alergênicas, exposição mantida a desencadeantes não alergênicos, não inclusão de alérgenos relevantes e pode ser devido a doses e/ou padronização inadequada.

Apesar do aumento do uso da via sublingual, a via subcutânea ainda é o método predominante de administração. O esquema convencional da via subcutânea consiste na aplicação de extratos alergênicos não modificados em doses e concentrações progressivas por aplicações semanais. Essa primeira fase é denominada fase de indução e deve ser seguida por doses de manutenção a cada 4 a 8 semanas. Na via sublingual o período de indução é mais curto e pode ser dispensado. A duração do tratamento da ITE é de 3 a 5 anos.

Durante o tratamento deve-se atentar para seleção de alérgenos, visto que a utilização de alérgenos relevantes é o principal fator para garantir eficácia da IT. A seleção deve ser baseada na combinação da história clínica e resultados dos testes cutâneos ou *in vitro*. Ademais, no intuito de excluir alérgenos com reatividade cruzada pode-se utilizar de métodos de diagnóstico resolvido por componente.

As contraindicações à ITE podem ser absolutas ou relativas. Nos casos de contraindicação relativa pode ser justificada quando os benefícios esperados para o paciente sejam superiores aos riscos.

As reações adversas da IT via subcutânea podem ser tanto locais quanto sistêmicas. O risco de reação sistêmicas graves com a administração adequada por essa via é muito baixo, porém pode ocorrer reações fatais. Uma das vantagens da via sublingual é justamente a maior segurança quando comparada a via subcutânea. Entre outros eventos adversos da ITE incluem sintomas gastrintestinais, rinoconjuntivite, urticária ou até mesmo a combinação destes sintomas.

Quadro 4 – Contraindicações absolutas e relativas para ITE com aeroalérgenos.

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Asma não controlada	Asma parcialmente controlada
Doença autoimune ativa	Doença autoimune em remissão
Neoplasia maligna	Uso de beta-bloqueadores
Gravidez (início ITE)	Doenças cardiovasculares
Crianças < 2 anos	Crianças entre 2 e 5 anos
AIDS	Infecção pelo HIV (classificação A e B; CD4>200 células/mm³).
	Doenças psiquiátricas
	Infecções crônicas
	Imunodeficiências
	Uso de imunossupressores

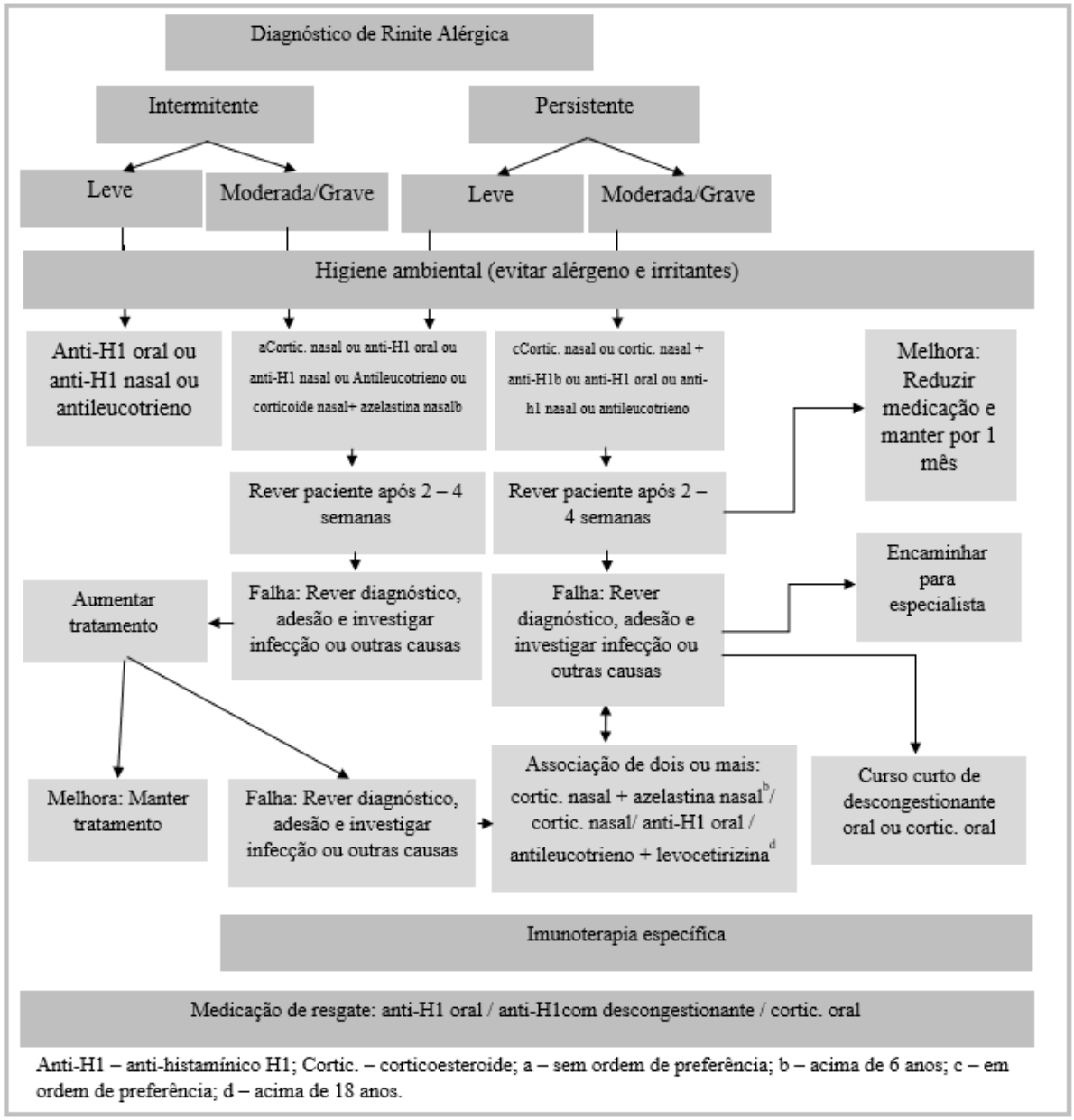
Fonte: Adaptado de Sakano E, et al., 2018.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Por fim, o tratamento não farmacológico aparece como uma ferramenta a mais para diminuição e controle dos sintomas das rinites de origem alérgica, em que vários fatores são levados em consideração, porém, de forma individualizada para cada paciente. Esse tratamento consiste em diminuir ao máximo o contato do paciente com o alérgeno causador, a partir de medidas simples de controle ambiental. Dentre essas medidas, as principais são:

- Evitar tapetes, carpetes, cortinas e almofadas. Dar preferência a pisos laváveis (cerâmica, vinil e madeira) e cortinas do tipo persianas ou de material que possa ser limpo com pano úmido;
- Fazer uso de aspirador de pó com filtros especiais, preferencialmente, para limpeza doméstica, evitando o uso de vassouras ou espanadores, pelo menos, duas vezes por semana;
- Preferir travesseiros e colchões de espuma, fibra ou látex, envolvidos por material plástico (vinil) ou em capas impermeáveis aos ácaros. As roupas de cama e cobertores devem constantemente ser trocadas, lavadas e expostas ao sol para secar;
- Evitar locais onde possam ser formadas colônias de ácaros no quarto de dormir, como bichos de pelúcia, revistas, livros;
- O mofo e a umidade devem ser combatidos, sendo necessário que o quarto de dormir seja bem ventilado e ensolarado;
- Exterminar baratas e roedores, porém evitando o uso de inseticidas e produtos de limpeza com forte odor (preferir o método de iscas);
- Não fumar e nem deixar que fumem dentro da casa e do automóvel;

Figura 2 - Fluxograma para o tratamento de rinite alérgica.



Fonte: Adaptado de SAKANO et al., 2017.

PROFILAXIA

Uma parte importante no paciente com rinite alérgica é o controle intradomiciliar, tornando o ambiente adequado e seguro, e dessa forma melhorar a qualidade de vida. Para isso, deve ser feito um questionário direcionado com o paciente durante a consulta, ou até mesmo antes desta, para identificar a

substância que induz reações imunologicamente mediadas, além de outros irritantes que, mesmo não sendo o alérgeno específico, podem intensificar os sintomas, contribuindo assim para que surja no paciente a detenção de conhecimento sobre o seu caso, ressaltando a importância da educação do mesmo para atitudes preventivas. Dentre as medidas de controle ambiental para melhora da qualidade de vida, tem-se o supracitado tratamento não-farmacológico, que objetiva controlar e reduzir a sintomatologia.

É extremamente importante lembrar que cada indivíduo pode responder de uma forma ao tratamento, com isso, toda história da doença é individual. Logo, deve-se ter uma visão individualizada e cuidadosa, desde o diagnóstico até a profilaxia. A equipe de saúde deve ficar atenta a qual conduta seguir, levando em conta as características particulares de cada paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rinite é considerada um distúrbio nasal com sintomas específicos como obstrução nasal, espirros em salva e rinorreia. Ela é dividida em subtipos, sendo a rinite alérgica a mais presente na população. Nesse viés, o contato com alérgenos específicos desencadeia a ativação de mastócitos e mediadores inflamatórios específicos, causando uma resposta inflamatória.

Existem alguns fatores de risco que corroboram o desenvolvimento e a progressão da rinite alérgica, como o tabagismo e exposição à pólen e alérgenos, sendo importante a observação do ambiente de vivência dos indivíduos. A partir disso, em conjunto com a análise de sintomas recorrentes, é viável o diagnóstico da patologia.

O tratamento da rinite alérgica tem que encobrir todos os fatores desencadeantes, sejam eles exógenos ou endógenos, abrangendo a adoção da educação ambiental e o uso de medicamentos, como corticoides e descongestionantes. A qualidade de vida do paciente está intimamente ligada com o êxito do tratamento, podendo simples mudanças no ambiente domiciliar causar atenuação da sintomatologia. Nesse caso, é importante frisar que o tratamento da rinite deve ser individualizado, respeitando as características do paciente.

REFERÊNCIAS

Agnihotri NT, McGrath KG. Allergic and nonallergic rhinitis. allergy asthma proc. 1o de novembro de 2019; 40(6):376–9.

Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. Nat Rev Dis Primers. 3 de dezembro de 2020; 6(1):95.

Bousqut J, Toumi M, Sousa-Pinto B, Anto JM, Bedbrook A, Czarlewski W, et al. The allergic rhinitis and its impact on asthma (Aria) approach of value-added medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol Pract. Novembro de 2022; 10(11):2878-88.

Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140: 950-8.

Campanha SMA, Freira LMS, Fontes MJF. O impacto da asma, da rinite alérgica e da respiração oral na qualidade de vida de crianças e adolescentes. Ver CEFAC. Dezembro de 2008; 10:513-9.

Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. Clin Exp Allergy. janeiro de 2019; 49(1):6–16.

Emerson M de FE. Asma e Rinite – Respirando melhor. Recife, PE: Mariola Comunicação, 2022.

Gusso, G.; Lopes, J. M. C.; Dias, L. C. Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática. 2. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2019.

Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the european academy of allergy and clinical immunology. Allergy. Novembro de 2017; 72(11):1657–65.

Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. F1000Res. 23 de agosto de 2018; 7:1333.

Ibiapina C da C, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR de, Cruz Filho ÁAS da. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. J bras pneumol. Abril de 2008;34(4):230–40.

Jameson, J. L.; et al. Medicina Interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. IJMS. 8 de janeiro de 2019; 20(1):213.

Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Janeiro de 2018; 84(1):3–14.

Sarinho E, Cruz ÁA. Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas a doença alérgica. J Pediatr (Rio J). Novembro de 2006; 82(5):S127–32.

Settipane RA, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis. Am J Rhinology Allergy. Maio de 2013; 27(3_suppl):S48–51.

Shah, R.; Mcgrath, K. Nonallergic rhinitis. Allergy & Asthma Proceedings, v. 33, n. 1, p. 19-21, 2012.

Sur DKC, Plesa ML. Chronic nonallergic rhinitis. Am Fam Physician. 1o de agosto de 2018;98(3):171–6.

Valle, S; Emerson, F. Anti-histamínicos ou Antialérgicos. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. 2017.

CAPÍTULO
3

ASMA NO ADULTO

Beatriz Pereira Braga
Arlyson Diogo Souto Bezerra
Ana Vitória da Silva Abatti
Paula Nikita Dória Donato Lima
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam no tempo e intensidade, junto com limitação variável do fluxo aéreo.

Essa heterogeneidade se apresenta na forma de vários fenótipos clínicos. Define-se como fenótipo o conjunto de características observáveis, tais como manifestações clínicas, agentes desencadeantes e resposta ao tratamento. São decorrentes da interação entre o genótipo e influência ambiental. A classificação da asma em fenótipos ajuda a entender a associação de fatores de risco e a forma evolutiva e/ou gravidade da doença

De acordo com a *Global Iniciative for Asthma* (GINA), a asma pode apresentar-se nos seguintes fenótipos:

- Asma de início tardio- manifesta-se na vida adulta
- Asma alérgica- acomete frequentemente crianças. Boa resposta aos corticoides inalatórios (CI)
- Asma Não Alérgica- respostas menos eficientes aos CI
- Asma com limitação fixa do fluxo aéreo- devido a ação crônica da doença
- Asma em obesos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o total de anos perdidos por asma (DALY – *Disability Adjusted Life Years*) somam um total de 15 milhões por ano e representam 1% do total da carga da enfermidade. As mortes anuais em todo o mundo são estimadas em 250.000 casos e a maioria desses casos são de asma persistente grave.

EPIDEMIOLOGIA

A asma é uma doença crônica comum em todo o mundo e afeta até 18% da população mundial. A prevalência global de asma por autorrelato e diagnóstico médico em adultos é de 4,3%, com ampla variação entre os países. No entanto, acredita-se que nos países subdesenvolvidos os dados referentes à prevalência de asma estão subestimados.

Embora o pico de incidência ocorra durante a infância, a asma pode se manifestar em qualquer idade. Portanto, não se exclui essa possibilidade em um adulto que manifesta síndrome dispneica. O Brasil é um dos países com maior prevalência, com mais de 10% da sua população portando a doença. No mundo, a OMS estima que mais de 300 milhões de pessoas são portadoras e que 250 mil óbitos por ano são causados pela asma.

QUADRO CLÍNICO

A asma é subdiagnosticada, principalmente porque os pacientes toleram os sintomas intermitentes e não procuram tratamento.

Além dos sibilos, os sintomas da asma incluem dispneia, desconforto torácico e tosse. Variam de acordo com o tempo de duração, gatilhos desencadeantes de crises e resposta ao tratamento. O adulto geralmente refere que a crise aguda acontece episodicamente e nem todos os quadros apresentam os quatro achados clássicos, assim como apenas um dos sintomas pode ocorrer isoladamente.

As exacerbações agudas, também chamadas de crises de asma aguda, variam em relação à frequência, gravidade e sintomas. A duração pode ser de minutos, horas ou dias e pode ocorrer episodicamente ou frequentemente. Elas são mais comuns durante as primeiras horas da manhã e à noite. Os sintomas podem surgir gradualmente, com piora gradativa, ou subitamente

após a exposição ao fator precipitante de crises, como alérgenos ambientais e ocupacionais, infecções respiratórias, fumaça e poluentes, extremos de temperatura e umidade, exercícios físicos e emoções.

A tosse frequente e prolongada pode ser produtiva ou seca e a falta de ar pode ser evidenciada na prática de exercícios físicos. Já os sibilos expiratórios, caracterizados por sons agudos, podem ser ouvidos durante a respiração do indivíduo acometido ou na ausculta. A falta consistente de sibilância durante a manifestação de demais sintomas deve levar à consideração de diagnósticos alternativos.

A exacerbação da asma pode gerar uma intensa sensação de ansiedade e angústia. Comumente o indivíduo adota atitude ortopneica para aliviar a falta de ar, com posição sentada, pés apoiados no chão e mãos apoiadas ao lado do tronco. Com a piora noturna, opta-se por manter as pernas estendidas e o tronco ereto em detrimento de decúbito dorsal.

Nas crises graves, os esforços para respirar são visíveis e o uso de musculatura acessória apresenta como reação comum a sudorese, taquipneia e taquicardia que contribui para o sintoma de opressão torácica.

A dispneia moderadamente intensa ou intensa durante a exacerbação da asma pode impossibilitar o indivíduo de formular frases completas, com fala limitada e necessidade de fazer pausas entre palavras. A apresentação de letargia, confusão e cianose são sinais da grave falta de oxigênio.

A crise aguda pode ser classificada em leve, moderada e grave, de acordo com os parâmetros na tabela 1.

Tabela 1: Classificação da gravidade da crise.

Achado*	Gravidade da crise		
	Leve a moderada	Grave	Muito grave (Insuficiência respiratória)
Impressão clínica geral	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese, exaustão
Estado mental	Normal	Normal ou agitação moderada	Agitação, confusão, sonolência intensa
Dispneia	Ausente ou leve	Moderada	Intensa

Achado*	Gravidade da crise		
	Leve a moderada	Grave	Muito grave (Insuficiência respiratória)
Fala (frases)	Completas	Incompletas	Curtas ou monossilábicas
Musculatura acessória (retrações)**	Leves/ausentes	Acentuadas	Acentuadas
Sibilância	Ausente com MV normal, localizada ou difusa	Localizada ou difusa	Ausente com MV diminuído
FR, ciclos/min	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
FC, bpm	< ou igual a 110	> 110	> 140 ou bradicardia
PFE, % previsto	> 50	30-50	< 30
SpO2, %	> 95	91-95	Menor ou igual a 90
PaO2, mmHg	Normal	Ao redor de 60	< 60
PaCO2, mmHg	< 40	< 45	> ou igual a 45
*A presença de vários parâmetros, não necessariamente de todos, indica classificação geral da crise			
**Músculos intercostais, fúrcula ou esternocleidomastoideo			

Fonte: Adaptado de *Global Initiative for asthma* (GINA 2024).

DIAGNÓSTICO

Pode se considerar que nem tudo que sibila é asma, pois outras condições podem levar a redução do calibre das vias aéreas. No entanto, quando há sibilância o diagnóstico inicial de asma sempre deve ser considerado, até que se prove o contrário.

O diagnóstico de asma é eminentemente clínico e além das características dos sintomas apresentados pelo paciente durante a crise, a anamnese deve abordar quais são os fatores desencadeantes e/ou agravantes, principalmente aeroalérgenos ou irritantes inespecíficos. Durante a anamnese

de ser caracterizado o fenótipo da asma. Considerando a alta prevalência do fenótipo de asma alérgica, quando o paciente estiver assintomático, devem ser investigados estigmas de atopia, como ceratose pilar e ptiríase alba. Atopia é a tendência hereditária que um indivíduo tem de responder imunologicamente a alérgenos ambientais, com a produção contínua de IgE. Frequentemente, mas nem sempre, o resultado é a doença atópica como asma alérgica, rinite alérgica, dermatite atópica, esofagite eosinofílica, conjuntivite alérgica e alergia alimentar. Portanto, a presença de outras doenças atópicas deve ser investigada.

Devido ao caráter hereditário da atopia, a presença de asma entre familiares deve ser investigada, além dos aspectos sociais e ambientais

A história clínica inclui relato de sibilo, dispneia, desconforto torácico e tosse. Há também história parental de asma, comumente com relatos de familiares com doenças alérgicas, em conjunto com evidência de limitação variável do fluxo aéreo expiratório.

Algumas manifestações sugerem fortemente o diagnóstico da asma, como a variabilidade dos sintomas, o desencadeamento de sintomas após exposição a gatilhos por irritantes inespecíficos, como fumaça e odores fortes, ou por aeroalérgenos, como ácaros e fungos. Também as características do paciente, como idade, gênero, atopia e presença de tabagismo devem ser avaliadas durante a investigação.

O quadro 1 mostra pontos importantes da anamnese dirigida para investigação de asma.

Quadro 1: Anamnese direcionada para o diagnóstico de asma.

Questões sugeridas no GINA para investigar asma
Já teve um ataque ou ataques recorrentes de sibilos?
Já apresentou tosse noturna a ponto de incomodar?
Já teve tosse ou sibilos após exercício?
Já teve tosse, aperto no peito ou sibilos após exposição a aeroalérgenos ou poluentes?
Já teve resfriados com duração maior que 10 dias?

Fonte: Adaptado de *Global Initiative for asthma* (GINA 2024).

Em conjunto com a anamnese, a espirometria é o método de escolha para determinação da limitação do fluxo aéreo expiratório e diagnóstico da asma.

A limitação variável do fluxo aéreo respiratório é definida como uma variação que está fora da faixa normal para indivíduos saudáveis e está associada a uma relação de volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) à capacidade vital forçada (CVF) menor do que o previsto baseado em idade, gênero, altura e raça.

O quadro 2 mostra os parâmetros espirométricos utilizados para o diagnóstico de asma.

Quadro 2: Parâmetros espirométricos para diagnóstico de asma.

Prova de função pulmonar
Relação VEF1/CVF < 75% em adultos;
Aumento de 200 mL e 12% no VEF1 basal, 15 minutos após o uso de 400 µg de salbutamol;
Variabilidade média diurna no pico de fluxo expiratório (PFE) acima de 10% entre medidas matinais e vespertinas ao longo de duas semanas;
Redução de 20% ou mais no VEF1 basal em teste de broncoprovocação;
Redução maior que 10% e 200 mL no VEF1 basal após teste de exercício físico;
Aumento no VEF1 acima de 200 mL após quatro semanas de uso de corticosteroide inalatório em dose alta associado a LABA, ou duas semanas de corticosteroide sistêmico.

Fonte: Adaptado de *Global Initiative for asthma* (GINA 2024).

A confirmação do diagnóstico de asma requer avaliação de outros possíveis diagnósticos diferenciais e comorbidades. Se subdiagnosticadas essas comorbidades podem influenciar a qualidade de vida e controle da asma. As comorbidades mais frequentes são rinite e rinossinusite com ou sem polipose nasal e estão frequentemente associadas à asma não controlada.

Em pacientes adultos o diagnóstico diferencial de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) deve ser considerado, assim como a associação entre asma e DPOC.

A obesidade pode causar dispneia de esforço por reduzir a capacidade residual funcional e o volume de reserva expiratório. Em mulheres adultas, pode estar associada à asma refratária com perfil de escarro menos eosinofílico e mais neutrofílico.

A apneia obstrutiva do sono é comum entre os adultos com asma, sobretudo se for grave. A doença do refluxo gastroesofágico, por sua vez, é encontrada em 25 a 80% dos adultos e crianças com asma. Em adultos, a doença do refluxo gastroesofágico sintomática prejudica a qualidade de vida.

A tabela 2 mostra comorbidades que devem ser investigadas e tratadas durante o tratamento da asma.

Tabela 2: Comorbidades associadas a asma.

Comorbidade	Avaliação
Rinite alérgica	Sintomas Teste cutâneo de puntura ou IgE específica para alérgenos relevantes
Rinossinusite crônica com ou sem polipose nasossinusal	Videoendoscopia nasal Tomografia computadorizada de seios paranasais
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Histórica de exposição (tabagismo/biomassa) Espirometria Tomografia de tórax de alta resolução
Disfunção de cordas vocais	Videolaringoscopia ou videoestroboscopia
Apneia obstrutiva do sono	Polissonografia
Ansiedade/Depressão	Avaliação psiquiátrica
Obesidade	Cálculo do Índice de Massa Corpórea
Refluxo gastroesofágico	Endoscopia digestiva alta pHmetria de 24 horas Tratamento empírico – Inibidor de bomba de prótons por 90 dias
Bronquiectasia	Tomografia de tórax de alta resolução
Aspergilose broncopulmonar alérgica	IgE total IgE específica para Aspergillus fumigatus IgG específica para Aspergillus fumigatus Eosinófilos periféricos Tomografia de tórax de alta resolução
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	p-ANCA e o c-ANCA Biópsia do órgão afetado

Comorbidade	Avaliação
Imunodeficiências primárias	Dosagem de IgG, IgM, IgA e IgE total Outros exames relacionados
Fibrose cística	Dosagem de Cloreto e Sódio no suor

Fonte: Adaptado de *Guide to the management of severe asthma*, 2019.

AVALIAÇÃO AMBULATORIAL

Durante a avaliação ambulatorial do paciente asmático, é necessário classificar o controle da asma em controlada, parcialmente controlada e não controlada. O controle da patologia compreende na avaliação das limitações clínicas atuais, limitações das atividades físicas e riscos futuros como exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento.

Deve-se ressaltar que a educação em asma e o manejo individualizado da terapia medicamentosa precisam sempre ser revisadas durante o tratamento. Considera-se as últimas 4 semanas para avaliação do status de controle da asma e existem alguns questionários que auxiliam nessa quantificação, como o questionário de controle da asma da GINA, o ACQ-7 (Questionário de Controle da Asma) e o ACT (Teste de Controle da Asma).

Tabela 3 – Parâmetros do controle de asma por diferentes questionários.

Instrumento	Itens	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA	Sintomas diurnos > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
	Despertares noturnos por asma			
	Medicação de resgate > 2 vezes por semana			
	Limitação das atividades por asma			

Instrumento	Itens	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
ACQ-7	Número de despertares noturnos/ noite	< ou igual 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
	Intensidade dos sintomas			
	Limitação das atividades por asma			
	Intensidade da dispneia			
	Sibilância (quanto tempo)			
	Medicação de resgate			
	VEF1 pré-broncodilatador			
ACT	Limitação das atividades por asma	> ou igual a 20	15-19	< ou igual 15
	Dispneia			
	Despertares noturnos por asma			
	Medicação de resgate			
	Autoavaliação do controle de asma			

Fonte: Adaptado de Pizzichini MMM, et al., 2020.

A espirometria, por sua vez, não está presente em todos os questionários de avaliação do controle da asma, porém essa avaliação funcional deve ser realizada a cada 3 a 6 meses, o que auxilia para estimar riscos futuros de exacerbações e a perda da função pulmonar. É necessário entender a diferença entre controle e gravidade da asma. O controle refere-se à intensidade das manifestações da asma e pode apresentar variações diárias ou semanas, enquanto a gravidade está relacionada à quantidade de medicamentos necessários para conseguir o controle adequado da doença.

Por fim, antes de realizar alguma alteração no tratamento, deve-se investigar os fatores que podem influenciar no controle da asma. Entre os principais, destaca-se o diagnóstico incorreto, falta de adesão do paciente, uso

de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), uso de -bloqueadores, exposição frequente a fatores exacerbadores tanto em domicílio quanto no trabalho, tabagismo e outras comorbidades.

ASMA GRAVE

A asma grave é a “asma não controlada” que pode resultar em risco de exacerbações frequentes (ou morte).

Podemos classificar a asma grave em três grupos:

- 1: Asma grave não tratada (uso incorreto de medicação ou prescrição inadequada, má técnica de uso do dispositivo ou baixa aderência à terapia);
- 2: Asma grave de difícil tratamento (eventos adversos e difícil otimização da terapia);
- 3: Asma grave resistente ao tratamento (asma não controlada a despeito do tratamento adequado– asma refratária e resistente ao corticoide).

O diagnóstico de asma grave é diagnóstico por exclusão. Antes de rotular um paciente como tendo asma grave, é essencial a confirmação do diagnóstico e exclusão de diagnósticos diferenciais de condições que podem se assemelhar com a asma, tais como tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), disfunção de corda vocal, apneia do sono, bronquiectasia, entre outras.

Adicionalmente, é necessário diferenciar a asma grave da asma de difícil controle, condição em que fatores externos dificultam o controle dos sintomas, como exposições ambientais danosas e comorbidades, aderência inadequada ao tratamento e o uso incorreto dos dispositivos inalatórios.

TRATAMENTO AMBULATORIAL

O objetivo principal do tratamento ambulatorial da asma é inicialmente atingir o controle, a fim de evitar exacerbações agudas, além da perda acelerada da função pulmonar. O tratamento deve ser individualizado e o paciente precisa ser orientado sobre o uso correto do dispositivo inalatório. Assim como em outras doenças crônicas, é fundamental a educação do paciente asmático sobre todos os aspectos do tratamento de sua doença.

O tratamento com medicamentos consiste no uso de corticoide inalatório (CI), pois a base o mecanismo da doença envolve inflamação crônica. Associados aos CI, podem ser utilizados β2-agonistas de longa duração (LABA).

A depender do status da doença e da demanda individual do paciente, o tratamento pode ser adaptado até atingir o controle da doença.

Segundo as diretrizes atuais, o tratamento de controle da asma é dividido em etapas de I a V. Cada etapa envolve um aumento progressivo da dose dos CI e a adição de outros tratamentos, conforme necessário.

A tabela 4 mostra as etapas do tratamento controle da asma, conforme as recomendações da GINA.

Tabela 4: Tratamento de controle da asma.

Gravidade	Estágio	Tratamento
Asma leve	**Estágio 1** Sintomas menos de 2x/mês e sem fatores de risco para exacerbações	**1º linha:** Sob demanda – CI (dose baixa) + formoterol **2º linha:** Sob demanda – CI (dose base) + SABA
Asma leve	**Estágio 2** Sintomas 2x/mês ou mais e menos do que 1x/dia	**1º linha:** Sob demanda – CI (dose baixa) + formoterol **2º linha:** Fixo – CI (dose baixa) + Sob demanda - SABA + CI
Asma moderada	**Estágio 3** Sintomas na maioria dos dias ou sintomas noturnos 1x/semana ou mais	**1º linha:** Fixo – CI (dose baixa) + formoterol Sob demanada – CI (dose baixa) + formoterol **2º linha:** Fixo – CI (dose baixa) + formoterol; Sob demanda: SABA + CI
Asma moderada	**Estágio 4** Sintomas na maioria dos dias ou despertar 1x/semana ou mais ou baixa função pulmonar	**1º linha:** Fixo - CI (dose média) + formoterol Sob demanda - CI (dose baixa) + formoterol **2º linha:** Fixo – CI (dose média/alta) + LABA Sob demanda – SABA + CI

Gravidade	Estágio	Tratamento
Asma grave	**Estágio 5** Não resposta às medidas do estágio 4	**1º linha:** Fixo – CI (dose alta) + formoterol + LAMA Avaliar terapias adicionais (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL 4R) Sob demanda – CI (dose baixa) + formoterol **2º linha:** Sob demanda – CI (dose baixa) + SABA
***Em todos os estágios:** questionar o controle ambiental, avaliar a técnica inalatória, exercício físico, rever controle		
*Corticóide inalatório + Formoterol (broncodilatador de longa ação/LABA) continua sendo abordagem de tratamento preferencial (1º linha) para adultos e adolescentes, conforme necessário (crises) ou como terapia de manutenção.		

Fonte: Adaptado de *Global Initiative for asthma* (GINA 2024).

Tabela 5: Doses de CI para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais.

Doses de CI para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais			
	Dose Baixa	**Dose Média**	**Dose Alta**
Apresentação	Em mcg/dia, com intervalo de 12h entre as doses		
Beclometasona	200 - 500	>500-1.000	> 1.000
Beclometasona na combinação Fostair (beclometasona + formoterol) pó seco ou spray em partículas extrafinas	100 - 200	>200 - 400	> 400
Budesonida	200-400	> 400 - 800	> 800
Associação CI + LABA			
Formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg Formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg	**Dose inicial**	**Dose máxima (fixa+ resgate)**	
	Dose do formoterol em mcg/dia, com intervalo de 12 a 24 horas entre doses fixas		
	12-24	72	
Formoterol 6 mcg + beclometasona 100 mcg Formoterol 6 mcg + beclometasona 200 mcg	**Dose inicial**	**Dose máxima (fixa+ resgate)**	
	Dose do formoterol em mcg/dia, com intervalo de 12 a 24 horas entre as doses fixas		
	12-24	48	

Fonte: Adaptado de *Global Initiative for asthma* (GINA 2024).

Após o paciente alcançar o controle e o mantiver pelo período de 3 meses, é recomendado a redução das medicações para a etapa anterior. O objetivo é a manutenção do controle com a mínima dose de medicamentos que for possível.

Dentre os efeitos colaterais locais do uso de CI estão irritação da garganta, disfonia e candidíase. Quando esse medicamento é utilizado em altas doses durante período prolongado, aumentam-se as chances de efeitos colaterais sistêmicos inerentes ao corticoide.

Quando o tratamento com CI isolado não é suficiente para atingir o controle da doença, usa-se preferencialmente CI associado a LABA, o que corresponde às etapas III a V das terapias. Essa combinação é mais eficaz no controle de sintomas e reduz exacerbações. O efeito sinérgico desses medicamentos permite uma melhor atuação anti-inflamatória e a reduzir doses do CI reduzindo a quantidade de efeitos adversos.

O uso de CI com LABA pode ser usado em dose fixa associado a um SABA de resgate ou em dose variável, por exemplo, budesonida (CI) + formoterol (LABA) ou beclometasona (CI) + formoterol (LABA) de manutenção e resgate usando inalador único. Nessa estratégia de manutenção e resgate, o CI + LABA deve ter ajuste da dose baseado na presença de sintomas. Quando é realizado esse tipo de terapia é recomendado manter uma dose fixa de 12/12 horas e doses adicionais, quando houver necessidade, até mais 6 vezes por dia. Diante disso, o acompanhamento do paciente asmático deve ser realizado a cada 3-6 meses, para revisão do tratamento e verificar se há necessidade de alterar doses ou esquema terapêutico.

O Montelucaste é um antagonista de receptor de leucotrieno, que pode ser associado ao CI para o tratamento controle da asma.

O brometo de tiotrópio, um anticolinérgico, é indicado na dose de 5 μg/dia e faz parte do tratamento de arma não controlada nas etapas IV e V. Ainda não há estudos suficientes para comparar os efeitos do tiotrópio com imunobiológicos, por conseguinte, tenta-se adicionar o tiotrópio, por motivos de acessibilidade do tratamento, antes do imunobiológico para controle de asma grave. Ademais, esse medicamento se mostrou eficaz na melhora da função pulmonar e na redução de taxas de exacerbações quando associado à terapia de CI + LABA.

As terapias com anticorpos monoclonais também são eficazes quando houver indicação, sendo os principais: omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe. O omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, é indicado na etapa V no tratamento de asma alérgica grave. O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a IL-5 capaz de reduzir a inflamação eosinofílica. O benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1-kappa e é indicado como terapia adicional nos portadores de asma eosinofílica grave.

O uso prolongado de corticoide oral em baixas doses na asma grave está associado a diversos efeitos adversos, como glaucoma, catarata, diabetes mellitus, osteoporose, infecções e bloqueio do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.

A imunoterapia com alérgenos, também conhecida como imunoterapia alérgeno-específica, é um tratamento que consiste na administração de extratos alergênicos visando induzir uma tolerância imunológica ao alérgeno, diminuindo assim os sintomas alérgicos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O GINA recomenda a imunoterapia com alérgenos para pacientes selecionados, com diagnóstico confirmado de asma alérgica, sintomas persistentes e quando há uma clara ligação entre sintomas alérgicos e exposição a alérgenos específicos.

O tratamento da crise aguda de asma será abordado no capítulo 5 e a imunoterapia será abordada no capítulo 21.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença inflamatória crônica e consiste em um problema de saúde pública mundial. Em caso de tratamento inadequado ou inexistente, impacta e diminui a qualidade de vida do indivíduo, assim como sua expectativa de vida. A sua prevalência no mundo ainda é alta e deve-se considerar as dificuldades de diagnóstico quanto aos dados epidemiológicos disponíveis. A disponibilização de tratamento adequado é restrita em diversos estados do país, demais países emergentes e subdesenvolvidos.

O diagnóstico é feito a princípio através do quadro clínico com uma anamnese minuciosa e do exame de espirometria. Nesse contexto, é importante que o indivíduo receba tratamento adequado para minimizar e controlar os

sintomas de desconforto relacionados à patologia. Também é de extrema relevância que o indivíduo seja informado acerca de possíveis gatilhos a fim de evitar a exposição e consequente exacerbação da asma.

Para avaliação inicial da asma é válido verificar o seu controle e sua gravidade que pode ser estimada através de questionários específicos associados ou não à espirometria. A partir dessa avaliação individualizada pode-se iniciar ou fazer alterações no tratamento. O tratamento da asma se divide em terapia de resgate e terapia de manutenção, ambos girando em torno do CI. A terapia de manutenção pode ser feita com vários medicamentos. O principal modelo de tratamento é através de CI associado a LABA que diante da gravidade da doença pode ter aumento de doses e novas terapias adicionadas.

REFERÊNCIAS

de Sousa Pinto JM, González JR, Arenillas JIC, Nogueras AMM, Gómez FPG. A qualidade de vida relacionada com a saúde de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica e asma avaliada pelo SGRQ. Revista Portuguesa de Pneumologia. 1º de julho de 2010;16(4):543–58.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Disponível em https://ginasthma.org/2024-report/. Último acesso em 25/05/2024.

Góis AFT, Santos ECL, Figuinha FCR, Andrade LGF, Gadelha PS. Guia de Bolso de Clínica Médica. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2011.

Guide to the management of severe asthma 2019 – Brazilian Association of Allergy and Immunology Gustavo F. Wandalsen; Flávio Sano; Ana Carla A. M. Falcão; Adelmir S. Machado; Faradiba S. Serpa; José Ângelo Rizzo; José Elabras Filho; Pedro Giavina-Bianchi; Tessa R. T. Gonçalves; Dirceu Solé Arq Asma Alerg Imunol 2019;3(4): 337-362.

Jentzsch NS, Silva GC, Mendes GM, Brand PL, Camargos P. Treatment adherence and level of control in moderate persistent asthma in children and adolescents treated with fluticasone and salmeterol. J Pediatr (Rio J). 2019;95:69---75.

Kasper DL. Medicina interna de Harrison. 19. ed. 1 v. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev bras epidemiol. dezembro de 2015;18:204–13.

Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Asma. Brasília. 2021.

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. The Lancet. 24 de fevereiro de 2018;391(10122):783–800.

Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. J bras pneumol. 2 de março de 2020;46.

Rodrigues AS, Sobrinho LA, Ferreira BD, Mota SM, Cardoso IC, Rahal MR, et al. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. Acervo Médico. 5 de novembro de 2021;1(2):e9129.

Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol. 1o de fevereiro de 2020;42(1):5–15.

CAPÍTULO
4

ASMA NA INFÂNCIA

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Andrezza Lima Viana
Ana Beatriz Leite Aragão
Kristhyellen Victória do Nascimento Oliveira
Lucas Barbosa Patricio Ferreira de Lima
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

Como explicado no capítulo anterior a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, clinicamente caracterizada por um aumento da sua responsividade a variados estímulos, com consequente obstrução do fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível.

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento de asma vêm sendo estudados e não estão totalmente esclarecidos. Envolvem uma combinação complexa de influências genéticas e ambientais, tais como exposição a aeroalérgenos e à agentes danosos vias aéreas, como a fumaça do cigarro e antígenos infecciosos.

Em crianças, a asma tem um potencial de interferir na socialização afetando, assim, aspectos da sua vida que extrapolam as consequências fisiológicas da doença. As exacerbações agudas estão relacionadas a internações e mortalidade.

O diagnóstico na infância pode ser difícil, visto que a doença se apresenta através de uma ampla gama de sintomas inespecíficos o que pode estar associado a outros diagnósticos diferenciais. Dessa forma, é necessário avaliar bem seus padrões de surgimento. Quando o diagnóstico é realizado precocemente, evita-se procedimentos médicos desnecessários e tratamentos inadequados.

Quase 50% das crianças apresentam sibilância no primeiro ano de vida, embora apenas 20% apresentem sintomas contínuos de sibilância mais tarde na infância.

No capítulo anterior foram descritos os fenótipos de asma classificados de acordo com a *Global Iniative for Asthma* (GINA).

Os fenótipos de sibilância foram definidos para identificar as características e fatores de risco associados a crianças que apresentam sibilância. Alguns desses fenótipos descrevem crianças que continuam a sibilar até mais tarde na infância, enquanto outros identificam aquelas que continuam a sibilar durante a adolescência e a idade adulta. No entanto, a relação entre os fatores de risco e o subsequente desenvolvimento de asma na infância e na vida adulta não é clara.

Muitos desses fenótipos de sibilância na primeira infância foram determinados retrospectivamente em estudos longitudinais. No entanto, pode ser difícil distinguir clinicamente entre estes fenótipos durante os anos pré-escolares devido à variação na expressão dos sintomas e dos fatores de risco ao longo do tempo. Além disso, a aplicação destes fenótipos a diversas populações não está estabelecida e não está clara quais são as terapias mais eficazes para um determinado fenótipo de sibilância ou se a intervenção precoce pode alterar o curso e o resultado ao longo do tempo.

Fenótipos epidemiológicos — Vários fenótipos epidemiológicos baseados na história de sibilância foram desenvolvidos. Existe alguma variabilidade nos pontos de corte de idade, diferenciando entre sibilância transitória, persistente e de início tardio e inconsistências nas quais os fatores de risco estão associados a cada fenótipo. Também existem preocupações sobre a validade prospectiva desses fenótipos.

A prevalência de mortes por asma na infância é menor que outras doenças respiratórias. Por este motivo ocorre uma minimização da doença no corpo social, o que contribui para a manutenção da oneração dos sistemas de saúde e do custo de vida elevados para esses pacientes. Em última análise, a compreensão dessa enfermidade e de seus impactos é essencial para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da asma infantil é mais elevada nos grandes centros urbanos do que nos locais de menor densidade populacional e de menor industrialização. Isso ocorre devido ao excesso de agentes nocivos ao trato respiratório, como os resíduos intrínsecos à combustão de motores de veículos que se acumulam com alta intensidade nos locais de maior tráfego.

A asma afeta, ao redor do globo, mais de 300 milhões de pessoas, com maior prevalência na américa latina e em países anglófonos. Quando se avalia a prevalência de sintomas de asma severa, os países de baixa renda são os mais acometidos. Nos Estados Unidos, existem 25 milhões de pessoas que vivem com essa doença e em 2020 houve 4.145 óbitos, segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). Ainda nesse estudo, a mortalidade das crianças (menores de 18 anos) foi menor que 5% do total de óbitos.

No Brasil, entre os anos de 1997 e 2004, foram reportadas um total de 5014 mortes na população de no máximo 19 anos, entre as quais quase 70% foram de infantes menores de 5 anos de idade. Durante tal período de análise, observou-se uma redução de 59,8% na mortalidade por asma na infância. Tais índices distribuem-se heterogeneamente no país, visto que a maior gravidade é observada na região nordeste, com destaque para o estado da Bahia.

Dessa forma, há uma tendência de queda no número de óbitos e de hospitalizações por asma no Brasil no período entre 2008 e 2013, apesar do aumento na taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados. A análise epidemiológica da asma no país é uma ferramenta imprescindível de planejamento de políticas públicas de mitigação dessa enfermidade.

FISIOPATOLOGIA

A asma possui uma variedade de fenótipos e, por conseguinte, apresentam mecanismos complexos que envolvem a multiplicidade de interações hospedeiro-ambiente. Entre essas interações, existe o envolvimento genético. Foi identificada uma associação entre asma e polimorfismos para IL33, IL1RL1/IL18R1, HLA-DQ, SMAD3, IL2RB9 e o locus no cromossomo 17q21 com destaque nos genes ZPBP2, GSDMB e ORMDL3. Essas alterações genéticas contribuem

para anormalidades na função da barreira epitelial e respostas imunes inatas e adaptativas no paciente asmático.

De forma geral, os fenótipos dessa patologia podem ser divididos, de acordo com suas características, em: eosinofílica alérgica, eosinofílica não alérgica, não eosinofílica neutrofílica tipo 1 e tipo 17, não eosinofílica paucigranulocítica e inflamação granulocítica mista. De acordo com cada mecanismo, pode-se identificar fatores, como poluentes, estresse oxidativo, micróbios e alérgenos, que são mais desencadeantes para cada fenótipo. Dependendo do fenótipo também pode haver predominância de diferentes características no paciente, como aumento do dano epitelial, maior produção de muco, maior espessamento da membrana basal reticular e mais massa muscular lisa das vias aéreas.

No contexto inflamatório crônico da asma, observa-se algumas características que promovem as manifestações clínicas no paciente: hiperresponsividade, hipercontratilidade e remodelação das vias aéreas. A hiperresponsividade das vias aéreas pode estar presente em fenótipos com ou sem inflamação granulocítica. Já a hipercontratilidade do músculo liso das vias aéreas é amplificada através de mastócitos ativados e, possivelmente, também por mecanotransdução independente da inflamação. A remodelação das vias aéreas, por sua vez, não é exclusiva de pacientes adultos, visto que em pacientes pediátricos já podem manifestar-se em pouco tempo após o diagnóstico.

Essa remodelação é caracterizada por dano epitelial e disfunção ciliar, hiperplasia de células caliciformes, aumento da espessura da lâmina reticular e da membrana basal reticular, aumento da vascularização e aumento de miofibroblastos subepiteliais, fibrócitos e massa de músculo liso das vias aéreas. Entre esses fatores, o preditor mais forte para limitação do fluxo aéreo é a massa muscular lisa das vias aéreas. Por fim, todos esses componentes contribuem para o espessamento da parede das vias aéreas, estreitamento luminal e obstrução por muco, dificultando a passagem de ar.

QUADRO CLÍNICO

A asma é a doença crônica mais prevalente na infância. Em média 30 a 70% terão, no mínimo, 1 episódio de sibilância no decorrer da vida e cerca de 30% das crianças com sibilância recorrente e em idade pré-escolar (2 a 7 anos) terão asma.

Além disso, crianças com quadro de asma grave passarão a ter maior declínio da função pulmonar, sendo necessário diagnóstico precoce para oferecer uma melhor qualidade de vida futura para essa parcela da população. Apesar da asma possuir manifestações clássicas, como chiado, tosse, falta de ar e/ou aperto do peito, o diagnóstico dessa condição é desafiador dentro dessa faixa etária. Dentre os fatores que tornam essa avaliação difícil, está o fato de que muitas condições respiratórias se assemelham ao quadro clínico provocado por essa patologia e, também, a realização da espirometria, exame complementar que auxilia no diagnóstico, é praticamente inviável em crianças menores de 5 anos.

Sendo assim, afirmar a existência de asma em crianças com menos de 5 anos, principalmente até 2 anos, é complexo. Para facilitar o diagnóstico, a GINA divulgou um quadro com sintomas padrões e probabilidade de crianças menores de 5 anos possuírem asma:

- **Poucos possuem asma quando:** os sintomas de tosse, respiração pesada e chiado duram menos que 10 dias durante infecções do trato respiratório superior; ocorrem por volta de 2 a 3 episódios por ano; quando não há nenhum sintoma entre os episódios.
- **Alguns possuem asma quando:** os sintomas de tosse, respiração pesada e chiado duram mais que 10 dias durante infecções do trato respiratório superior; mais de 3 episódios por ano/episódios severos e/ou piorando durante o período noturno; entre os episódios as crianças podem ter episódios ocasionais de tosse, chiado ou respiração pesada.
- **A maioria tem:** os sintomas de tosse, respiração pesada e chiado duram mais que 10 dias durante infecções do trato respiratório superior; mais de 3 episódios por ano/episódios severos e/ou piorando durante o período noturno; entre os episódios as crianças podem ter episódios ocasionais de tosse, chiado ou respiração pesada quando realiza brincadeiras ou quando dá risadas; quando possuir também outras alergias, sejam elas dermatites atópicas, alimentares ou se a família tiver histórico de casos de asma.

Além desse quadro, existe uma tabela denominada “Índice Preditivo de Asma” (IPA), a qual tenta prever as chances de crianças a partir dos 6 anos de ter asma. Nela estão apresentados fatores que aumentam essa probabilidade, os

quais são: pelo menos um dos pais possuírem asma e a presença de dermatite atópica na família, rinite alérgica, sibilância não associada a infecções virais e eosinofilia > 4%. Dentre esses fatores a presença de asma nos pais e dermatite atópica aumentam consideravelmente as chances.

Existe também o "Índice Preditivo de Asma modificado" (IPAm) para crianças menores que 6 anos. Nele, os fatores que aumentam são: Pai ou mãe com asma, dermatite atópica, sensibilização a um ou mais aeroalérgenos, sensibilização alérgica a leite, ovo ou amendoim, sibilância não associada a infecções virais, eosinofilia > 4%. Os que aumentam consideravelmente a probabilidade são: Pai ou mãe com asma, dermatite atópica, sensibilização a um ou mais aeroalérgenos.

Geralmente o diagnóstico é dado associando o quadro de sibilância recorrente em conjunto com um dos critérios que aumentam consideravelmente a probabilidade ou a sibilância recorrente junto a dois dos outros critérios. Outra ferramenta que o médico pode utilizar é o *Pediatric Asthma Risk Score* - (PARS). Constitui-se a partir de seis perguntas e um escore que varia de 0 a 14 pontos que irão auxiliar a calcular a probabilidade de o paciente pediátrico apresentar o quadro clínico da asma.

Quadro 1- Pediatric Asthma Risk Score – PARS.

Perguntas	Não	Sim
Parentes portadores de asma	0	2
Eczema antes dos 3 anos de idade	0	2
Sibilos sem infecções	0	3
Sibilos antes dos 3 anos de idade	0	3
Afrodescendência	0	2
Teste cutâneo positivo para 2 ou mais aeroalérgenos e/ou alérgenos alimentares	0	2

Fonte: Adaptado de Biagini Myers JM, et al., 2019.

Quadro 2- Interpretação do *Pediatric Asthma Risk Score*.

Score	Risco de asma aos 7 anos de idade	Interpretação
0-4	3-11%	Risco baixo: Crianças com essas pontuações têm um risco de 1 em 33 [escore de 0] a 1 em 9 [escore de 4] de desenvolver asma aos 7 anos de idade
5-8	15-32%	Risco moderado: Crianças com essas pontuações têm risco de 1 em 7 [Pontuação de 5] a 1 em 3 [Pontuação de 8] de desenvolver asma aos 7 anos de idade
9-14	40-79%	Risco alto: As crianças com essas pontuações têm um risco de 2 em 5 [Pontuação de 9] a 4 em 5 [Pontuação de 14] de desenvolver asma aos 7 anos de idade

Fonte: Adaptado de Biagini Myers JM, et al., 2019.

É importante salientar que quanto menor a idade da criança, maior atenção deve ser dada a investigação de outras condições como refluxo gastroesofágico, fibrose cística, síndrome de aspiração, bronquiolite viral, imunodeficiência, doença cardíaca congênita e displasia broncopulmonar.

DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas "clássicos" da asma são dispneia intermitente, tosse e respiração ofegante. Embora típicos da asma, estes sintomas são inespecíficos, tornando por vezes difícil distinguir a asma de outras doenças respiratórias. O diagnóstico definitivo de asma requer história ou presença de sintomas respiratórios consistentes com asma, combinados com a demonstração de obstrução variável ao fluxo aéreo expiratório

As ferramentas utilizadas no diagnóstico da asma incluem história, exame físico, testes de função pulmonar e outros exames complementares.

O diagnóstico definitivo e confiável de asma em crianças é desafiador, uma vez que a variedade de sintomas pode se relacionar com outras condições clínicas. A confirmação do diagnóstico de asma pediátrica baseia-se em características sugestivas de asma como histórico de sintomas episódicos de obstrução do fluxo aéreo ou hiperresponsividade brônquica, obstrução do fluxo aéreo reversível com um broncodilatador – embora a falta de reversibilidade

não afaste o diagnóstico de asma – e exclusão de diagnósticos diferenciais. Desse modo, deve-se realizar uma anamnese completa, incluindo adequado exame físico, análise de antecedentes pessoais e familiares, juntamente, quando possível, a espirometria.

Durante o exame físico analisa-se a condição geral do paciente, como seu estado de nutrição, disposição corporal, identificação de comorbidades e presença de sinais de disfunção respiratória.

Durante as exacerbações agudas, são observados sinais como graus variados de taquipneia e dispneia, hipóxia, sibilância, letargia, aumento de esforço respiratório com uso de músculos acessórios e retrações subcostais, intercostal ou supraclavicular, e fase expiratória prolongada. Contudo, o exame físico pode não apresentar alterações evidentes quando o paciente estiver fora da crise aguda.

Nesse contexto, é importante investigar a presença dos sinais clínicos mais recorrentes. Os principais indicadores para a suscetibilidade à asma a ser considerado são sintomas como sibilância, tosse e dificuldade para respirar, geralmente com ocorrência noturna. Também a dispneia desencadeada por exercícios, riso ou choro, sem outra causa associada, como infecção respiratória.

Deve-se considerar fatores de riscos, como presença de história de outra doença alérgica, asma ou sensibilização alérgica em antecedentes familiares. Também deve-se analisar o comportamento diário da criança, como sua vontade de brincar e cansaço ao caminhar. Sintomas relacionados à asma mal controlada, induzem a criança a se abster de determinadas brincadeiras e atividades para evitar o agravo do quadro clínico, intervindo no desenvolvimento psicossocial e físico.

Além disso, é essencial descartar condições clínicas que causam manifestações similares à asma, como tosse, falta de ar e sibilância, uma vez que estes são achados inespecíficos. Assim, como diagnóstico diferencial, podem ser citados, infecções virais, refluxo gastroesofágico, inalação de corpo estranho, bronquite, traqueomalácia, rinite alérgica, tuberculose, doença cardíaca congênita, fibrose cística, discinesia ciliar primária, anel vascular, entre outros. Essas condições devem ser investigadas principalmente em casos de início muito precoce dos sintomas, êmese associada a sintomas

respiratórios, hipoxemia fora do contexto de doença viral, má resposta aos medicamentos para a asma ou se a história e o exame físico direcionarem para diagnósticos alternativos.

É possível utilizar o auxílio de exames para direcionar ou rejeitar o diagnóstico de asma em pacientes com alta probabilidade, devido a presença de sintomas típicos. Dessa forma, podem ser utilizados a espirometria, o ensaio terapêutico, o teste cutâneo de leitura imediata ou pesquisa de IgE sérica específica e radiografia simples do tórax.

ESPIROMETRIA

A espirometria pode ser usada para apoiar o diagnóstico de asma, uma vez que é o principal exame de medida da função pulmonar. Sendo assim, é utilizado como método preferido para a demonstração de obstrução reversível do fluxo aéreo e para a determinação da gravidade do quadro de asma, sendo utilizado curvas de padronização de acordo com sexo, idade e altura do paciente. Para avaliar a reversibilidade da obstrução, é realizada a inalação, antes e após, de um agente broncodilatador. A obstrução do fluxo aéreo define-se quando o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e a relação entre este e a Capacidade Vital Forçada são reduzidas. No entanto, devido a incapacidade de algumas crianças de realizar manobras expiratórias reprodutíveis, recomenda-se a realização de espirometria em pacientes a partir de cinco anos de idade. Em casos de crianças menores que 5 anos, recomenda-se a oscilometria de impulso como alternativa à espirometria.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Embora seja pouco indicada, a radiografia simples do tórax pode ajudar a descartar outras causas com sintomas similares a asma, como anormalidades estruturais, infecções crônicas e aspiração de corpo estranho. Assim, é válido considerar a radiografia, especialmente em casos de pacientes em condições graves, com febre inexplicável, sintomas agravados mesmo após tratamento e achados pulmonares assimétricos. Além disso, pode-se identificar sinais relacionados à asma, como hiperinsuflação, compactação mucoide com atelectasia e espessamento peribrônquico.

ENSAIO TERAPÊUTICO

Consiste na realização de um tratamento de baixa dose, por cerca de 2 a 3 meses, para verificar se houve melhora e controle dos sintomas apresentados pelo paciente, assim como, se houve regresso do quadro clínico com a interrupção do tratamento teste. Nesse sentido, a execução desse ensaio é um preditivo para a confirmação da asma, embora devido à natureza variável da asma em crianças, há casos em que requer repetição do teste para a confiabilidade do diagnóstico.

INVESTIGAÇÃO DE SENSIBILIZAÇÃO A AEROALÉRGENOS

Através do teste cutâneo de leitura imediata poder ser comprovada a sensibilização a aeroalérgenos como ácaros da poeira doméstica, epitélio de animais como gato e cão, fungos e pólens. A presença de IgE específica para estes alérgenos relacionados com o desenvolvimento de asma alérgica, pode ser evidenciada através da dosagem sérica.

A presença de IgE total aumentada, sugere a presença de atopia, porém a IGE pode estar aumentada em outras condições, como infecções parasitárias, por exemplo. É indicados pesquisa de IgE específica para alérgenos a partir dos 3 anos de idade, devido a cinética da produção de IgE específica à medida que a imunidade adquirida se desenvolve. No entanto, esta sensibilização também pode ser comprovada em crianças menores que 3 anos, em alguns casos.

A presença de sensibilização a alérgenos é um fator de risco para o desenvolvimento de asma persistente.

TRATAMENTO

Os principais objetivos do manejo da asma são otimizar o controle dos sintomas da asma, reduzir o risco de exacerbações da asma e preservar a função pulmonar, minimizando os efeitos adversos dos medicamentos. Espera-se que uma pessoa com asma bem controlada seja capaz de participar de atividades diárias normais, incluindo sono, trabalho, escola, lazer e esportes, sem limitação devido à respiração. Os quatro componentes essenciais do manejo da asma são a educação do paciente, a minimização da exposição aos fatores desencadeantes

da asma, o monitoramento de alterações nos sintomas ou na função pulmonar e a terapia farmacológica.

Antes de determinar qual tratamento a ser destinado para o paciente, é necessário determinar a gravidade da condição, que pode ser feita tanto avaliando a intensidade e frequência do quadro sintomático quanto pela quantificação da função pulmonar. Nesse sentido, o principal objetivo do tratamento é o controle da doença no menor tempo possível. Portanto, é assim que se define o conceito de gravidade, considerando-a proporcional à dose medicamentosa suficiente para atingir o controle sintomático no menor tempo possível.

Assim, para que seja definida uma estratégia terapêutica útil, é necessário que seja feito o estabelecimento de acordo com o nível de controle da doença no atual momento da avaliação.

Quadro 3 – Definição do controle de asma pelo GINA.

Instrumento	Itens	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA	Sintomas diurnos > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
	Despertares noturnos por asma			
	Medicação de resgate > 2 vezes por semana			
	Limitação das atividades por asma			

Fonte: Adaptado de Pizzichini MMM, et al., 2020.

No caso das crianças, um especialista deve ser consultado seja a partir de uma suspeita diagnóstica, seja após sua confirmação. Inicialmente, é recomendada a terapia inalatória, com a verificação da correta aplicabilidade da técnica em todas as consultas. Além disso, examinar o ambiente e investigar a existência de agravos que podem piorar o controle da asma é de fundamental importância para que tais problemas sejam minimizados ou até mesmo eliminados.

Nesse sentido, uma das principais causas do não controle da doença é a má adesão ao tratamento, incluindo o não domínio da técnica inalatória, que pode aumentar a necessidade de atendimento emergencial durante uma crise.

Outro ponto de reforço é o controle ambiental, porque a contínua exposição à alérgenos e irritantes também pode causar descontrole da asma.

O próximo passo é abordar as comorbidades que podem contribuir para a má evolução da doença, dentre elas pode se destacar a rinossinusite e obesidade infantil. Essa última quando associada a asma causa complicações mútuas, por isso o agravamento de uma pode acarretar o descontrole da outra. Outro problema associado é o uso constante de corticosteroides sistêmicos, visto que, podem corroborar para o aumento da massa corporal. Além disso, o excesso de peso corporal pode aumentar a dispneia e assim diminuir a função pulmonar. Por fim, pacientes sintomáticos também têm mais dificuldade em realizar atividades físicas, o que pode comprometer ainda mais a atividade pulmonar.

O objetivo do tratamento é controlar as manifestações clínicas e funcionais, evitando as exacerbações agudas. Esse controle pode ser atingido através dos tratamentos disponibilizados, desde que, estes sejam utilizados de maneira adequada.

Deve-se orientar o paciente e a família acerca da doença e de como eliminar ou controlar os fatores desencadeantes, principalmente os domiciliares. Para melhorar controle do tratamento, os pais devem registrar por escrito os sintomas apresentados pela criança e a medicação utilizada, principalmente nos casos de doença moderada ou grave.

A gravidade da asma é um fator fundamental para determinar como se deve prosseguir o tratamento, não existindo uma terapêutica pré-determinada, ou seja, o tratamento deve variar de acordo com a condição clínica do paciente, sendo o melhor tratamento aquele que controla a exacerbação, na menor dose possível.

Vale ressaltar que o medicamento escolhido pode ser alterado, isso dependerá do efeito causado no organismo. Assim, se a criança passar por um controle sintomático por um período mínimo de 03 meses, a dose pode ser reduzida, desde que o paciente continue sendo monitorado.

Antes de se considerar qualquer mudança na terapêutica, deve-se verificar determinados fatores, como: adesão do paciente ao medicamento; erros técnicos no uso dos dispositivos inalatórios; presença de fatores desencadeantes e/ou agravantes.

Os principais fármacos utilizados na farmacoterapia de alívio são os broncodilatadores β2-adrenérgicos inalatórios. Embora possam ser utilizados em conjunto com os corticosteroides sistêmicos ou inalatórios em alguns casos que a broncoconstrição e a inflamação brônquica não são totalmente controladas.

Os corticosteroides inalatórios (CI) são a principal classe de medicamentos usados no tratamento de manutenção, profilático e anti-inflamatório. Uma parcela considerável dos pacientes consegue obter solução para o quadro sintomático principal com doses relativamente baixas. Outro ponto relevante, é que a realização correta desse tratamento pode reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, o que consequentemente, reduz as internações nos serviços de emergência. Entretanto, a retirada súbita deste medicamento pode causar o fim do estado de controle da asma. Além disso, há efeitos colaterais intrínsecos do uso de doses altas por longos períodos, exemplificados por perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise e a consequente diminuição do crescimento, mas sem interferência na maturação da cartilagem.

No entanto, a asma não tratada que leva a exacerbações frequentes com internações e uso de corticoides sistêmicos, causa maior impacto negativo no crescimento da criança, quando comprado ao uso crônico de CI.

Os β2-agonistas de longa duração (LABA) possuem ação mantida por mais de 12 horas. Seu uso deve em terapias deve ser associado aos CI e o uso em monoterapia de LABA é contraindicado. Quando faz a associação LABA+CI há uma melhoria dos sintomas da asma noturna, melhoria da função pulmonar, redução do uso de β2-agonistas de curta duração e reduz o número de crises. Os efeitos colaterais do uso de LABA envolvem a estimulação cardiovascular, tremores musculares e hipocalemia, porém são mais raros que o uso de β2-agonistas via oral.

O montelucaste, um antagonista dos receptores de cisteinil leucotrienos, está disponível para faixa etária pediátrica no Brasil. Esse medicamento tem a capacidade de reduzir sintomas, melhorar função pulmonar, reduzir o número de crises e tem efeito anti-inflamatório. Porém, apresenta menor ação do que CI em baixas doses. O montelucaste também tem vantagens como sua apresentação oral a partir dos 6 meses de idade o que facilita a adesão do tratamento. Não

apresenta efeitos colaterais no crescimento permitindo ser utilizado em casos de asma grave em crianças numa tentativa de diminuir o uso prolongado em altas doses de CI. Apesar dessa vantagem de reduzir a dose do CI, a associação de CI+LABA tem maior efeito que a associação montelucaste + CI.

O uso das xantinas é uma opção terapêutica cada vez mais restrita, devido aos potenciais efeitos colaterais. Deve-se ter cautela com o uso crônico dessa classe de medicamentos, visto que a sua dose tóxica é próxima da dose terapêutica. Os efeitos desses medicamentos não superam os efeitos do LABA. Diante da facilidade de desenvolver efeitos colaterais no uso das xantinas a longo prazo, não é recomendado o seu uso para pacientes com idade inferior a 11 anos.

Entre outras terapias utilizadas na asma, tem-se o brometo de tiotrópio e os anticorpos monoclonais. O tiotrópio é um anticolinérgico de longa ação e seu uso em adolescentes associado aos CI nas etapas 4 e 5 do tratamento apresentou melhora na função pulmonar, porém com poucos efeitos no controle da asma. Já os anticorpos monoclonais disponíveis envolvem o Omalizumabe e Mepolizumabe, porém seu uso permanece restrito para casos de asma grave onde não é possível o controle com a terapia convencional.

A imunoterapia específica também é uma possibilidade terapêutica para doenças alérgicas, como asma. A indicação dessa terapia deve envolver a confirmação da etiologia alérgica. Ademais, é necessária avaliação de um especialista com treinamento em alergia e imunologia e só deve realizar a IT em ambiente hospitalar com garantia de tratamento para eventuais reações fatais.

Ainda dentro da faixa etária pediátrica, pode haver variabilidade na indicação das terapias a serem adotas. Dessa forma, as tabelas a seguir mostram o manejo da asma em crianças com idade entre 6 e 11 anos e idade inferior a 6 anos.

Além do tratamento farmacológico, deve-se orientar ao paciente sobre o controle ambiental que consiste na retirada de alérgenos e de outros irritantes não específicos. Quando não for possível a retirada completa dos alérgenos, pelo menos deve-se tentar reduzir esse contato, como animais domésticos, baratas e ácaros da poeira doméstica. Por fim, o paciente com essa patologia deve receber educação sobre asma constantemente, visto que a maior parte das

falhas no controle de asma são decorrentes de uso inadequado dos dispositivos de inalação, falta de controle ambiental, dificuldades em adquirir as medicações.

Quadro 4 – Manejo da asma em crianças com idade entre 6 e 11 anos.

Etapa	Tratamento	Medicamentos
Etapa I	Tratamento preferencial	CI + SABA por demanda, CI dose baixa quando usar SABA ou dose baixa de CI diária
Etapa II	Tratamento preferencial	CI dose baixa diária + SABA por demanda
	Outras opções	Montelucaste + SABA por demanda ou dose baixa de CI sempre que usar SABA
Etapa III	Tratamento preferencial	CI dose baixa + LABA ou dose média de CI + SABA por demanda
	Outras opções	Dose baixa de CI + montelucaste + SABA por demanda
Etapa IV	Tratamento preferencial	CI dose média + LABA + SABA por demanda, encaminhar para especialista
	Outras opções	CI dose alta + SABA por demanda, adicionar tiotrópio ou montelucaste
Etapa V	Tratamento preferencial	Após fenotipar: adicionar anti-IgE
	Outras opções	Adicionar mepolizumabe ou CO em dose baixa (considerar efeitos adversos)
CI: corticoide inalatório; LABA: β2 agonista de longa duração; CO: corticoide oral; SABA: β2 agonista de curta duração.		

Fonte: Adaptado de Pizzichini MMM, et al., 2020.

Quadro 5 - Manejo da asma em crianças com idade < 6 anos.

Etapa	Tratamento	Medicamentos
Etapa I	Tratamento preferencial	Crianças com sibilância viral ou raros sintomas episódicos: SABA por demanda
Etapa II	Tratamento preferencial	Crianças com sintomas consistentes com asma não bem controlada ou 3 exacerbações/ano: CI em dose baixa + SABA por demanda
	Outras opções	Montelucaste ou uso CI intermitente + SABA por demanda
Etapa III	Tratamento preferencial	Asma mal controlada com dose baixa de CI: dobrar a dose + SABA por demanda
	Outras opções	CI dose baixa + montelucaste + SABA por demanda, considerar encaminhar para especialista

Etapa	Tratamento	Medicamentos
Etapa IV	Tratamento preferencial	Manter tratamento e encaminhar para especialista
	Outras opções	Adicionar montelucaste, aumentar a dose do CI ou adicionar CI intermitente
CI: corticoide inalatório; CO: corticoide oral; SABA: β2 agonista de curta duração; FORM: fumarato de formoterol.		

Fonte: Adaptado de Pizzichini MMM, et al., 2020.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma condição heterogênea que, na infância, prejudica o desenvolvimento da criança, tem um impacto negativo na qualidade de vida e está associada internações hospitalares e aumento da mortalidade. Sua identificação é complexa, uma vez que a inespecificidade dos sintomas abre margem para uma gama de diagnósticos diferenciais. Essa patologia tem diversos fenótipos, consequentemente, ocorre uma variação de prognósticos. Grandes concentrações de poluentes, no ambiente urbano, favorecem o surgimento de asma na infância. No Brasil, sua prevalência é desigual entre regiões, com destaque para a região nordeste. Todavia, é notada uma tendência na queda de hospitalizações e de óbitos, no país, com um aumento na mortalidade dos pacientes hospitalizados.

Sua fisiopatologia envolve mecanismos complexos que dependem da interação entre gene, ambiente e/ou exposição a alérgenos domésticos, ambientais ou ocupacionais. Dessa forma, ocorre uma hiperreatividade, hipercontratilidade e remodelação das vias aéreas estreitando o lúmen da passagem de ar. O quadro clínico pode consistir nas manifestações clássicas, como chiado, tosse, falta de ar e/ou aperto do peito. Entretanto, o diagnóstico pode ser difícil, visto que outras condições que são frequentes nessa faixa etária, como infecções do trato respiratório, possuem sintomas semelhantes a asma.

O diagnóstico de asma em crianças baseia-se na análise de sinais clínicos característicos, como sibilo, tosse e obstrução do fluxo aéreo e da exclusão de diagnósticos diferenciais. Para isso, deve-se recorrer ao exame físico e investigação da história pessoal e familiar. Como também, pode-se utilizar exames auxiliares como a radiografia simples de tórax, espirometria, o ensaio

terapêutico e a investigação de sensibilização a alérgenos para confirmar o diagnóstico de asma nessa faixa etária.

Na abordagem do paciente com asma, inicia-se com a avaliação da gravidade da asma e, posteriormente, investigação de outras causas que podem corroborar para falha no controle da doença. O tratamento não medicamentoso consiste no controle ambiental reduzindo a exposição a alérgenos e evitando situações que provoquem exacerbações. Já o tratamento medicamento é baseado no uso de CI e broncodilatadores, além de possíveis terapias adicionais que devem ser utilizadas de acordo com a individualidade de cada paciente. Por fim, deve ser reforçada a educação dos familiares e cuidadores sobre as características da asma, visando aumentar adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2014 Nov 1;18(11):1269–78.

Biagini Myers JM, Schauberger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in Young children. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1º de maio de 2019;143(5):1803-1810.e2.

Cardoso T de A, Roncada C, Silva ER da, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. O impacto da asma no Brasil: uma análise longitudinal dos dados de um sistema de banco de dados nacional brasileiro. J bras pneumol. junho de 2017;43:163–8.

Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Neto AC, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021. 2021;47(6):e20210273–e20210273.

CDC. Most Recent National Asthma Data. Centers for Disease Control and Prevention. 2019.

Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. Pediatric Research. 2020 Nov 10;

Costa E, Melo JML, Aun MV, Bianchi Jr. PFG, Boechat JL, Wandalsen GF, et al. Guia para o manejo da asma grave. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20159/01;3(5):205–25.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.

Lizzo JM, Cortes S. Pediatric asthma. Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. The Lancet. 2018 Feb;391(10122):783–800.

Pastorino AC, Casagrande RRD. Asma. In: Pastorino AC, Moschione Castro APB, Carneiro-Sampaio M. Alergia e Imunologia para o Pediatra - Série Pediatria - Instituto da Criança FMUSP. 3. ed. São Paulo: Manole, 2018.

Pitchon RR, Alvim CG, Andrade CR de, Lasmar LM de LBF, Cruz ÁA, Reis AP dos. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. Jornal de Pediatria. 2020 Jul;96(4):432–8.

Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. J bras pneumol. 2 de março de 2020;46.

Ribeiro JD, Kuschnir FC. Asma: Abordagem ambulatorial. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de Pediatria. v. 1. São Paulo: Manole. 2022.

CAPÍTULO

5

ASMA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS (GESTANTES, ATLETAS, FIBROSE CÍSTICA E DPOC)

Janaína Cibele de Oliveira Bezerra
Adriana dos Reis Guimarães
Shayara Mikelly de Oliveira Andrade
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Joseane da Silva
Iramirton Figuerêdo Moreira

INTRODUÇÃO

Em algumas situações é necessária uma abordagem individualizada para atingir o controle e prevenir as crises de asma. Necessitam de atenção especial os pacientes portadores de asma que apresentam doenças pulmonares como fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ou paciente asmáticos que são atletas ou gestantes.

A atividade física pode ser um estímulo para sintomas de asma em diversos pacientes, com a broncoconstrição piorando após a interrupção dos exercícios. Nos casos de pacientes atletas de alta performance tendem a apresentar uma maior prevalência de quadros asmáticos quando comparados a indivíduos que não possuem as mesmas práticas físicas. O quadro clínico da asma no atleta é similar ao observado na asma comum, quando ocorre os sintomas, na maioria das vezes acontecem após a prática ou raramente durante o exercício, contudo se assemelha a diversas outras patologias cardiorrespiratórias. Portanto, nesses casos, condições associadas e simuladas a asma devem ser excluídas para diagnóstico correto.

A fibrose cística (FC), por sua vez, é uma doença genética multissistêmica rara que promove a redução progressiva da função pulmonar. A sobreposição

de FC e asma pode levar a dúvidas no momento de seu diagnóstico, visto que os sintomas de ambas resultam na inflamação crônica das vias aéreas levando a sintomas como tosse e dispneia. Ademais, essas duas patologias costumam apresentar-se durante a infância, porém o diagnóstico confirmatório antes dos 5 anos de idade é difícil devido a outras doenças virais terem o potencial de desenvolver sintomas semelhantes.

Outra doença que é bastante prevalente nos pacientes asmáticos é a DPOC, caracterizando a asma-DPOC. A asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são as duas formas mais comuns de doença pulmonar obstrutiva apresentando um grande espectro de fenótipos. A asma-DPOC não constitui uma única doença, mas sim a sobreposição dessas duas doenças e seu tratamento exige uma atenção especial aos mecanismos distintos de cada patologia.

ASMA E FIBROSE CÍSTICA

EPIDEMIOLOGIA

A asma é um problema comum em pacientes com FC, porém, devido à ausência de critérios estabelecidos e validados para confirmar o diagnóstico, é difícil definir a carga da asma em populações com FC. No Estudo Epidemiológico Norte Americano de Fibrose Cística, foram utilizados como critérios para o diagnóstico de asma uma combinação de características clínicas e laboratoriais, envolvendo história pessoal ou familiar de atopia, benefício sazonal de broncodilatadores e eosinofilia. Nesse estudo, a prevalência da sobreposição de asma na população com FC foi de 19% e a distribuição entre pacientes pediátricos e adultos foi semelhante. Já no estudo do Registro Epidemiológico Europeu de Fibrose Cística, foram utilizados critérios mais flexíveis e a prevalência de sintomas semelhantes à asma aumentava de acordo com a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Dessa forma, constatou-se que a prevalência em pacientes com VEF1 acima de 70% do previsto era de 14 a 17% e naqueles pacientes com VEF1 menor que 70% atingiam de 24 a 27%.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico de asma inclui sintomas de chiado episódico, tosse seca e falta de ar. Diante dessas manifestações, a probabilidade de ser asma é aumentada quando apresentarem a associação de mais de um desses sintomas. Ademais, pode haver piora desses achados à noite e variar de frequência e intensidade com o passar do tempo. Outras associações também são sugestivas com o quadro de asma, por exemplo, quando os sintomas são desencadeados por infecções virais respiratórias, exercícios, mudanças no clima, fumaça ou fragrâncias fortes e exposição a alérgenos ambientais específicos.

Já na FC, o sintoma mais prevalente é a tosse produtiva que pode variar em frequência e intensidade. Durante exacerbações pulmonares agudas dessa doença, também é comum a presença de sibilos e dispneia, porém são inespecíficos. Deve-se suspeitar de FC também como diagnóstico diferencial de asma, principalmente em crianças e adolescentes. As principais diferenças da FC para asma consistem na presença de história clínica de tosse produtiva persistente com infecções agudas, mal-estar, anorexia e perda de peso, envolvimento gastrointestinal concomitante (por exemplo, fezes gordurosas soltas).

No exame físico do paciente com FC, a presença de sinais de doenças atópicas podem ser úteis para pensar em asma sobreposta. Da mesma forma, o histórico familiar ou pessoal desse paciente para outras doenças atópicas como eczema ou rinite alérgica também colaboram no raciocínio clínico. De forma geral, há a sobreposição dos sintomas da FC e asma, sendo necessário buscar uma avaliação aprofundada e lançar mão de alguns testes diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

No momento, não há um padrão-ouro para diagnosticar a sobreposição da asma e fibrose cística. A dificuldade para ter exames específicos para essa associação das duas patologias ocorre devido a apresentação dos mesmos sintomas em ambas as doenças. Dessa forma, deve-se avaliar através de uma anamnese completa a história das manifestações clínicas, antecedentes pessoais ou familiares de doenças atópicas e procurar medidas objetivas para reversibilidade do fluxo aéreo. Quando houver suspeita de doença atópica no paciente com fibrose cística, deve-se investigar por meio de TC ou avaliação

sorológica para reatividade à IgE específica. Ademais, avaliar a melhora dos sintomas com o tratamento adequado da suspeita de asma.

Outros exames que podem ser usados para complementar a investigação de asma incluem: espirometria, responsividade ao broncodilatador, teste de provocação brônquica, teste de exercício, teste de alergia e concentração fracionada de óxido nítrico exalado. Porém, todos esses exames possuem reduzida especificidade quando há FC associada sendo insuficiente para diagnosticar as doenças associadas. Dessa forma, o diagnóstico de asma raramente é direto na população que possui FC sendo feito um diagnóstico de exclusão.

Além da asma sobreposta, deve-se atentar para outros diagnósticos diferenciais como aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) que também é muito comum em pacientes com fibrose cística. A ABPA é caracterizada por episódios repetidos de sibilos, opacidades pulmonares passageiras e desenvolvimento de bronquiectasias. Assim, também pode acabar criando confusão no momento do diagnóstico.

TRATAMENTO

O tratamento atual para sobreposição das duas doenças é o mesmo de indivíduos que possuem asma e não têm diagnóstico de FC. O objetivo do tratamento consiste em controlar o processo inflamatório, controlar os sintomas, prevenir exacerbações e hospitalizações. As terapias disponíveis incluem β2-agonistas, corticosteroides inalatórios (ICS), antileucotrienos, antagonistas muscarínicos, corticosteroides sistêmicos e biológicos.

O uso de β2-agonistas de curta ação (SABA) para broncodilatação é fundamental para o tratamento de FC. A utilização dessa terapia tem como objetivo melhorar a higiene pulmonar, prevenir broncoespasmos associados a outros medicamentos específicos para FC e também controlar sintomas durante exacerbação pulmonar aguda. Já para a asma, os SABAs são comumente utilizados, independente da presença de FC, juntamente com ICS conforme necessário. Logo, a utilização dessa terapia apresenta benefícios para ambas as patologias.

Já os β2-agonistas de longa duração (LABA) são associados com ICS para terapia de manutenção na asma persistente, apresentando benefícios no seu controle reduzindo a taxa de mortalidade. O uso dessa terapia no contexto da

asma em sobreposição da FC ainda necessita de mais estudos para esclarecer seu papel.

O uso de ICS é essencial para terapia a longo prazo da asma, visto que os mecanismos fisiopatológicos dessa patologia envolvem a inflamação crônica das vias aéreas. Já na FC, a atuação dos corticosteroides possui papel semelhante devido a inflamação das vias aéreas causadas pelo funcionamento anormal da proteína CFTR. Apesar dos benefícios em ambas as doenças isoladamente, ainda é insuficiente os dados disponíveis na sobreposição dessas patologias. Logo, necessita-se de investigações para confirmar se o benefício supera os riscos potenciais do uso de corticoides a longo prazo.

A terapia com antagonistas de leucotrienos possuem capacidade de reduzir a inflamação ao diminuir os eosinófilos séricos. Seu uso é apoiado para o tratamento de asma e geralmente são iniciados no lugar dos ICS ou usados em terapia combinada com ICS e LABA. Apesar do seu uso na substituição de ICS, a monoterapia com antagonistas de leucotrienos se mostra inferior a terapias com ICS. Ademais, deve-se atentar com efeitos colaterais psiquiátricos, especialmente, em crianças.

Os antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMA), são usados como broncodilatadores ao atuarem nos receptores muscarínicos das vias aéreas. Essa terapia é segura e bem tolerada tanto em adultos quanto crianças que possuem FC. Porém, por não apresentar atividade anti-inflamatória, deve ser associado a um ICS.

A corticoterapia sistêmica não é recomendada devido ao risco de efeitos adversos significativos, como aumento do risco de diabetes e retardo de crescimento. Esses efeitos associados a tendência de pacientes com FC terem maior predisposição para outras comorbidades levam a contraindicação dessa terapia por longo prazo. No momento, os glicocorticoides são reservados para situações específicas como ABPA, exacerbação da asma ou exacerbações graves da FC. Em relação à sobreposição de asma e FC ainda faltam dados que apoiem o benefício do uso dessa terapia.

As terapias avançadas imunossupressoras, como anticorpos monoclonais para IgE, IL-4 e IL-5 apresentam diversos benefícios como redução significativa

da frequência das exacerbações e melhora no VEF1, especialmente na asma grave com fenótipo Th2.

Entre as principais terapias avançadas destaca-se omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe.

Quadro 1 - Classe de drogas usadas para síndrome de sobreposição de fibrose cística-asma.

Classe de drogas	Síndrome de sobreposição de fibrose cística-asma
β2-agonistas de curta atuação	-Antes da desobstrução das vias aéreas -Sintomas de início súbito -Exacerbações agudas -Prevenção de broncoespasmo antes de antibióticos inalatórios e/ou solução salina hipertônica
β2-agonistas de longa duração	-Frequentemente usado em combinação com ICS para asma persistente em pacientes com FC
Corticosteroides inalatórios	-Dados duvidosos para uso, embora frequentemente usados por médicos
Antagonistas de leucotrienos	-Pode ser benéfico em pacientes com características atópicas ou eosinofilia
Antagonista muscarínico de longa duração	-Pode ser seguro e eficaz, mais estudos são necessários
Glicocorticoides sistêmicos	-Dados insuficientes sobre o uso a longo prazo -Recomendar o uso da duração efetiva mais curta para exacerbações agudas
Biológicos	-Relatos de casos demonstraram melhora no VEF1 -Múltiplas investigações atuais em andamento
ICS: Corticosteroides inalatórios; **FC:** Fibrose cística; **VEF1:** Volume expiratório forçado no primeiro segundo.	

Fonte: Adaptado de Marion CR, et al., 2021.

ASMA EM GESTANTES

EPIDEMIOLOGIA

A asma é a doença respiratória crônica mais frequente durante a gestação, podendo diante de algumas situações agravar-se durante esse decurso. O desenvolvimento e a exacerbação dos sintomas ocorrem principalmente a

partir do segundo trimestre, as causas estão relacionadas a falta de controle das manifestações da doença. Essa dificuldade do controle pode ser provocada pela interrupção ou pela redução dos fármacos utilizados para o tratamento, modificações físicas ou mecânicas influenciadas pela presença e crescimento fetal. Em alguns raros casos, pode-se observar uma melhora significativa a partir da 36º semana de gestação.

As taxas de prevalência de asma na gravidez são distintas na literatura. Em alguns países, como o Canadá, observa-se que essa patologia acomete 0,43% das mulheres grávidas, enquanto países como os Estados Unidos a taxa pode chegar até 8,4%. Em um estudo observacional transversal analítico com dados de mães de uma coorte de nascimentos em maternidades da região metropolitana de Aracaju, foi identifica a prevalência de 6,3%. Porém, ainda há poucos estudos no Brasil, no momento estima-se que a prevalência no país se aproxime do padrão norte-americano variando entre 5 e 8%.

QUADRO CLÍNICO

Durante a gravidez o quadro clínico da asma apresenta-se de forma heterogênea, de forma que alguns pacientes terão o quadro clínico sintomatológico agravado, outras poderão desenvolver atenuação das manifestações da doença e ainda possuem aquelas que não terão nenhuma alteração. O período com mais riscos de ocorrer exacerbações é o segundo trimestre da gravidez, isso se deve a alterações mecânicas ou hormonais atreladas às modificações fisiológicas do corpo da mãe bem como pode ocorrer por interrupção ou diminuição dos medicamentos para asma devido à preocupação da gestante ou de profissionais de saúde.

Ademais, durante o período da gravidez as mulheres tornam-se mais suscetíveis a infecções, principalmente infecções virais, podendo assim levar a um desenvolvimento ou agravamento de um quadro asmático, conduzindo assim a complicações maternas e fetais, por exemplo, parto prematuro, mortalidade perinatal, lactente com baixo peso e restrição de crescimento, parto cesáreo, e o aumento dos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia na progenitora. Somado a isso, existe também a influência de hormônios, citocinas, mecanismos inflamatórios

e marcadores humorais responsáveis por desencadear um processo inflamatório durante a gestação o que colabora para o desenvolvimento da patologia.

A asma possui um curso individual e imprevisível dependendo de situações ambientais e fisiológicas diversas, e em alguns casos pode ocorrer uma melhora em uma fração dos pacientes, por outro lado, uma fração maior desses pacientes acabam piorando ou mantendo-se controlado a partir do uso efetivo de drogas. Essa patologia quando controlada diminui substancialmente as chances de problemas durante a gestação e durante o desenvolvimento inicial da progênie. Por razões supracitadas, é importante um acompanhamento clínico especializado com a disposição que possa resguardar tais complicações durante a ciese.

DIAGNÓSTICO

A obtenção do diagnóstico da asma é complexa, por ser uma pneumopatia heterogênea onde as manifestações clínicas apresentam-se de formas variadas, modificando de indivíduo para indivíduo. Dessa forma, busca-se obter o diagnóstico baseado em condições clínicas e funcionais da gestante. Para isso, deve-se investigar os possíveis fatores desencadeantes das crises asmáticas, levando-se em consideração a inflamação brônquica como principal achado fisiopatogênico para a doença.

A realização da espirometria para diagnóstico funcional da asma é uma das formas segura de avaliar a função pulmonar. Esse teste é feito por meio de um espirômetro, levando em consideração os parâmetros que não se alteram durante o período gestacional. Os critérios utilizados como indicativos de asma em gestantes a partir da espirometria consistem em:

- Obstrução do fluxo aéreo com VEF1 <80% do previsto (previsto = 380-550 L/min) e da relação VEF1/CVF inferior a 75 (VEF1 - volume expiratório forçado no 1º segundo e CVF – capacidade vital forçada, depois de inspirar até a capacidade pulmonar total, expire rápido e intensamente);
- Obstrução do fluxo aéreo que melhora significativamente após uso de broncodilatador de curta duração;

- Aumento de 20% no VEF1 após uso de corticosteroides por duas semanas;
- Variação diurna no pico de fluxo expiratório (PFE) – diferença entre medida de PFE pela manhã e à noite > 20%, é importante realizar média de três medidas em cada turno avaliado em 2-3 semanas. O PFE pode ser avaliado através de um fluxômetro portátil, "peak-flow";
- Aumento de 20% no PFE após uso de broncodilatador de curta duração;
- Teste de broncoprovocação com agentes broncoconstritores (histamina ou metacolina) positivo realizado se espirometria normal em gestantes com sintomas de asma – é considerado positivo se redução de 20% no valor do VEF1.

Para mais, é importante examinar a existência, frequência e horários de sintomas como: dispneia, tosse, sibilância e desconforto torácico. Nessas pacientes é imprescindível realizar a ausculta pulmonar para verificar se existe a presença de chiados expiratórios e realizar exames para afastar outras patologias. Ademais, a avaliação da história pregressa de asma, assim como a frequência e intensidade das crises possuem fundamental relevância.

TRATAMENTO

Inicialmente, em todos os casos de asma recomenda-se a eliminar ou reduzir ao máximo aos agentes agressores desencadeantes de processos alergênicos, irritantes do trato respiratório, deve-se fazer o mesmo nas condições de gestação. As exacerbações da asma no período de gravidez trazem mais riscos que a utilização dos fármacos para o controle da comorbidade, pois os tratamentos diferem muito daqueles utilizados no controle da patologia em mulheres que não estão gestantes. Dessa forma, deve-se avaliar cautelosamente os riscos e benefícios dos fármacos a serem utilizados.

É recomendado que as grávidas asmáticas continuem com o tratamento farmacológico que já utilizavam antes da gestação, desde que esses sejam considerados seguros para essa condição especial. Em caso de asma persistente em gestante, os corticoides inalatórios têm se mostrado seguros para uso, sendo o fármaco de primeira escolha nesses casos. Vale ressaltar que, durante o período de gestação as mulheres apresentam uma maior suscetibilidade a infecções

respiratórias, principalmente as virais, portanto, é necessário monitorar e aumentar os níveis de atenção às gestantes, além de se tratar imediatamente caso desenvolvam qualquer tipo de infecção de caráter respiratório durante esse período. O monitoramento mensal da asma também é de fundamental importância, situações de exacerbações agudas devem ser tratadas com 2-agonista de curta duração (SABA), oxigênio e corticosteroide sistêmico com o fito de evitar hipóxia fetal.

ASMA EM ATLETAS

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com estudos em coortes suscetíveis, há uma prevalência de 25-75% de asma em atletas de elite. Além disso, atletas recreativos também tem um aumento na frequência de asma quando comparado com a população em geral, um estudo feito no Reino Unido observou-se uma prevalência em torno de 15%. Além disso, os atletas de alta performance tendem a apresentar uma maior prevalência de pneumopatias quando comparados a indivíduos que não possuem as mesmas práticas físicas, entre as principais doenças pulmonares associadas temos a asma, rinite, e infecções recorrentes. A literatura recente aponta que a primazia dessas pneumopatias está relacionada a broncoconstrição, ou seja, o estreitamento momentâneo das vias aéreas induzido pela prática de exercício físico. Simultaneamente, ocorre uma maior ampliação da ventilação aumentando o fluxo de oxigênio nas vias levando a um estado de ressecamento da mucosa local simulando um quadro agressor levando a um quadro inflamatório no organismo.

QUADRO CLÍNICO

A atividade física pode ser um estímulo para os sintomas de asma em muitos pacientes, com broncoconstrição piorando após a interrupção dos exercícios. No entanto, em situações de dispneia, é fundamental afastar outras condições como comorbidades, obstrução laríngea induzível ou falta de condicionamento físico. Melhorar a aptidão cardiopulmonar pode atenuar

os riscos de dispneia que não está relacionado a limitação de fluxo aéreo e por vezes é atribuído a asma.

O quadro clínico da asma no atleta é simelhante ao observado na asma comum, quando ocorre os sintomas, na maioria das vezes acontecem após a prática ou raramente durante o exercício. O pico transcorre num hiato de tempo entre 10 e 15 minutos e após 30 a 60 minutos a sintomatologia desaparece espontaneamente. Logo depois de 2 a 3 horas se o esforço for realizado novamente não desencadeará os sintomas e se desencadear são leves, esse é o período refratário.

A exposição dos esportistas durante longos treinos de alto rendimento a condições ambientais adversas como frio, poluentes e alérgenos favorecem a instalação de problemas respiratórias como, rinite alérgica ou não alérgica, obstrução laríngea, tosse crônica e infecções respiratórias recorrentes. Assim, o treino intenso proporciona ao atleta respirar grandes volumes de ar não condicionado, o qual resulta na desidratação das vias aéreas, proporcionando uma vasoconstrição da circulação brônquica e, posteriormente uma hiperemia reativa ao retornar à ventilação normal. Isso ocasiona o estresse mecânico propiciando o estreitamento das vias aéreas sendo esse quadro expressado por indivíduos com BIE (Broncoespasmo Induzido por Exercício).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de asma em esportistas de alto rendimento pode ser corroborado por teste de função pulmonar no qual ocorra a provocação brônquica, a título de exemplo, a espirometria. A espirometria é usada como teste de reversibilidade broncodilatadora, considerado como primeira linha para avaliar pacientes asmáticos que manifestam os sintomas quando submetidos aos exercícios de elevada intensidade, bem como para os que possuem BIE (Broncoespasmo Induzido por Exercício).

É importante realizar a espirometria como diagnóstico diferencial, pois existem outras diversas condições clínicas associadas que podem assemelhar-se ao quadro de asmático tendo em vista que é um distúrbio clínico com manifestações heterogêneas, podendo ser análogo a quadros clínicos típicos respiratórios ou cardiorrespiratórios como: rinite, disfunção respiratória,

patologias cardíacas, distúrbios laríngeos por obstrução induzida e excesso de exercício físico. Nesses casos, condições associadas e simuladas a asma devem ser excluídas para diagnóstico correto.

Desse modo, o teste é identificado como positivo quando a reversibilidade do broncodilatador VEF1 é maior ou igual a 12% ou 200ml. No que concerne ao teste de provocação brônquica há disponíveis tanto os diretos, quanto os indiretos que auxiliam no diagnóstico de BIE. Além disso, de acordo com a Agência Mundial Antidoping é obrigatório que atletas em uso de fármacos antiasmáticos sejam submetidos ao teste de provocação brônquica.

TRATAMENTO

A asma no atleta pode ser evidenciada em dois cenários: o da asma induzida pelo exercício (AIE), na qual o fator externo desencadeante é a realização do exercício. Nesses casos, o tratamento medicamentoso deve seguir as mesmas diretrizes internacionais do indivíduo com sintomas associados à asma. Nessa ótica o uso regular e contínuo de glicocorticoides inalatórios é a base do tratamento. Já o β2-agonista inalatório, deve ser individualizado para casos de emergência.

No que tange ao cenário pelo qual o atleta é asmático e as crises não são induzidas por exercícios, deve-se utilizar diariamente um corticosteroide inalatório associado a um β2-agonista de curta duração (SABA) ou associar com uma dose baixa de β2-agonista de longa duração (LABA) como o formoterol.

Contudo, as medidas comportamentais são tão importantes para o tratamento quanto os medicamentos. Dessa forma, os sintomas podem ser controlados com a realização do aquecimento antes do exercício. Apesar da atividade física não apresentar nenhum benefício específico para função pulmonar ela deve ser indicada para pessoas com asma com o fito de promoção de saúde no contexto geral.

Nessa lógica, não existem evidências que indiquem uma atividade física em detrimento de outra no contexto da asma. Como medidas preventivas é imperioso evitar exposição a poluentes do ar, níveis altos de cloro na piscina bem como treinamento em condições de frio extremo ou poluição, recomenda-

se a eliminar ou reduzir ao máximo os agentes agressores desencadeantes de processos alergênicos, irritantes do trato respiratório.

ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

EPIDEMIOLOGIA

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são duas formas mais comuns de doença pulmonar obstrutiva apresentando um grande espectro de fenótipos. A sobreposição dessas duas patologias é bastante comum. Entre os pacientes que possuem DPOC, a asma coexiste entre 10 e 40% dessa população, enquanto que os pacientes que possuem asma, cerca de 15 a 35% dos indivíduos têm DPOC.

As taxas de prevalência da sobreposição asma-DPOC variam de 9 a 55% de acordo com o sexo, idade e diferentes critérios usados pelos pesquisadores. Ademais, aqueles pacientes que apresentam as características de asma e DPOC, quando comparados com aqueles que apenas tem o diagnóstico de asma ou DPOC isoladamente, possuem maior frequência de exacerbações, pior qualidade de vida, declínio acelerado da função pulmonar, aumento da mortalidade e uso de recursos de saúde.

QUADRO CLÍNICO

A asma é caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e definida pela história de sintomas como sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse, associados com limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Já a DPOC é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias respiratórias.

A sobreposição asma-DPOC, por sua vez, não constitui uma única doença, porém sim a sobreposição dessas duas doenças. As características clínicas, portanto, compreendem os sintomas de asma e da DPOC apresentando amplo espectro de patologia das vias aéreas. As manifestações clínicas dessa sobreposição geralmente ocorrem em pacientes acima de 40 anos de idades com histórico clínico de atopia, rinite alérgica ou diagnóstico prévio de asma.

Ademais, os pacientes podem apresentar antecedente de exposição a alérgenos, a fumaça de tabaco ou biomassa.

Na espirometria é esperada obstrução com volume expiratório forçado em um segundo para capacidade vital forçada (VEF1/CVF) menor que 70%. Entre os achados laboratoriais, o sangue e o escarro apresentam eosinofilia e o IgE pode estar elevado. Em pacientes asmáticos também pode ter escarro neutrofílico. Nos achados de imagens, pode apresentar enfisema e hiperinflação.

DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial do paciente com asma-DPOC deve ser próxima da avaliação de asma e DPOC separadamente. Na história clínica, busca-se determinar a gravidade, frequência e duração dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e escarro. Investiga-se o quanto esses sintomas estão limitando suas atividades diárias incluindo exercícios físicos. Deve-se buscar, também, por antecedentes pessoais de rinite alérgica ou até mesmo diagnóstico prévio de asma ou DPOC. Por fim, verifica-se possíveis exposições a vapores, poeiras e fumaça de tabaco.

Os exames laboratoriais, apesar de não serem solicitados rotineiramente, podem auxiliar quando há dúvidas no diagnóstico. Entre os testes que podem sugerir a presença de asma ou de asma-DPOC encontra-se: IgE sérica total, contagem de eosinófilos no sangue periférico, testes cutâneos ou imunoensaios para sensibilidade a alérgenos. Testes de função pulmonar, por sua vez, são essenciais para avaliação de doenças das vias aéreas, visto que essas patologias apresentam limitação persistente e variável do fluxo aéreo. A espirometria é o teste mais utilizado para avaliação inicial.

Quadro 2 – Características de espirometria entre asma, DPOC e asma-DPOC

Espirometria	Asma	DPOC	Asma-DPOC
VEF1 normal /CVF pré ou pós-BD	Compatível com diagnóstico	Não compatível com o diagnóstico	Não compatível com o diagnóstico
Pós-BD FEV1/CVF <0,7	Indica limitação do fluxo aéreo, mas pode melhorar espontaneamente	Necessário para diagnóstico	Geralmente presente
Aumento pós-BD no VEF1 ≥12% e 200ml	Comum no curso da asma, mas pode não estar presente quando bem controlada	Comum e provável quando o VEF1 está baixo	Comum e provável quando o VEF1 está baixo
Aumento pós-BD no VEF1 ≥12% e 400ml	Alta probabilidade de asma	Incomum na DPOC e considere Asma-DPOC	Compatível com diagnóstico de Asma-DPOC
VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; **CVF:** capacidade vital forçada; **BD:** broncodilatador.			

Fonte: Adaptado de Mart MF, Peebles RS, 2020.

Ademais, deve-se sempre considerar diagnósticos diferenciais das vias aéreas que podem apresentar características semelhantes e, por conseguinte, precisam ser descartados. Entre os principais diagnósticos diferenciais destaca-se: bronquiectasia, bronquite crônica, doença pulmonar intersticial. Dessa forma, o diagnóstico precoce de asma, DPOC e asma-DPOC evita tentativas desnecessárias de terapia ou atrasos em seu tratamento.

DIAGNÓSTICO

O tratamento compreende medidas não farmacológicas e terapia medicamentosa. Inicialmente deve-se incentivar a busca por eliminação de fatores de risco modificáveis como cessação do tabagismo. A vacinação adequada nesses pacientes é útil, visto que infecções são causas comuns de exacerbações em ambas as doenças. Ademais, outras orientações devem compreender evitar alérgenos naqueles pacientes com suspeita de contribuição alérgica na asma-DPOC, educar sobre técnicas de inalação, tratar outras comorbidades, buscar a prática de atividade física e reabilitação pulmonar.

Em relação à terapia medicamentosa, a base do tratamento são os glicocorticoides inalatórios (ICS) com ajuste gradual de acordo com a resposta ao medicamento. Associados ao ICS, deve-se utilizar um broncodilatador inalatório com início de ação rápida, como β2-agonista de ação curta ou antagonista muscarínico de ação curta, para alívio de sintomas conforme a demanda do paciente. Em alguns casos, pode ser necessária a adição de β2-agonista de ação prolongada (LABA) e/ou antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA), porém a monoterapia com LABA deve ser evitada. Quando houver sintomas persistentes ou apresentar exacerbações recorrentes apesar da terapia com ICS, pode-se utilizar a terapia tripla que compreende o ICS, LABA e LAMA.

Em alguns casos pode ser necessário o encaminhamento para investigações especializadas. Geralmente são casos de pacientes com: sintomas persistentes e/ou exacerbações apesar do tratamento; incertezas diagnósticas; suspeita diagnóstica com sintomas ou sinais atípicos; suspeita de doença crônica das vias aéreas com poucas características sindrômicas de asma e DPOC; comorbidades que dificultam a avaliação; eventuais dificuldades que apareçam durante o tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença comum em pacientes com FC, porém a ausência de critérios estabelecidos para o seu diagnóstico nessa população dificulta a busca por dados epidemiológicos. Essas duas patologias costumam apresentar-se durante a infância e o diagnóstico confirmatório é um desafio, visto que seus sintomas se sobrepõem. O quadro clínico consiste em sintomas da asma incluindo chiados episódicos, tosse seca e dispneia, além de sintomas da FC sendo mais frequente tosse produtiva, sibilos e dispneia. O diagnóstico é feito por exclusão baseado na história dos sintomas, antecedentes pessoais ou familiares de doenças atópicas. Na suspeita do diagnóstico, deve-se realizar TC ou avaliação sorológica para reatividade à IgE específica. As terapias disponíveis para o tratamento consistem em β2-agonistas, corticosteroides inalatórios, antileucotrienos, antagonistas muscarínicos, corticosteroides sistêmicos e biológicos.

Na gravidez, a obtenção do diagnóstico da asma é complexa, por ser uma pneumopatia heterogênea onde as manifestações clínicas apresentam-se de formas variadas. Busca-se um rápido diagnóstico baseado em condições clínicas e funcionais juntamente com testes para diagnóstico diferencial. Conclui-se nesse ponto que a asma possui curso individual e imprevisível e representa um risco eminente para o feto e para a gestante quando não se há um controle efetivo da doença durante o período da ciese. Dessa forma, é de suma importância que se faça uso de acompanhamento clínico especializado e tratamento individualizado e diagnóstico precoce a fim de que se possa prevenir complicações adjacentes e riscos na gestação.

As pneumopatias são achados clínicos relevantes e tendenciosos em atletas de alta performance, incluindo nestes, a asma. Acredita-se que esses quadros estão associados com o estreitamento momentâneo durante a prática da atividade física, levando ao aumento do fluxo e ressecamento das mucosas simulando um quadro inflamatório, contudo o quadro asmático diminui ao fim do exercício. O quadro clínico da asma em pacientes atletas é similar ao observado na asma comum tendo período refratário com sintomas leves. O tratamento diverge dos cenários desencadeadores da doença seguidos de cenários com pacientes atletas asmáticos e asma induzida por exercício.

Já a asma e a DPOC são doenças que apresentam uma grande variedade de fenótipos e podem estar sobrepostas na população caracterizando Asma-DPOC. O quadro clínico compreende tanto as manifestações da asma quanto da DPOC destacando-se sibilância, falta de ar, aperto no peito, tosse limitação do fluxo aéreo. O diagnóstico é feito a partir de achados clínicos e pode-se utilizar de avaliação laboratorial quando houver dúvida no diagnóstico. Ainda na avaliação inicial deve ser realizado teste de função pulmonar, sendo priorizada a espirometria. A base do tratamento é feita através de ICS associados a broncodilatadores como LABA e LAMA, também devem ser adotadas medidas não farmacológicas para melhorar a função pulmonar e evitar exacerbações.

REFERÊNCIAS

Allen H, Backhouse SH, Hull JH, Price OJ. Política antidoping, isenção de uso terapêutico e uso de medicamentos em atletas com asma: uma revisão narrativa e avaliação crítica dos regulamentos atuais. Medicina Esportiva. maio de 2019 ;49(5):659–68.

Almeida MLD, Santana PA, Gurgel AM d'Ávila NG, Vianna EO. Asma e gravidez: repercussões no recém-nascido. 2010;36(3)

Athanazio RA, Silva LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J bras pneumol. junho de 2017;43:219–45.

Campos HS, Ungier CE. Asma e DPOC: está na hora de mudar conceitos e o foco do tratamento. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20184/01 ;2(2):229–37.

Campos HS. Asma e DPOC: duas faces de um mesmo dado? Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20187/01;2(3):302–8.

Candemir I. A revisão narrativa do manejo da doença pulmonar obstrutiva crônica na Turquia: tratamento médico, reabilitação pulmonar e redução do volume endobrônquico. J Thorac Dis. junho de 2021;13(6):3907–17.

Côté A, Turmel J, Boulet LP. Exercício e asma. Semin Respir Crit Care Med. fevereiro de 2018 ;39(01):019–28.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2022.

Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HAWM. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. Pediatr Pulmonol. março de 2014;49(3):205–13.

Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, Coriati A, Cortes D, Vadas P, et al. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. janeiro de 2020;19(1):119–24.

Marion CR, Izquierdo M, Hanes HC, Barrios C. Asma na fibrose cística: definições e implicações desta síndrome de sobreposição. Curr Allergy Asthma Rep. 9 de fevereiro de 2021;21(2):9.

Mart MF, Peebles RS. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Curr Opin Immunol. outubro de 2020;66:161–6.

Mauad Filho F, Dias CC, Ramos D, Nogueira AA, Berezowski AK, Duarte G. Asma e gravidez: tratamento hospitalar. Ver Bras Ginecol Obstet. Setembro de 2001; 23:523-7.

Mekov E, Nuñez A, Sin DD, Ichinose M, Rhee CK, Maselli DJ, et al. Atualização na sobreposição asma-DPOC (Aco): uma revisão narrativa. Int J Chron Obstrução Pulmon Dis. 2021;16:1783–99.

Mendes RFP, Nomura RMY, Ortigosa C, Francisco RPV, Zugaib M. Asma na gestação: efeitos na vitalidade fetal, complicações maternas e perinatais. Revista da Associação Médica Brasileira. 1º de março de 2013;59(2):113-9.

Namazy JA, Schatz M. Estratégias contemporâneas de manejo e tratamento para asma durante a gravidez. Especialista Rev Respira Med. setembro de 2021;15(9):1149–57.

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. The Lancet. 2018 Feb;391(10122):783–800.

Patel SD, Bono TR, Rowe SM, Solomon GM. Terapias direcionadas CFTR: avanços recentes na fibrose cística e possibilidades em outras doenças das vias aéreas. Eur Respir Rev. 30 de junho de 2020;29(156):190068.

Roman-Rodriguez M, Kaplan A. Relatório de estratégia Gold 2021: implicações para a sobreposição asma-DPOC. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 14 de junho de 2021;16:1709–15.

Santo AH, Silva-Filho. Tendências de mortalidade relacionadas à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte. 2021;47(2):e20200166–e20200166.

Santos LJM, Martinez BP, Correia HF. Perfil de internações hospitalares e mortalidade por doenças respiratórias obstrutivas crônicas nas regiões brasileiras, entre os anos de 2016 e 2018. Revista de Ciências Médicas e Biológicas . 20 de dezembro de 2019;18(3):344–6.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007 Mar 26;

CAPÍTULO
6

ANAFILAXIA

Julio César Campos López
Rodrigo Ricardo Medeiros Alécio
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

DEFINIÇÃO

Anafilaxia é caracterizada como uma reação sistêmica aguda grave e potencialmente fatal que acomete vários órgãos e sistemas simultaneamente. Ocorre devido à ação de mediadores presentes nos mastócitos e basófilos ativados, além do envolvimento e de outras células e mediadores, mediante contato com substância causadora específica. A intensidade da liberação dessas substancias e a sensibilidade individual é que determinam a repercussão clínica da síndrome anafilaxia.

Clinicamente, alguns ou todos os seguintes sinais e sintomas podem estar presentes: urticária, angioedema, comprometimento respiratório e gastrintestinal e/ou hipotensão arterial. A ocorrência de dois ou mais destes sintomas, imediatamente após a exposição a alérgeno suspeito, alerta para o diagnóstico e a necessidade de tratamento imediato

EPIDEMIOLOGIA

Publicações recentes indicam uma incidência global entre 50-112 episódios por 100.000 pessoas/ano, enquanto a prevalência ao longo da vida, tem um estimado de 0,3-5,1%, com variações que dependem do tipo de definição utilizada, metodologia e área geográfica. Nas reações anafiláticas graves a mortalidade é de 0,65 a 2%, o que representa 1 a 3 mortes/1milhão de pessoas.

Uma recente revisão sistemática, mostrou que a prevalência de anafilaxia em crianças varia de 1-761/100.000 crianças/ano. No entanto, o pouco conhecimento dos profissionais da saúde sobre o diagnóstico correto implica em subnotificação dos casos. Um dado preocupante é a recorrência das reações de 26,5-54,0% dos pacientes com anafilaxia, em um tempo estimado de acompanhamento de 1,5-25 anos. Estes dados sugerem que os pacientes anafiláticos não estão recebendo as devidas orientações quanto á prevenção de crises.

A incidência da anafilaxia vem crescendo nos últimos anos, entretanto há poucos dados sobre sua epidemiologia no Brasil. Na maioria das vezes é limitada a estudos de pequenos grupos populacionais, com resultados variáveis a depender dos critérios diagnósticos para a definição dos casos, local de estudo e população avaliada.

O Registro Brasileiro de Anafilaxia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (RBAASBAI) teve como objetivo ampliar o conhecimento sobre anafilaxia em indivíduos brasileiros. Neste estudo, os alimentos foram os desencadeantes mais comuns entre crianças/adolescentes, e os fármacos entre adultos brasileiros. A adrenalina continua sendo subutilizada, reforçando a necessidade de maior disseminação do tratamento adequado da anafilaxia.

FISIOPATOLOGIA

A anafilaxia pode ocorrer por mecanismos Imunológicos (alérgicos) como por mecanismos não imunológicos (não alérgicos). Independente do mecanismo envolvido, a apresentação clínica é semelhante e o termo antigo “anafilactóide” não deve ser mais utilizado.

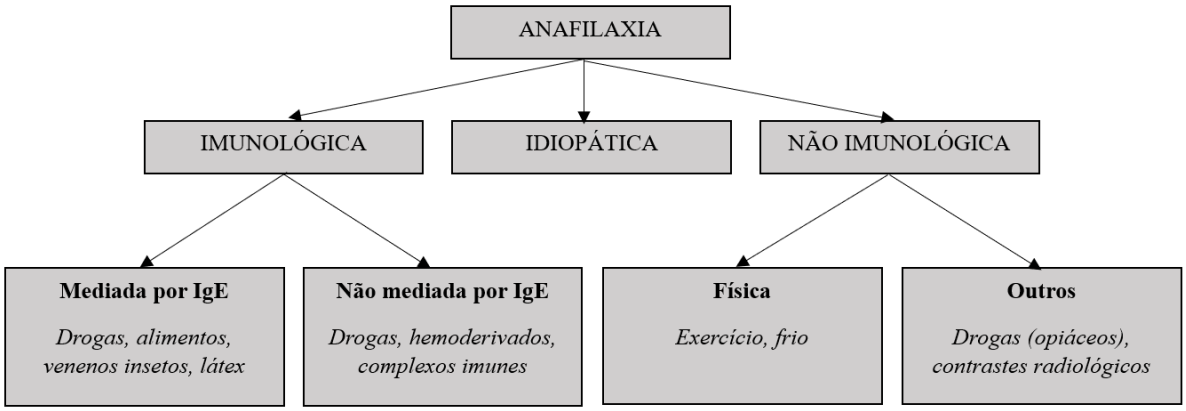
O mecanismo clássico da anafilaxia envolve a produção do anticorpo IgE específico para os alérgenos. Quando ocorre sensibilização mediante contato com o alérgeno, a IgE liga-se à membrana de mastócitos e basófilos. Esta sensibilização pode ser comprovada através de testes *in vivo* e *in vitro*. Dependendo da susceptibilidade individual do paciente sensibilizado, em um novo contato com o alérgeno pode ocorrer liberação das aminas vasoativas presentes nos grânulos dos mastócitos e basófilos, através da ligação deste alérgeno à IgE ligada na superfície destas células. As manifestações clínicas da

anafilaxia são inicialmente decorrentes da ação desses mediadores, mas outras células e mediadores também estão envolvidos no processo. No entanto, ocorre também liberação de mediadores por mecanismos inespecíficos, ou seja, não mediados pela IgE. Outros mecanismos podem estar envolvidos na anafilaxia como ativação do sistema complemento levando a produção de C3a e C5a que ativam os mastócitos, ou modulação da cascata do ácido araquidônico com liberação de leucotrienos, ou degranulação/ativação direta dos mastócitos, entre outros mecanismos.

Cofatores como exercício, álcool, infecções agudas, ciclo menstrual, estresse, febre, entre outros, também potencializam o risco de anafilaxia e devem ser considerados na investigação clínica.

Outros fatores que aumentam o risco de desenvolver uma reação mais grave ou fatal são a presença de doenças concomitantes como asma, doenças cardiovasculares, mastocitose, além de idade avançada, gestação, uso de betabloqueadores e de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

Figura 01: Mecanismo de anafilaxia.



Fonte: Adaptado de F. Estelle Simons, et al, 2006.

FATORES DESENCADEANTES

A anafilaxia pode ocorrer, principalmente, nos casos de alergia alimentar alimentos (leite e ovo em crianças), insetos (veneno de abelhas, vespas, marimbondos e formigas) e medicamentos (mais comum em adultos pelo uso de anti-inflamatórios e antibióticos).

Outro desencadeador de anafilaxia é o látex, presente em equipamentos médicos, balões de ar e preservativos. Pessoas alérgicas ao látex podem ter reação cruzada com vários alimentos, sendo as frutas as mais implicadas como kiwi, abacate, mamão papaia, tomate, banana e outros alimentos como castanhas e mandioca.

Exercícios físicos também podem causar anafilaxia de forma isolada ou associada à ingestão prévia de alimentos ou medicamentos. Em algumas crises, não se consegue identificar o agente causal, caracterizando a anafilaxia idiopática.

Um estudo da OLASA (*Online Latin American Survey on Anaphylaxis*) que envolvia 634 pacientes de outros países latino-americanos, incluído o Brasil, demonstrou que as medicações foram os principais desencadeantes nas crises anafiláticas (principalmente os anti-inflamatórios não esteroidais, seguido por antibióticos); em segundo lugar estão os alimentos (peixe e frutos de mar, leite, frutas, trigo, amendoim, ovo, castanhas, mandioca e outros); a seguir está a alergia ao veneno de insetos, imunoterapia, látex, atividade física e contrastes iodados.

Quadro 01: Causas de anafilaxia e mecanismo associado.

Agente causal		Mecanismo(s)
Alimentos	Nozes, amendoim, legumes, crustáceos, clara de ovo, leite de vaca, sementes	Mediada por IgE
Veneno de Insetos	Vespas, marimbondo, abelha, formiga	Mediada por IgE
Proteínas ou peptídeos	Estreptoquinase, insulina, vacina de alérgenos, látex	Mediada por IgE
	Líquido seminal	Algumas mediadas por IgE
	Relaxantes musculares	Ativação de mastócitos (pode ser mediada por IgE)
Antibióticos	Penicilinas, cefalosporinas	Mediada por IgE
	Sulfametoxazol, trimetoprim	Algumas mediadas por IgE
	Quinolonas	Desconhecida
	Vancomicina	Ativação de mastócitos
Analgésicos e antiinflamatórios	AAS e AINH	Produção de leucotrieno D4, supressão de prostaglandina E, ativação de mastócitos

Agente causal		Mecanismo(s)
Agentes diagnósticos	Contrastes radiológicos	Desconhecido (Complemento ?)
	Fluoresceína	Desconhecido
Relacionados a procedimentos	Membranas de diálise	Ativação do Complemento
	Plasma e plaquetas	Ativação do Complemento (algumas mediadas por IgE)
	Imunoglobulina EV	Ativação do Complemento
Miscelânea	Anticorpo monoclonal	Mediada por IgE (provável)
	Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)	Acúmulo de bradicinina
	Exercício	Desconhecido
	Exercício + alimento	Desconhecido
	Idiopática	Desconhecida

Fonte: Adaptado de Bernd LAG, et al, 2006.

QUADRO CLINICO

Os sintomas cutâneos estão presentes em cerca de 80 a 90% dos casos de anafilaxia. No entanto, quando ausentes, dificultam o diagnóstico.

Os principais sintomas de anafilaxia estão descritos na tabela abaixo:

Quadro 02: Sinais e sintomas de anafilaxia.

Sinais e sintomas	% dos casos
- Cutâneos Urticária e angioedema Rubor Prurido sem rash	> 90 88 26 5
- Respiratórios Dispnéia e sibilância Angioedema de vias aéreas superiores	 55-60 >25
Tonturas, Síncope, hipotensão, visão turva	30-35
Abdominal: náuseas, vômitos, diarreia, dor	25-30

Sinais e sintomas	% dos casos
Miscelânea	
Cefaleia	5-8
Dor subesternal	5
Convulsões	1-2

Fonte: Adaptado de Bernd LAG, et al, 2006.

No evento agudo, procede-se uma avaliação rápida, mas sistemática, visando estabelecer o diagnóstico e a gravidade, fundamental para a adoção de medidas que estabilizem o paciente e o deixem fora de risco.

Tem sido observado uma dificuldade do médico que atende o paciente durante a crise nos serviços de urgência em diagnosticar corretamente uma crise de anafilaxia na ausência de choque, subestimando os casos graves de anafilática onde não há acometimento cardiovascular. É preciso divulgar entre a comunidade médica os conceitos atualizados sobre a síndrome a anafilaxia, onde o choque é apenas um dos sintomas, que pode ou não estar presente.

Para melhorar a sensibilidade e especificidade diagnósticas, em 2015 foram propostos critérios clínicos capazes de diagnosticar cerca de 95% dos casos.

Em 2020 esses critérios foram atualizados e simplificados:

Quadro 3: Critérios atualizados e simplificados de anafilaxia.

Critério	Descrição
Critério I	**Início agudo dos sintomas** (minutos a horas) com **envolvimento da pele, mucosa ou ambos** (urticária generalizada, prurido ou rubor facial, edema de lábios, língua e úvula). E pelo menos um dos seguintes: **Comprometimento respiratório** (broncoespasmo, estridor, rouquidão) OU **Redução da PA ou sintomas associados de disfunção terminal de órgão** (hipotonia, síncope, incontinência) OU Outros**: sintomas gastrintestinais graves** (cólica intensa, vômitos repetitivos)

Critério II	**Início agudo após exposição a um alérgeno conhecido** (minutos ou horas) ou altamente provável para o paciente, mesmo na ausência de sintomas de pele: a) **Hipotensão** (crianças queda de 30% PAS e adultos PAS <90mmhg ou queda de 30% PA basal) OU b) **Broncoespasmo** OU c) **Envolvimento laríngeo**

Fonte: Adaptado de Cardona, et al, 2020.

TRATAMENTO

A anafilaxia é uma emergência médica e a base para o sucesso do tratamento da crise aguda é a rapidez das ações. Para isso, é necessário que o médico e a equipe de emergência estejam familiarizados com a identificação dos primeiros sinais e sintomas dessa condição e com os procedimentos terapêuticos para trata-la.

A imediata intervenção para o acesso às vias aéreas e à circulação, com o objetivo principal da manutenção adequada dos sinais vitais, é o primeiro passo na conduta, seguida da aplicação imediata de adrenalina na dose de 0,2 a 0,5 mg (0,01 mg/kg em crianças, máximo de 0,3 mg) por via intramuscular (preferencial, por apresentar nível sérico mais elevado e em maior rapidez que a aplicação subcutânea) na face anterolateral. Esta é a primeira medicação que deverá ser administrada ao paciente. As intervenções subsequentes dependem da resposta terapêutica à adrenalina e da gravidade da reação anafilática. A adrenalina pode ser repetida no intervalo entre 10 a 15 minutos e a via endovenosa sob bomba de infusão deve ser considerada para os pacientes com hipotensão refratária e que estejam monitorizados. A via endovenosa está mais associada a efeitos colaterais. Os anti-histamínicos (antagonistas H1 e H2) são considerados segunda linha no tratamento da reação anafilática e não devem ser utilizados isoladamente.

A evolução da crise de anafilaxia é altamente variada e imprevisível. Podendo ser autolimitada à síntese endógena de mediadores compensatórios, ou pode ser grave e levar a comprometimento respiratório ou cardiovascular e morte em minutos. Como os elementos que regulam o curso da anafilaxia em um paciente, sob o ponto de vista individual, não são totalmente conhecidos, é

impossível prever a gravidade de um episódio, a rapidez com que prosseguirá ou se o paciente irá recuperar-se rápido e completamente. Devido a esses fatores, é fundamental administrar adrenalina intramuscular (IM) o mais rápido possível para evitar sintomas com risco de vida.

Portanto, a adrenalina é a primeira droga de escolha no tratamento e deve ser administrada assim que a anafilaxia for diagnosticada para prevenir a progressão dos sintomas que oferecem risco de vida, conforme descrito no manejo na emergência em adultos. O atraso na administração de adrenalina tem sido associado a aumento da mortalidade. Quando a suspeita clínica de anafilaxia é alta, deve-se administrar a medicação em pacientes que apresentem sintomas ou sinais consistentes com anafilaxia iminente, mesmo que os critérios diagnósticos formais não sejam atendidos.

A adrenalina atua através da diminuição da liberação de mediadores mastocitários, prevenção ou reversão da obstrução ao fluxo de ar nas vias respiratórias superiores e inferiores, prevenção e reversão do colapso cardiovascular. As ações terapêuticas da adrenalina incluem:

- Efeito agonista alfa-1 adrenérgico - aumento da vasoconstrição, da resistência vascular periférica, e redução do edema de mucosas (principalmente nas vias aéreas superiores).
- Efeito agonista beta-1 adrenérgico - aumento do inotropismo e do cronotropismo.
- Efeito agonista beta-2 adrenérgico - aumento da broncodilatação e redução da liberação de mediadores inflamatórios de basófilos e mastócitos.

Em pacientes de todas as idades, a adrenalina administrada em doses terapêuticas por qualquer via pode causar efeitos farmacológicos transitórios leves, como ansiedade, inquietação, dor de cabeça, tontura, palpitações, palidez e tremor. Os efeitos colaterais incluem arritmias ventriculares, angina, infarto do miocárdio, edema pulmonar, aumento rápido da pressão arterial e sangramento cerebral, porém estão relacionados na maioria das vezes a doses inadequadas. É importante ressaltar que na ausência de adrenalina exógena ou antes de sua administração, a anafilaxia pode causar angina, infarto do miocárdio e arritmias cardíacas. Portanto, já está estabelecido na literatura que no contexto de anafilaxia, com o diagnóstico correto, não há nenhuma contraindicação

absoluta ao uso de adrenalina. No entanto, a dose e a via de aplicação devem estar corretas.

Quadro 4: Manejo da anafilaxia na emergência.

A primeira e mais importante ação no tratamento da anafilaxia é a administração de adrenalina. Não se observa contraindicação absoluta na utilização de adrenalina no contexto da anafilaxia.
Vias aéreas: Intubação imediata em caso de suspeita de obstrução iminente das vias aéreas por angioedema, e seu atraso pode levar à obstrução completa. É importante ressaltar que a intubação pode ser difícil e deve ser realizada pelo médico mais experiente disponível. A cricotirotomia pode ser necessária.
Prontamente e simultaneamente, fornecer: Adrenalina IM (preparação de 1 mg/mL): Administrar adrenalina 0,3 a 0,5 mg por via intramuscular, no músculo vasto-lateral da coxa. Pode-se repetir entre 5 a 15 minutos (ou mais frequentemente), conforme necessário. Se a epinefrina for injetada imediatamente IM, a maioria dos pacientes responde a uma, duas ou no máximo três doses. Se os sintomas não responderem às injeções de epinefrina, prepare epinefrina intravenosa para infusão contínua. Colocar o paciente em decúbito dorsal, se tolerado, e elevar os membros inferiores. Essa medida é responsável por aumentar em aproximadamente 300 mL o retorno venoso. Oxigenoterapia: Fornecer 8 a 10 L/minuto via máscara facial ou até 100% de oxigênio, conforme necessário. Bolus rápido de solução salina: Tratar a hipotensão com infusão rápida de 1 a 2 litros IV. Repita, conforme necessário. Podem ocorrer grandes deslocamentos de fluidos com perda severa de volume intravascular. Salbutamol: Para broncoespasmo resistente à adrenalina IM ou sibilância, administrar 2,5 a 5 mg em 3 mL de solução salina via nebulizador, ou 2 a 3 inalações por inalador dosimetrado. Repetir, conforme necessário.
Terapia adjuvante: Anti Histamínico H1: Considerar administrar cetirizina 10 mg IV (administrada em 2 minutos) ou difenidramina 25 a 50 mg IV (administrada em 5 minutos) - apenas para alívio da urticária e coceira Glicocorticoide: Considerar administrar metilprednisolona 125 mg IV. Monitorização: A monitorização hemodinâmica não invasiva contínua e a monitorização da oximetria de pulso devem ser realizadas. O débito urinário deve ser monitorado em pacientes que recebem ressuscitação com fluido IV para hipotensão grave ou choque.
Tratamento dos Sintomas Refratários Infusão de adrenalina: Para pacientes com resposta inadequada à adrenalina IM e solução salina IV, administrar infusão contínua de adrenalina, começando com 0,1 mcg/kg/minuto por bomba de infusão. Titular a dose continuamente de acordo com a pressão arterial, frequência e função cardíaca e saturação de O2. Vasopressores: Alguns pacientes podem necessitar de um segundo vasopressor (além da adrenalina). Todos os vasopressores devem ser administrados por bomba de infusão, com as doses tituladas continuamente de acordo com a pressão arterial e frequência/função cardíaca e oxigenação monitorada por oximetria de pulso. Glucagon: Pacientes em uso de betabloqueadores podem não responder à adrenalina e podem receber glucagon 1 a 5 mg IV por 5 minutos, seguido de infusão de 5 a 15 mcg/minuto. Atenção, a administração rápida de glucagon pode causar vômitos.

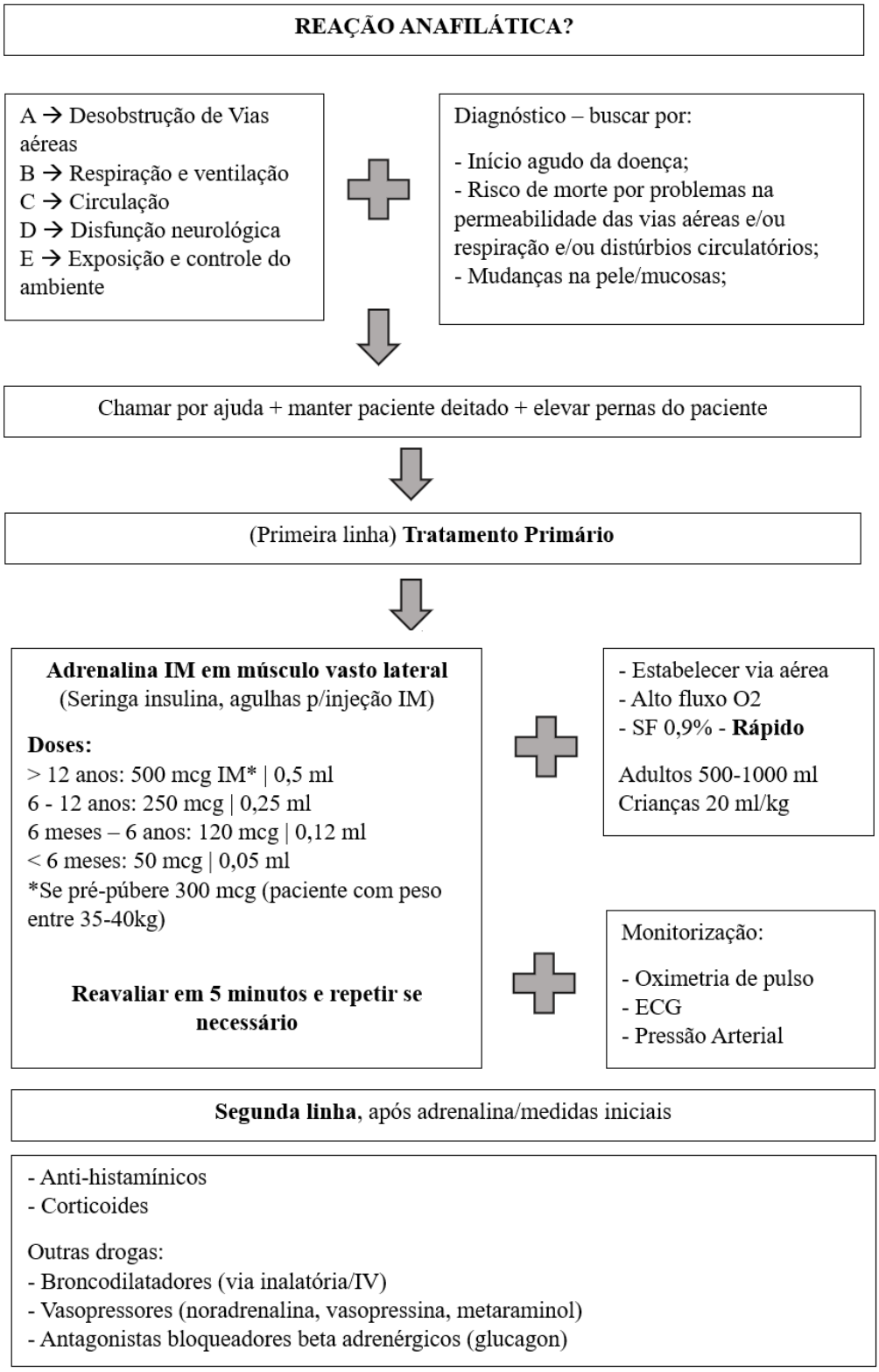
Fonte: Adaptado de Simons, 2011.

Quadro 5: Dose recomendada de epinefrina.

IDADE	DOSE
Lactente menor de 10 kg	0.01 mg/kg = 0.01 mL/kg de 1 mg/mL (1:1000)
Criança de 1 a 5 anos	0.15 mg =0.15 mL de 1 mg/mL (1:1000)
Criança de 6 a 12 anos	0.3 mg = 0.3ml de 1 mg/mL (1:1000)
Adolescentes e adultos	0.5 mg = 0.5ml de 1 mg/mL (1:1000)

Fonte: Adaptado de World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance, 2020.

Figura 02: Esquema para tratamento de anafilaxia.



Fonte: Adaptado de Pastorino AC, et al., 2011.

É importante observar os sinais de perigo: progressão rápida dos sintomas, desconforto respiratório (estridor, sibilos, dispneia, aumento do recrutamento da musculatura acessória, tosse persistente, cianose), vômitos, dor abdominal, hipotensão, arritmia, dor torácica.

Após o tratamento inicial com adrenalina, o indivíduo deve ser observado através de monitoração adequada por um período mínimo de 2 a 6 horas, a depender de sua resposta ao tratamento. Entretanto, poderá se estender por um período de 24 horas, pois esta observação visa a rápida tomada de decisão frente aos riscos relacionados à reação bifásica e outras complicações hemodinâmicas que o paciente possa apresentar. A reação bifásica ocorre em até 20% dos casos de anafilaxia e consiste na recrudescência dos sintomas no período de cerca de 8 horas após a crise inicial.

Após o atendimento de emergência, o paciente seja referenciado a um alergista.

MANEJO NO CONSULTÓRIO DO ALERGISTA APÓS CRISE AGUDA

O encaminhamento para um especialista é indicado em todos os casos de anafilaxia confirmada ou suspeita. Uma avaliação completa é necessária para atingir os seguintes objetivos.

- Confirmar o diagnóstico;
- Confirmar ou determinar o agente etiológico
- Avaliar cofatores que possam ter contribuído para o episódio, como exercício, álcool ou ingestão de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
- Determinar se houve outros fatores que contribuíram para a gravidade da anafilaxia (por exemplo, comorbidades, medicamentos concomitantes), que podem ser modificados para ajudar a reduzir o risco do paciente de um episódio anafilático grave subsequente;
- Determinar se há indicação de imunoterapia como nos casos de anafilaxia por insetos da ordem Himenoptera (abelha, vespa e formiga) a fim de reduzir o risco a longo prazo de recorrências de anafilaxia;
- Plano de ação para manejo de eventuais crises

- Educar o paciente/família/cuidador sobre medidas de prevenção e reconhecimento e manejo de episódios recorrentes

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anafilaxia é considerada uma emergência médica e com consequências fatais para o paciente se a crise não for tratada de maneira precoce e eficiente com adrenalina. O diagnóstico da anafilaxia tem sido subestimado e é importante divulgar os critérios diagnósticos entre a comunidade médica e demais profissionais da saúde. Ademais, é importante divulgar que anafilaxia não é sinônimo de choque anafilático.

No tratamento da crise aguda, o principal objetivo é reverter as manifestações clínicas decorrentes dos mediadores inflamatórios, onde o uso da adrenalina intramuscular é o medicamento de primeira linha.

O choque anafilático é um dos espectros da síndrome anafilaxia e pode ocorrer anafilaxia sem a presença de acometimento do sistema cardiovascular. Nestes casos, o médico deve fazer o diagnóstico correto e o tratamento da anafilaxia com adrenalina rapidamente, para evitar que o paciente evolua para um quadro de choque.

Após a alta hospitalar, o paciente deve ser observado e referenciado a um especialista para a identificação do agente causador e prevenção de novos eventos.

REFERÊNCIAS

Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol. maio de 2019;30(3):269–76.

Bernd LAG, Solé D, Pastorino AC, Prado EA do, Castro FFM, Rizzo MCV, et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 200611/01; 29(6):283–91.

Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. outubro de 2020;13(10):100472.

Felix MMR, Solé D, Chong-Neto HJ, Goudouris ES, Watanabe AS, Rubini NPM, et al. Epidemiologia da anafilaxia no Brasil: Registro Brasileiro de Anafilaxia (RBA) da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) . Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(1):35-42

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. setembro de 2010;126(3):477-480.e1-42.

Metcalfe DD, Schwartz LB. Assessing anaphylactic risk? Consider mast cell clonality. J Allergy Clin Immunol. março de 2009; 123(3):687–8.

Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. novembro de 2013;68(11):1353–61.

Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N, Di Gesu RW, Di Gesu GMS, Rosário Filho N, et al. Anafilaxia: diagnóstico. Rev Assoc Med Bras**.** fevereiro de 2013; 59:7–17.

Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. agosto de 2000;30(8):1144–50.

Ring J, Grosber M, Brockow K, Bergmann KC. Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy. 2014;100:54–61.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second national institute of allergy and infectious disease/ food allergy and anaphylaxis network symposium. J Allergy Clin Immunol. fevereiro de 2006;117(2):391–7.

Silva EGM, Castro FFM. Epidemiologia da anafilaxia. Braz J Allergy Immunol. 2014;2(1):21-27

Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. novembro de 2001;108(5):871–3.

Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy. julho de 2011;66 Suppl 95:31–4.

Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. fevereiro de 2010;125(2 Suppl 2):S161-181.

Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol. outubro de 2009;124(4):625–36; quiz 637–8.

Simons FER. Emergency treatment of anaphylaxis. BMJ. 24 de maio de 2008;336(7654):1141–2.

Simons FER. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? Curr Opin Allergy Clin Immunol. agosto de 2010;10(4):384–93.

Simons KJ, Simons FER. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. Agosto de 2010; 10(4):354-61.

Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. J Clin Invest. novembro de 1980;66(5):1072–80.

Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Ardusso LRF, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (Olasa). Clinics. 2011;66:943–7.

Toche P. P. Anafilaxia. Rev Méd Clín Condes. 2011; 265–9.

Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. Ann Allergy Asthma Immunol. agosto de 1999;83(2):132–6.

Watts MM, Ditto AM, Liew WK, Williamson E, Tang MLK, Tejedor Alon- so MA, et al. Anaphylaxis. Allergy Asthma Proc. 2009;40(6):1027– 39.

Yang PC, Berin MC, Yu L, Perdue MH. Mucosal pathophysiology and inflammatory changes in the late phase of the intestinal allergic reaction in the rat. Am J Pathol. fevereiro de 2001;158(2):681–90.

CAPÍTULO
7

ALERGIA A MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO

Gustavo Mattos Papa Alcantara
Karla Eduarda Silva Ferreira
Ana Clara Frutuoso dos Santos
Andrezza Lima Viana
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAM) representam um desafio significativo na prática clínica diária, afetando a segurança do paciente e a eficácia do tratamento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define RAM como “qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças”. As RAM podem ser classificadas de diversas formas. Uma delas as divide em previsíveis e não previsíveis (quadro 01). Outra classificação amplamente utilizada distingue as RAM em tipo A e tipo B (quadro 02).

Quadro 01 - Reações adversas a medicamentos previsíveis e não previsíveis.

Classificação	Características	Exemplos
Previsíveis	Relacionadas aos efeitos diretos do medicamento; podem ocorrer em qualquer indivíduo e são dose-dependentes.	Superdosagem, efeitos colaterais, efeitos secundários, interações medicamentosas.
Não previsíveis	Não relacionadas diretamente com os efeitos diretos do medicamento; são idiossincráticas, não dependem da dose e ocorrem em indivíduos suscetíveis.	Reações de intolerância, idiossincrasia e hipersensibilidade.

Fonte: Autores, 2025.

Quadro 02 – RAM tipo A e Tipo B.

Classificação	Características
Tipo A (Aumentada)	São reações determinadas pelas características farmacológicas da droga, sendo, portanto, previsíveis e dose-dependentes. Representam a maioria das RAM.
Tipo B (Bizarra)	São reações imprevisíveis, não relacionadas à ação farmacológica do medicamento e frequentemente de natureza imunológica. As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) se enquadram nesta categoria.

Fonte: Autores, 2025.

As RHM, foco deste capítulo, são reações imprevisíveis, clinicamente reprodutíveis e não diretamente relacionadas aos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Elas são subclassificadas de acordo com o mecanismo envolvido em reações alérgicas (imunológicas) e não alérgicas (não imunológicas). Em relação ao tempo de aparecimento, as RHM são divididas em (quadro 03):

Quadro 03 – Reações imediatas e reações não imediatas.

Classificação	Características
Reações Imediatas	Ocorrem dentro de uma a seis horas após o uso do medicamento.
Reações Não Imediatas	Ocorrem após seis horas do uso do medicamento.

Fonte: Autores, 2025.

A prevalência das RHM é substancial. Dados recentes indicam que classes como os antibióticos beta-lactâmicos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) acometem uma parcela significativa da população. O grande desafio reside no "superdiagnóstico" da alergia a medicamentos, especialmente à penicilina, onde muitos pacientes que se autodeclaram alérgicos não o são após investigação adequada. Este diagnóstico impreciso leva a consequências deletérias, como a utilização desnecessária de antibióticos de amplo espectro, aumento da resistência bacteriana, prolongamento de internações e elevação significativa dos custos em saúde.

Este capítulo visa fornecer aos médicos não especialistas em alergia uma visão geral e prática sobre o diagnóstico das RHM, capacitando-os a reconhecer, investigar e encaminhar adequadamente estes casos complexos, otimizando a segurança do paciente e o uso racional de medicamentos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Como abordado na introdução, as reações de hipersensibilidade imunológicas (alérgicas) são frequentemente classificadas de acordo com a classificação de Gell e Coombs, que descreve os diferentes mecanismos imunológicos envolvidos. É importante notar que, em muitos casos, o mecanismo exato da reação pode não ser totalmente elucidado apenas pela história clínica, e a distinção entre reações imunológicas e não imunológicas pode ser complexa. Muitos fármacos, como os AINEs, desencadeiam reações de hipersensibilidade predominantemente por mecanismos não imunológicos, como a inibição da cicloxigenase-1 (COX-1), que leva à liberação de histamina e biossíntese de leucotrienos cisteínicos. A tabela a seguir (tabela 01) resume os tipos de reações de hipersensibilidade a medicamentos e seus mecanismos fisiopatológicos:

Tabela 01 – Tipos de reações de hipersensibilidade a medicamentos e seus mecanismos fisiopatológicos.

Tipo de Reação	Mecanismo Imunológico	Início (usualmente)	Manifestações Clínicas	Exemplos de Fármacos
Tipo I (Imediata)	IgE-mediada (ativação de mastócitos e basófilos e liberação de mediadores).	Minutos a 1 hora (até 6 horas)	Urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão, anafilaxia.	Penicilinas, cefalosporinas, relaxantes musculares, AINEs (por mecanismos não IgE).
Tipo II (Citotóxica)	IgG ou IgM citotóxicos contra células com antígenos ligados.	Variável (dias a semanas)	Anemia hemolítica, trombocitope-nia, agranulocitose.	Penicilinas, sulfonamidas, metildopa, quinidina.

Tipo de Reação	Mecanismo Imunológico	Início (usualmente)	Manifestações Clínicas	Exemplos de Fármacos
Tipo III (Imunocomplexos)	Deposição de imunocomplexos (antígeno-anticorpo) em tecidos, ativando complemento e inflamação.	1 a 3 semanas	Vasculite, doença do soro, nefrite, artrite.	Sulfonamidas, penicilinas, soros heterólogos.
Tipo IV (Tardia)	Mediadas por linfócitos T sensibilizados (células T).	Horas a dias (após 6 horas)	Exantema maculopapular, dermatite de contato, SSJ, NET, DRESS, AGEP, hepatite induzida por drogas.	Antibióticos (beta-lactâmicos, sulfonamidas), anticonvulsivantes, AINEs.

Fonte: Autores, 2025.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico das reações de hipersensibilidade a medicamentos é extremamente variado, podendo simular diversas condições médicas. As manifestações cutâneas são as mais comuns, ocorrendo isoladamente ou em associação com sintomas sistêmicos. A gravidade pode variar desde reações leves e autolimitadas até quadros graves e potencialmente fatais. As manifestações clínicas mais frequentes são:

- Reações Imediatas (início geralmente em menos de 1 a 6 horas após a exposição):

- **Anafilaxia:** Reação sistêmica grave e rapidamente progressiva, caracterizada por envolvimento de múltiplos sistemas. Inclui manifestações como urticária, angioedema (inchaço), hipotensão e/ou broncoespasmo. É a forma mais grave de reação alérgica.
- **Urticária e Angioedema:** Podem ocorrer isoladamente, sem sintomas sistêmicos. Caracterizam-se por placas elevadas, avermelhadas e pruriginosas (urticária) e inchaço de tecidos profundos, frequentemente em pálpebras, lábios e mucosas (angioedema).
- **Exacerbação da asma:** Especialmente observada com o uso de AINEs em pacientes suscetíveis.

- Reações Não Imediatas (início após 6 horas após a exposição, de dias a semanas):

- **Exantema maculopapular (exantema-like):** Caracterizado por lesões avermelhadas, planas ou ligeiramente elevadas, espalhadas pelo corpo. Geralmente ocorre 6 a 10 dias após a primeira exposição ou em até 3 dias após uma segunda exposição.
- **Erupção fixa à droga:** Lesões cutâneas localizadas e inflamadas que reaparecem no mesmo local a cada exposição ao fármaco.
- **Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas (DRESS) ou Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Drogas (DHS):** Reação sistêmica grave que se manifesta 2 a 6 semanas após a primeira exposição. Caracteriza-se por exantema generalizado (maculopapular ou eritrodermia), febre, linfadenopatia (aumento dos gânglios), disfunção hepática e eosinofilia.
- **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET):** Reações cutâneas graves com risco de vida, caracterizadas por erupções dolorosas, febre, lesões mucosas e/ou cutâneas, vesículas, bolhas e descolamento epidérmico. A SSJ afeta menos de 10% da superfície corporal, enquanto a NET afeta mais de 30%. O início geralmente ocorre 7 a 14 dias após a primeira exposição.
- **Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA):** Caracterizada por pústulas generalizadas, febre e neutrofilia, com início geralmente 3 a 5 dias após a primeira exposição.
- **Outras reações (raras):** Eczema, hepatite, nefrite, fotossensibilidade, vasculite, com tempo de início variável.

É fundamental que o médico esteja ciente da cronologia das manifestações e dos padrões clínicos associados a cada tipo de reação, pois essa informação é crucial para a suspeita diagnóstica e a investigação subsequente.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da alergia a medicamentos é um processo que exige uma abordagem sistemática e cuidadosa. Como médica alergista, posso afirmar que

a história clínica detalhada é, sem dúvida, a ferramenta mais importante e a "arma" inicial no processo diagnóstico. Complementarmente, são utilizadas a investigação laboratorial e, principalmente, os testes diagnósticos *in vivo*, tanto cutâneos quanto de provocação.

- História Clínica:

Uma anamnese meticulosa é a base para qualquer investigação de alergia a medicamentos. Ela permite identificar o fármaco suspeito, o tipo de reação, e a cronologia dos eventos, orientando as etapas seguintes. Ao avaliar um paciente com suspeita de RHM, é essencial obter as seguintes informações. Para auxiliar na coleta dessas informações, a *European Network for Drug Allergy (ENDA)*, ligada à *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, padronizou um questionário que serve como guia para a anamnese desses casos. A anamnese dirigida, baseada nos critérios da ENDA/EAACI, segue um quadro de investigação que prioriza a coleta de dados essenciais para o diagnóstico:

Quadro 04 – Anamnese dirigida baseada nos critérios da ENDA/EAACI.

Etapas	Perguntas
1-Identificação do Fármaco Suspeito	Qual(is) medicamento(s) o paciente estava usando no momento da reação ou nas 24-48 horas anteriores? Incluir nome genérico, comercial, dose, via de administração.
2- Descrição Detalhada da Reação	Quais foram os sinais e sintomas (ex: erupção cutânea, inchaço, coceira, falta de ar, hipotensão, febre)? Qual a gravidade da reação (leve, moderada, grave, anafilaxia)? Localização das lesões (se cutâneas) e sua morfologia. Como a reação evoluiu e se foi necessário atendimento médico ou hospitalização.
3- Cronologia da Reação	Quando o medicamento foi administrado (data e hora)? Quanto tempo após a administração os sintomas começaram (para diferenciar reações imediatas e não imediatas)? Quantas doses do medicamento foram tomadas antes do início da reação? O paciente já havia utilizado o medicamento antes? Se sim, houve alguma reação?
4- Medicamentos Concomitantes	Listar todos os medicamentos em uso no período, incluindo fitoterápicos, suplementos e medicamentos de venda livre.
5- História de Alergias Anteriores	O paciente possui histórico de outras alergias (alimentares, respiratórias, a outras drogas, alergia ao látex)?

6- História Familiar	Algum parente próximo já teve reação semelhante a medicamentos?
7- Condições Médicas Subjacentes	Doenças crônicas, infecções recentes (ex: virais, bacterianas), que podem mimetizar ou influenciar reações.
8- Tratamento da Reação e Resposta	Que medidas foram tomadas para tratar a reação e qual foi a resposta ao tratamento?

Fonte: Autores, 2025.

A utilização de critérios bem definidos auxilia na padronização da avaliação e aumenta a acurácia diagnóstica. A documentação estruturada da nova suspeita de reação alérgica a drogas é fundamental e deve ser registrada de forma clara no prontuário médico.

- Investigação Laboratorial (Testes *In Vitro*):

Apesar do avanço da ciência, a investigação laboratorial para o diagnóstico de alergia a medicamentos ainda é limitada na prática clínica diária. Testes *in vitro*, como a dosagem sérica de IgE específica (tradicionalmente conhecida como RAST), possuem baixa sensibilidade e, na prática, não são amplamente utilizados para a maioria dos fármacos. As principais razões para essa limitação incluem:

- **Baixa sensibilidade:** grande número de testes falso negativos, confundindo a investigação - uma ferramenta não confiável**.** A sensibilidade para detectar alergia mediada por IgE é considerada baixa, não ultrapassando 25%.
- **Aplicabilidade Limitada:** Esses testes são úteis apenas para reações mediadas por IgE (Tipo I). Para as diversas reações tardias ou não imunológicas, os testes *in vitro* disponíveis atualmente não possuem valor diagnóstico validado.
- **Disponibilidade Restrita:** Comercialmente, a dosagem de IgE específica está padronizada para um número muito limitado de fármacos (como penicilina, ampicilina, amoxicilina e insulina).
- **Teste de Ativação de basófilos e teste de transformação de linfócitos:** só disponíveis em ambientes de pesquisa, não estão

disponíveis comercialmente e também não tem valores preditivos positivo e negativo satisfatórios

Devido a essas limitações, o consenso internacional de alergia a medicamentos, como o proposto por Demoly et al. (2014), não inclui a investigação laboratorial como uma etapa inicial ou fundamental no algoritmo diagnóstico geral, priorizando a história clínica e os testes *in vivo*.

- Testes Diagnósticos *In Vivo*:

Os testes *in vivo* são cruciais para confirmar ou excluir a hipersensibilidade a medicamentos e, consequentemente, fornecer orientações seguras ao paciente. Eles são divididos em testes cutâneos e testes de provocação. A tabela a seguir (tabela 02) resume os principais testes diagnósticos utilizados para alergia a medicamentos:

Tabela 02 – Principais testes diagnósticos utilizados para alergia a medicamentos.

Reação	Prova	
Imediatas	*In vitro*	IgE Específica. Ativação de basófilos.
	In vivo	Testes cutâneos. Testes de provocação.
Tardia	*In vitro*	Testes de transformação de linfócitos.
	In vivo	Testes de contato. Testes de provocação.

Fonte: Autores, 2025.

- Testes Cutâneos:

Os testes cutâneos visam documentar a presença de uma sensibilização alérgica ao agente testado, ajudando a identificar o mecanismo imunológico envolvido. Devem ser realizados por médicos experientes, em ambiente adequado, devido ao potencial de reações sistêmicas, embora menos frequentes que nos testes de provocação. Antes da realização, medicamentos que possam interferir com os resultados (como anti-histamínicos, corticosteroides sistêmicos) devem ser suspensos por tempo adequado.

As concentrações para os testes cutâneos variam de acordo com o medicamento testado e devem ser feitas pelo médico alergista, conforme recomendações da literatura especializada.

- **Teste Intradérmico:** Pequenas quantidades do medicamento (apresentação parenteral, diluída em solução salina em concentrações não irritativas- padromizadas) são injetadas diretamente na derme, formando uma pequena pápula em "casca de laranja". O tempo de leitura varia conforme o tipo de reação suspeita: 20 minutos para reações Tipo I (IgE-mediadas), observando o aumento do diâmetro da pápula; 6 a 8 horas para reações Tipo III (doença do soro, vasculites), observando a enduração (Reação de Arthus); e 48 a 72 horas para reações Tipo IV (exantemas, dermatites, farmacodermias graves como SSJ/DRESS), observando o nódulo. É mais sensível que o *prick test* com medicamentos para reações Tipo I, e essencial para a investigação de reações Tipo III e IV. Requer maior cautela devido ao risco de reações sistêmicas.
- **Teste de Contato (*Patch Test*):** O medicamento (geralmente em apresentação pastosa, como comprimidos diluídos em vaselina, ou líquida) é aplicado em câmaras especiais fixadas na pele (geralmente nas costas). O adesivo é removido após 48 horas, e a leitura é feita neste momento e novamente após 96 horas. A presença de eritema, edema, pápulas ou vesículas no local indica resultado positivo. É exclusivamente indicado para investigar reações de hipersensibilidade tardia (Tipo IV), como dermatites de contato e algumas farmacodermias graves.

Os testes cutâneos são particularmente úteis para a investigação de alergia a antibióticos betalactâmicos e relaxantes neuromusculares, onde sua eficácia e segurança são bem estabelecidas. Eles também são importantes para avaliar a reatividade cruzada entre fármacos. No entanto, é fundamental que as diluições e a técnica sejam adequadas para evitar resultados falso-positivos por irritação ou falso-negativos por diluição insuficiente.

- Testes de Provocação (*Drug Provocation Tests - DPT*):

Os testes de provocação são considerados o **padrão-ouro** no diagnóstico da alergia a medicamentos. Eles consistem em administrar a medicação suspeita ao paciente, sob supervisão médica, para confirmar ou excluir a hipersensibilidade, testando a reprodutibilidade da reação. Podem também ser utilizados para identificar uma alternativa terapêutica segura. Indicações para Testes de Provocação (baseado nos critérios da ENDA):

1. **Excluir hipersensibilidade** em pacientes cuja história clínica não é sugestiva de alergia (confirmar tolerância). Exemplo: paciente relata "alergia" a um anestésico local, mas o episódio foi psicomotor (ansiedade, desmaio), não alérgico.
2. **Excluir hipersensibilidade** em pacientes com história prévia de reação, mas para uma droga não quimicamente ou farmacologicamente relacionada àquela que será utilizada (confirmar tolerância). Exemplo: paciente com reação a amoxicilina (betalactâmico) que precisa usar um antibiótico macrolídeo.
3. **Excluir reatividade ou intolerância cruzada** em pacientes com hipersensibilidade prévia a uma droga relacionada àquela que será testada (confirmar tolerância a uma alternativa segura). Exemplo: paciente com alergia confirmada a um AINE (como o AAS) que necessita de um anti-inflamatório e pode ser testado para um inibidor seletivo de COX-2, que apresenta menor chance de reatividade cruzada.
4. **Confirmar hipersensibilidade** em pacientes com história compatível, mas com testes *in vitro* e *in vivo* (cutâneos) negativos ou não disponíveis, e na ausência de alternativa terapêutica. Exemplo: um paciente com forte suspeita de alergia à penicilina, mas com testes cutâneos negativos, pode precisar da provocação para afastar definitivamente a alergia e permitir o uso do antibiótico quando necessário.

Os DPTs são contraindicados em reações não controláveis ou graves: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), DRESS, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), vasculites.

- Reações que envolvam órgãos internos ou alterações hematológicas graves.

- Em casos de anafilaxia prévia, o DPT pode ser realizado, mas somente após ampla avaliação de risco-benefício e em ambiente de terapia intensiva, se necessário.
- Quando o medicamento suspeito provavelmente não será necessário novamente e existem alternativas eficazes não relacionadas.
- Em doenças concomitantes não controladas ou gestação (a menos que o benefício supere o risco).

- Ambiente e Protocolo:

Os DPTs devem ser realizados em ambiente hospitalar ou similar a Hospital-Dia, com pessoal treinado e material de ressuscitação disponível. A via de administração deve ser a mesma da reação original, se possível, ou a via terapêutica necessária. A administração é feita de forma escalonada, com doses crescentes do medicamento, geralmente em protocolo cego-simples ou duplo-cego controlado por placebo. Para reações imediatas, as doses são administradas em intervalos de 20 a 30 minutos, com observação mínima de 60 minutos após a última dose. Para reações não imediatas, a observação pode ser estendida por dias após o teste inicial, com o paciente mantendo o uso domiciliar do medicamento.

Apesar do risco potencial de desencadear uma reação, os DPTs, quando realizados seguindo os critérios de indicação e contraindicação por profissionais experientes, mostram-se seguros e com baixa taxa de reações graves. Um teste de provocação negativo traz um benefício imenso ao paciente, que pode voltar a usar o medicamento com segurança, evitando restrições desnecessárias e garantindo o tratamento mais adequado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico da alergia a medicamentos é uma área complexa da medicina, mas de suma importância para a segurança do paciente e a eficácia terapêutica. O “rótulo” de “alérgico” a um medicamento, muitas vezes autoatribuído ou baseado em informações incompletas, pode levar a restrições desnecessárias e ao uso de alternativas menos eficazes ou mais caras, com potenciais desfechos adversos.

A abordagem diagnóstica, como detalhado neste capítulo, inicia-se e é fundamentalmente guiada por uma história clínica minuciosa. Complementarmente, os testes *in vivo* (cutâneos e de provocação) desempenham um papel crucial na confirmação ou exclusão da alergia. Embora os testes *in vitro* atuais apresentem limitações práticas, a pesquisa nessa área continua avançando.

É imperativo que médicos de todas as especialidades e estudantes de medicina compreendam os princípios do diagnóstico da alergia a medicamentos. A identificação precisa de uma RHM, o conhecimento de suas manifestações e a compreensão das ferramentas diagnósticas disponíveis permitem uma melhor comunicação com o paciente, uma tomada de decisão clínica mais informada e, quando necessário, um encaminhamento adequado para a avaliação especializada. O trabalho conjunto entre os clínicos gerais e os alergistas é essencial para otimizar o manejo desses pacientes, garantindo tratamentos seguros e eficazes. Os testes *in vivo* só devem ser realizados por médicos alergistas, pois implicam em risco de reação.

REFERÊNCIAS

AUN, Marcelo Vivolo et al. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 4, p. 390-398, 2018.

AUN, Marcelo Vivolo et al. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte II: testes de provocação. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 1, p. 7-12, 2019.

AUN, Marcelo Vivolo et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 32, n. 4, p. 301-306, 2011.

DEMOLY, Pascal et al. International Consensus on drug allergy. **Allergy**, v. 69, n. 4, p. 420-437, 2014.

DEMOLY, Pascal; KROPF, Rita; BIRCHER, Andreas J.; PICHLER, Werner J. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. **Allergy**, v. 54, n. 9, p. 999-1003, 1999.

ENSINA, Luis Felipe et al. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte II. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 3, p. 74-83, 2009.

GRUCHALLA, Rebecca S. Drug Allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 2, suppl., p. S548-S559, 2003.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Drug allergy: diagnosis and management**. Clinical guideline CG183. London: NICE, 2014.

CAPÍTULO
8

ALERGIA A MEDICAMENTOS: MANEJO

Pablo Medeiros Távora
José Márcio da Silva Lima
Ana Karine França Martins
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

TRATAMENTO

O tratamento das reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) é uma área crucial que exige uma abordagem sistemática e, em muitos casos, multidisciplinar. Seu principal objetivo é interromper a exposição ao agente causador, controlar e aliviar os sintomas do paciente, e prevenir complicações a curto e longo prazo. A estratégia terapêutica a ser empregada é diretamente determinada pela gravidade da reação, pelo tipo de manifestação clínica e pelo mecanismo fisiopatológico subjacente.

- Interrupção do Fármaco:

O passo mais fundamental e inegociável no manejo de qualquer RHM é a **suspensão imediata e definitiva do medicamento suspeito**. Esta medida, embora óbvia, é de extrema importância, pois a continuidade da exposição ao agente agressor pode exacerbar a reação ou levar a desfechos mais graves. Em cenários de polifarmácia ou quando o agente causal não é prontamente identificável, pode ser prudente suspender todos os medicamentos que foram introduzidos recentemente ou que tenham sido utilizados nas horas ou dias que antecederam o início da reação. É vital que essa suspensão seja comunicada de forma clara e assertiva ao paciente e registrada no prontuário médico, a fim de evitar futuras exposições inadvertidas ao fármaco. A educação do paciente e de

seus familiares sobre a importância de evitar o medicamento é parte integrante dessa etapa inicial.

- Tratamento Sintomático (Reações Leves a Moderadas):

Para RHM de gravidade leve a moderada, que geralmente não representam risco iminente à vida, o tratamento é direcionado ao alívio dos sintomas apresentados pelo paciente.

- **Reações Cutâneas (Urticária, Angioedema, Exantemas Leves):**
    - **Anti-histamínicos:** São a base do tratamento para prurido (coceira) e lesões urticariformes. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração (não sedativos, como loratadina, cetirizina, fexofenadina) são preferíveis para o uso contínuo, pois oferecem bom controle dos sintomas com menor impacto na cognição. Para sintomas mais intensos ou para induzir o sono em casos de prurido severo, anti-histamínicos H1 de primeira geração (sedativos, como difenidramina, hidroxizina) podem ser utilizados, especialmente à noite. Em situações de reações agudas e mais disseminadas, a via intravenosa pode ser considerada para um início de ação mais rápido. Em alguns casos, a combinação com anti-histamínicos H2 (como ranitidina ou famotidina) pode oferecer um benefício adicional no controle da urticária, embora esta prática seja menos comum atualmente.
    - **Corticosteroides:** São potentes anti-inflamatórios e podem ser empregados para controlar angioedema significativo, exantemas mais extensos, dolorosos ou pruriginosos, e outras manifestações inflamatórias. A via de administração (oral ou intravenosa) e a duração do tratamento dependerão da extensão e gravidade do quadro. Para lesões cutâneas localizadas, corticosteroides tópicos (cremes, pomadas) podem ser coadjuvantes. É importante monitorar os potenciais efeitos adversos dos corticosteroides, especialmente em tratamentos prolongados.
    - **Cuidados com a Pele:** Para erupções cutâneas, a hidratação da pele com emolientes pode ajudar a aliviar o ressecamento e o prurido.

Evitar banhos muito quentes e o uso de sabonetes irritantes também contribui para o conforto do paciente.

- **Sintomas Respiratórios Leves (Broncoespasmo Leve):**

Broncodilatadores: Agonistas beta-2 de curta ação inalatórios (como salbutamol, fenoterol) são utilizados para reverter o broncoespasmo leve, proporcionando alívio rápido da falta de ar. A resposta ao broncodilatador deve ser monitorada.

- Tratamento de Reações Graves e Anafilaxia:

Reações graves, como anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ou DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), são emergências médicas que exigem reconhecimento rápido, intervenção imediata e, frequentemente, suporte avançado em unidades de terapia intensiva (UTI).

- **Princípios Gerais:** A avaliação inicial deve seguir o protocolo ABC (Vias Aéreas, Respiração, Circulação). A rapidez na tomada de decisão e na administração da terapêutica é crítica.
- **Adrenalina (Epinefrina):** Para a anafilaxia, a adrenalina intramuscular (IM) é o medicamento de **primeira escolha e mais importante**, salvando vidas. Deve ser administrada **sem demora** na face anterolateral da coxa. Sua ação é multifacetada:
    - **Ação Alfa-Adrenérgica:** Causa vasoconstrição, elevando a pressão arterial e reduzindo o extravasamento plasmático, o que é vital para combater o choque.
    - **Ação Beta-Adrenérgica:** Promove broncodilatação, aliviando o broncoespasmo e a dificuldade respiratória, e aumenta a contratilidade cardíaca.
    - A dose pode ser repetida a cada 5-15 minutos, se necessário, dependendo da resposta clínica. A administração em tempo hábil é mais crucial do que a titulação da dose em ambiente de emergência.

Pacientes com histórico de anafilaxia devem ser instruídos sobre a importância de portar e saber usar auto-injetores de adrenalina.

- **Suporte Avançado de Vida:**
    - **Manutenção da Via Aérea:** Em casos de angioedema de via aérea superior (edema de glote, laringe) ou broncoespasmo severo, a via aérea pode ser comprometida. A intubação orotraqueal precoce pode ser necessária.
    - **Oxigênio Suplementar:** Administração de oxigênio de alto fluxo é indicada para pacientes com dificuldade respiratória, dispneia ou sinais de hipoxemia, a fim de garantir oxigenação adequada dos tecidos.
    - **Fluidoterapia Intravenosa:** A rápida administração de grandes volumes de cristaloides intravenosos (exemplo: soro fisiológico 0,9%) é fundamental para combater a hipotensão e o choque distributivo associados à anafilaxia, repondo o volume intravascular perdido devido ao extravasamento capilar.
    - **Vasopressores:** Em casos de hipotensão refratária à reposição volêmica, agentes vasopressores (exemplo: noradrenalina, dopamina) podem ser necessários para manter a perfusão de órgãos vitais.
    - **Corticosteroides e Anti-histamínicos:** Embora não substituam a adrenalina na anafilaxia, são administrados como coadjuvantes. Os corticosteroides (IV) podem ajudar a prevenir reações bifásicas (recorrência de sintomas horas após a melhora inicial) e a modular a resposta inflamatória. Anti-histamínicos (IV) podem aliviar sintomas cutâneos e prurido.
- **Tratamento Específico para Reações Cutâneas Graves (SSJ, NET, DRESS, AGEP):** Estas reações exigem manejo em unidades de terapia intensiva ou centros de queimados. O tratamento é principalmente de suporte, incluindo:
    - Monitoramento e manejo rigoroso do balanço hidroeletrolítico.
    - Controle da dor e infecção secundária.
    - Cuidados especializados com as lesões de pele e mucosas (seme-

lhantes aos de queimaduras graves).

- A utilização de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e/ou corticosteroides para SSJ/NET é controversa, com evidências limitadas de benefício. No entanto, para DRESS, os corticosteroides sistêmicos são frequentemente empregados.

Após a resolução de uma reação anafilática, o paciente deve ser observado por um período prolongado (6-24 horas) devido ao risco de reações bifásicas. Além disso, é essencial fornecer um plano de ação para futuras exposições e encaminhamento para um alergista para investigação diagnóstica detalhada e orientações de prevenção.

Para casos de reações a contrastes radiológicos, as diretrizes sugerem que, para pacientes com histórico de reações prévias, deve-se considerar a pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos antes de novos exames contrastados, embora a eficácia de tais esquemas na prevenção completa de reações seja limitada. A principal medida preventiva é a seleção de contrastes de baixa osmolaridade ou iso-osmolares, ou, sempre que possível, a escolha de métodos de imagem alternativos.

DESSENSIBILIZAÇÃO

A dessensibilização é um procedimento médico altamente especializado que consiste na indução de uma **tolerância temporária** a um medicamento ao qual o paciente é alérgico. É fundamental ressaltar que a dessensibilização **não é uma cura para a alergia**, mas sim uma estratégia para possibilitar a administração de um fármaco essencial para o tratamento de uma condição clínica grave, quando não há alternativas terapêuticas seguras ou igualmente eficazes. A tolerância alcançada é, em sua maioria, transitória e mantida apenas enquanto o medicamento é administrado regularmente. Se houver interrupção do uso, a alergia pode ressurgir, e um novo processo de dessensibilização será necessário para futuras exposições.

- O Que é e como funciona:

A dessensibilização envolve a administração de doses progressivamente crescentes do medicamento em intervalos curtos e regulares (que podem variar

de minutos a poucas horas), até que a dose terapêutica plena seja atingida e tolerada pelo paciente. Este processo é meticulosamente planejado e executado sob estrita supervisão médica. Acredita-se que, ao introduzir o fármaco de forma tão gradual, o sistema imunológico é "enganado" ou adaptado, impedindo a deflagração de uma resposta alérgica completa e grave.

Em reações mediadas por IgE (Tipo I), o mecanismo mais aceito para a dessensibilização envolve a "exaustão" ou "dessensibilização" dos mastócitos e basófilos. A exposição gradual e crescente ao alérgeno provoca uma liberação controlada e não maciça de mediadores químicos, levando a uma diminuição gradual da capacidade dessas células de degranular e liberar histamina e outros mediadores inflamatórios. Outros mecanismos, como a modulação de receptores celulares e a alteração da resposta de citocinas, também são propostos. Para reações mediadas por células T (Tipo IV), o mecanismo é menos compreendido, mas a dessensibilização pode envolver a indução de anergia ou a modulação da resposta imune celular.

É imperativo que os protocolos de dessensibilização sejam rigorosamente seguidos, uma vez que o processo visa a indução controlada de uma resposta imunológica atenuada.

- Indicações para Dessensibilização:

A dessensibilização é considerada quando o benefício do uso do medicamento supera substancialmente o risco da reação alérgica, e quando não há substitutos eficazes disponíveis. Algumas das situações clínicas mais comuns e importantes que justificam a dessensibilização incluem:

- **Gestantes com Risco de Pré-Eclâmpsia e Alergia ao Ácido Acetilsalicílico (AAS):** O AAS em baixas doses (especialmente 100-150 mg/dia) é comprovadamente eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia e de outras complicações obstétricas graves, como retardo de crescimento intrauterino e natimortalidade. Para gestantes com história de hipersensibilidade aos AINEs, a dessensibilização ao AAS é uma intervenção segura e necessária para que possam receber essa terapia vital, pois as alternativas para a prevenção da pré-eclâmpsia não são tão eficazes quanto o AAS.

- **Gestantes com Sífilis e Necessidade de Penicilina G Benzatina:** A penicilina G benzatina é o **único tratamento comprovadamente eficaz** para a sífilis na gestação, crucial para prevenir a sífilis congênita, uma doença grave com consequências devastadoras para o feto. Em gestantes com alergia a betalactâmicos, a dessensibilização à penicilina é mandatória, visto que outras opções de tratamento não garantem a mesma eficácia na erradicação da infecção fetal.
- **Pacientes Cardiopatas que Necessitam de AAS:** O AAS é um pilar na prevenção secundária de eventos trombóticos (infarto, AVC) em pacientes com doenças cardiovasculares. Para aqueles que desenvolveram hipersensibilidade ao AAS e não possuem alternativas igualmente seguras ou eficazes para sua condição cardíaca, a dessensibilização permite a continuidade de uma terapia que pode ser vital.
- **Infecções Graves por Patógenos Multirresistentes:** Em situações de infecções graves onde o isolamento microbiológico revela sensibilidade apenas a um antibiótico (frequentemente um betalactâmico ou uma sulfonamida) ao qual o paciente é alérgico, a dessensibilização é a única forma de acesso a uma terapia eficaz.
- **Quimioterapia e Agentes Biológicos:** Pacientes oncológicos podem desenvolver reações de hipersensibilidade a quimioterápicos ou agentes biológicos essenciais para o controle de sua doença. Quando não há alternativas eficazes, a dessensibilização possibilita a continuação do tratamento que pode ser curativo ou prolongar significativamente a vida do paciente.

- Importância da Especialização e Contraindicações:

A dessensibilização é um procedimento de **alto risco** e **deve ser realizada exclusivamente por um médico alergista ou uma equipe médica altamente especializada**, com experiência comprovada nesse tipo de manejo. O procedimento requer um ambiente hospitalar com acesso a equipamentos de emergência completos, incluindo medicações para anafilaxia e suporte de vida

avançado, e uma equipe treinada para identificar e intervir prontamente em caso de reações adversas durante o processo.

A segurança do paciente durante a dessensibilização é ponto principal, pois existe o risco de desencadeamento de uma reação alérgica completa, incluindo anafilaxia. Os protocolos são altamente individualizados, levando em conta:

- A farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento.
- O mecanismo específico da reação alérgica do paciente.
- A gravidade da reação prévia.
- As condições clínicas gerais do paciente.

Não existem protocolos universais que se apliquem a todos os medicamentos ou pacientes, o que reforça a necessidade de expertise do especialista. As contraindicações absolutas para a dessensibilização incluem:

- Reações graves com risco de dano permanente ou fatal que envolvam necrose tecidual ou falência de órgãos, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), ou Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP). Nesses casos, qualquer reexposição, mesmo que gradual, pode ter consequências catastróficas.
- Algumas reações de DRESS, especialmente se houve grave envolvimento hepático ou renal.
- Vasculites sistêmicas induzidas por drogas.
- Doenças subjacentes graves não controladas (por exemplo, doença cardíaca instável, asma não controlada, doença renal ou hepática grave) que aumentariam inaceitavelmente o risco de uma complicação durante o procedimento.
- Para a dessensibilização ao AAS em gestantes, contraindicações específicas incluem histórico de reação cutânea tardia grave a AINE do mesmo grupo do AAS (salicílicos), doença ulcerosa péptica ativa, ou doença hemorrágica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento e o manejo da alergia a medicamentos transcendem a simples interrupção do fármaco. Compreender as nuances das reações, desde

as mais leves às mais graves, e conhecer as estratégias terapêuticas disponíveis, incluindo a complexa, mas vital, dessensibilização, é crucial para a segurança do paciente e a otimização dos resultados clínicos.

A intervenção precoce e adequada, especialmente em casos de anafilaxia, pode ser decisiva para o desfecho. Além disso, a dessensibilização, embora um procedimento de alta complexidade e restrito a centros especializados, representa uma ponte essencial para o acesso a medicamentos vitais quando alternativas não existem, salvando vidas e melhorando a qualidade de vida de muitos pacientes.

É imperativo que clínicos gerais e estudantes de medicina reconheçam a importância de uma investigação diagnóstica precisa e do encaminhamento oportuno ao especialista em alergia e imunologia para o manejo adequado desses casos. A colaboração entre as especialidades é a chave para garantir que nenhum paciente seja desnecessariamente privado de um medicamento essencial devido a um rótulo de «alergia» não confirmado ou mal gerenciado.

REFERÊNCIAS

AUN, Marcelo Vivolo et al. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 4, p. 390-398, 2018.

AUN, Marcelo Vivolo et al. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte II: testes de provocação. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 1, p. 7-12, 2019.

ASBAI. Departamento Científico de Alergia a Medicamentos. Abordagem de gestantes em risco de pré-eclâmpsia e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais. **Esclarecendo**, n. 20, novembro de 2024.

ENSINA, Luis Felipe et al. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte II. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 3, p. 74-83, 2009.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Drug allergy: diagnosis and management**. Clinical guideline CG183. London: NICE, 2014.

CAPÍTULO
9

REAÇÃO ADVERSA A VACINAS

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Marcella do Nascimento Tenório Cavalcante
Gabriela Melo Rocha Pinto
Cecília Guimarães Barcelos
Ana Karine França Martins
Ana Vitória da Silva Abatti
Marcos Reis Gonçalves
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A vacinação é reconhecida como uma das intervenções de saúde pública mais eficazes e impactantes na história da medicina, tendo contribuído significativamente para a redução da morbidade e mortalidade por diversas doenças infecciosas em escala global. A ampla utilização de vacinas em milhões de pessoas em todo o mundo, no entanto, levanta a necessidade de um entendimento aprofundado sobre suas reações adversas.

Eventos supostamente atribuídos à vacinação e imunização (ESAVI), ou em inglês *Adverse Events Following Immunization (AEFI)*, são definidos como qualquer ocorrência médica indesejada que se manifesta após a administração de uma vacina ou outro imunobiológico, podendo ou não ter uma relação causal com o produto. É crucial diferenciar uma verdadeira reação adversa a vacinas de eventos que ocorrem coincidentemente após a imunização, mas que não estão relacionados à vacina, como episódios de ansiedade, síncope vasovagal ou outras manifestações clínicas que poderiam ocorrer independentemente da vacinação.

Embora as reações adversas a vacinas sejam geralmente raras e a maioria delas seja de natureza leve e autolimitada, como dor e vermelhidão no local da injeção, ou febre baixa, a possibilidade de ocorrência de eventos mais graves, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia, é uma preocupação. Este capítulo visa fornecer uma visão geral sobre a fisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento das reações adversas a vacinas, com foco nas reações de hipersensibilidade, a fim de capacitar profissionais de saúde a manejá-las de forma adequada e segura.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reações adversas a vacinas podem ser classificadas com base em diversos fatores, incluindo a causa e o mecanismo fisiopatológico. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o reconhecimento e manejo apropriado.

- Causas dos ESAVI:

Os ESAVI podem ser atribuídos a diferentes fatores:

- **Fatores Relacionados ao Produto Vacinal:** Incluem características como o tipo de vacina (atenuada ou inativada), a cepa utilizada, o meio de cultura onde foi produzida, o processo de inativação ou atenuação, a presença de adjuvantes (substâncias que aumentam a resposta imune), estabilizadores, conservantes, ou até mesmo um lote específico da vacina.
- **Fatores Relacionados ao Receptor da Vacina:** Características individuais do paciente, como idade, sexo, número de doses prévias, histórico de reações adversas a doses anteriores, comorbidades e condições alérgicas ou imunológicas preexistentes.
- **Fatores Relacionados à Administração:** Aspectos técnicos da aplicação, como o tipo de agulha e seringa, o local de inoculação e a via de administração (intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

- Classificação das Reações de Hipersensibilidade (Mecanismos Imunológicos):

Assim como nas reações adversas a medicamentos em geral, as reações de hipersensibilidade a vacinas podem ser classificadas de acordo com os mecanismos imunológicos de Gell e Coombs:

- **Tipo I (Imediata, mediada por IgE):** São as reações alérgicas mais graves e potencialmente fatais. Ocorrem rapidamente, geralmente em minutos, mas podem se manifestar em até 4 horas após a vacinação. Envolvem a produção de anticorpos IgE específicos contra componentes da vacina, que se ligam a mastócitos e basófilos. A reexposição leva à degranulação dessas células e à liberação de mediadores como histamina. As manifestações variam desde sinais cutâneos leves (eritema, prurido, urticária, angioedema) até efeitos multissistêmicos, como broncoespasmo, rinoconjuntivite, sintomas gastrointestinais e, em sua forma mais grave, anafilaxia. A taxa de anafilaxia após vacinação é extremamente baixa, estimada em aproximadamente 1 caso por milhão de doses para a maioria das vacinas.
- **Componentes comumente implicados:** Gelatina (usada como estabilizador em vacinas como sarampo, caxumba, rubéola – MMR – e varicela), proteínas do ovo (em vacinas produzidas em ovos embrionados, como febre amarela e algumas de influenza), proteína CRM197 (usada como proteína carreadora em algumas vacinas conjugadas, como pneumocócica), protamina (em algumas vacinas, como encefalite japonesa), e, mais recentemente, polietilenoglicol (PEG) e polissorbato 80 (PS80) em algumas vacinas de COVID-19.
- **Tipo II (Citotóxica):** Embora raras em vacinas, envolvem anticorpos que se ligam a componentes celulares, levando à destruição celular. Um exemplo muito raro é a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) após a vacina MMR.
- **Tipo III (Mediadas por Imunocomplexos):** Ocorrem pela formação de imunocomplexos que se depositam em tecidos, ativando inflamação. São raras após vacinação. Exemplos incluem:

- **Reação de Arthus:** Uma reação local de vasculite, que pode ocorrer após múltiplas doses de reforço de vacinas como difteria-tétano, geralmente no local da injeção, caracterizada por edema e dor.
- **Doença do soro:** Manifesta-se com rash, artralgia e febre, e é extremamente rara, associada a vacinas como a antirrábica ou influenza.

- **Tipo IV (Tardia, mediada por Células T):** São reações de hipersensibilidade tardia, que podem se manifestar horas a dias após a vacinação. Envolvem linfócitos T ativados.
  - Reações no local da injeção: Nódulos crônicos e pruriginosos no local da injeção devido a adjuvantes como sais de alumínio. Dermatites de contato também podem ocorrer devido a componentes como neomicina ou timerosal.
  - Reações cutâneas sistêmicas: Muito raramente, podem ocorrer farmacodermias graves como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ou Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP).

- Diferenciação de Eventos Não Alérgicos:

É fundamental diferenciar as verdadeiras reações alérgicas de outros eventos que podem mimetizá-las:

- **Respostas Vasovagais:** Desmaios (síncope) e tontura, comuns em adolescentes e adultos jovens, podem ser confundidos com anafilaxia. Geralmente associados à ansiedade, sem urticária ou broncoespasmo.
- **Ansiedade/Pânico:** Sintomas como hiperventilação, taquicardia e parestesias podem ser confundidos com reações alérgicas.
- **Reações Locais de Injeção:** Dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção são comuns e não são contraindicações para doses futuras.
- **Episódio Hipotônico-Hiporesponsivo (EHH):** Mais comum em lactentes, caracterizado por início súbito de hiporresponsividade, hipotonia e palidez, geralmente de 1 a 6 horas após a imunização, sem comprometimento cardiovascular.

- Síndrome Óculo-Respiratória (SOR): Associada a algumas vacinas de influenza, caracterizada por olho vermelho bilateral, sintomas respiratórios e/ou edema facial.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de uma reação adversa a vacinas, especialmente as de hipersensibilidade, baseia-se em uma abordagem sistemática que prioriza a história clínica e, quando necessário, complementa com testes diagnósticos.

- História Clínica (Anamnese Dirigida):

A história clínica detalhada é a ferramenta mais importante no processo diagnóstico. Assim como para reações adversas a medicamentos, a aplicação dos princípios da anamnese dirigida da *European Network for Drug Allergy (ENDA)*, ligada à *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, é fundamental. Deve-se coletar informações precisas para identificar a relação de causalidade e o tipo de reação:

1. Vacina(s) Suspeita(s):

- Nome da vacina (completo, incluindo o nome comercial e genérico se disponível).
- Fabricante e número do lote (fundamental para investigação epidemiológica e para identificar o componente suspeito).
- Local de aplicação e via de administração.

2. Descrição da Reação:

- Sinais e sintomas detalhados (exemplo: urticária, inchaço, prurido, dificuldade respiratória, síncope, dor abdominal).
- Gravidade da reação (leve, moderada, grave, anafilaxia).
- Evolução dos sintomas.
- Presença de outros sintomas não alérgicos (exemplo: febre, dor local, ansiedade, tontura).

3. Cronologia da Reação:

- Data e hora exatas da vacinação.
- Tempo decorrido entre a vacinação e o início dos primeiros sintomas (critério essencial para classificar como imediata ou não imediata).

4. Doses Anteriores:

- Número de doses prévias da mesma vacina ou de vacinas similares.
- Histórico de qualquer reação adversa a doses anteriores.

5. Medicações Concomitantes:

- Quaisquer outros medicamentos ou vacinas administradas no mesmo dia ou dias anteriores.

6. Histórico Alérgico do Paciente:

- Alergias conhecidas a alimentos (ovo, leite, gelatina), medicamentos (antibióticos, AINEs), látex, etc.
- Doenças alérgicas preexistentes (asma, rinite, dermatite atópica).

7. Histórico Familiar:

- Reações alérgicas ou adversas a vacinas em familiares.

8. Manejo da Reação:

- Quais medidas foram tomadas e qual foi a resposta ao tratamento.
- A diferenciação entre uma verdadeira reação de hipersensibilidade (especialmente IgE-mediada) e um evento coincidente (como uma reação vasovagal) é fundamental. A anafilaxia, por exemplo, tipicamente apresenta urticária e/ou angioedema com comprometimento de dois ou mais sistemas orgânicos (respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, cutâneo), em um curto espaço de tempo após a exposição.
-

- Testes Diagnósticos:

A necessidade e o tipo de testes diagnósticos são definidos pela história clínica.

- **Testes Cutâneos (Puntura e Intradérmico):**
    - **Indicação:** Principalmente para investigação de reações imediatas (IgE-mediadas), quando há suspeita de alergia a um componente específico da vacina (exemplo: ovo, gelatina, látex, levedura) ou à própria vacina.
    - **Metodologia:** Realizados por médicos alergistas em ambiente controlado. A vacina ou o componente suspeito são aplicados na pele em diluições apropriadas para evitar irritação. A leitura é feita em 15-20 minutos.
    - **Limitações:** A interpretação exige experiência. Resultados falso-positivos podem ocorrer por irritação, e falso-negativos por baixa sensibilidade ou diluição inadequada.

- **Testes Laboratoriais (*In Vitro*):**
    - **Dosagem de IgE Específica:** Disponível comercialmente para alguns componentes como ovo, gelatina, látex e levedura. Pode auxiliar na investigação, mas sua sensibilidade e especificidade variam, e nem sempre se correlacionam com a reatividade clínica.
    - **Triptase Sérica:** A dosagem da triptase sérica (uma enzima liberada por mastócitos) em amostras coletadas durante a reação aguda (idealmente entre 15 minutos e 3 horas do início dos sintomas) e uma basal (24-48h depois ou em visita de seguimento) pode auxiliar na confirmação de ativação mastocitária em casos de anafilaxia.

- **Teste de Contato (*Patch Test*):**
    - **Indicação:** Para investigação de reações tardias (Tipo IV), como dermatites de contato ou nódulos no local da injeção, causadas por componentes como alumínio, tiomersal ou neomicina.

- **Testes de Provocação (Desafio Gradual ou *Graded Dose*):**
    - **Indicação:** Podem ser considerados se os testes cutâneos são negativos e a suspeita clínica permanece alta, ou quando o teste cutâneo é positivo, mas a vacina é considerada essencial e não há alternativa.
    - **Metodologia:** Consiste em administrar doses crescentes da vacina sob estrita supervisão médica em ambiente controlado. É o "padrão-ouro" para confirmar a alergia em algumas situações, mas deve ser realizado com extrema cautela e apenas por especialistas.

ALERGIA A VACINAS X PACIENTES ALÉRGICOS

A maioria dos pacientes com histórico de alergias (alimentares, medicamentosas, respiratórias) pode receber vacinas de forma segura. A preocupação com a alergia a componentes da vacina é válida, mas frequentemente superestimada. É crucial que o histórico alérgico não resulte em contraindicações desnecessárias, privando o paciente da proteção vacinal.

- **Alergia ao Ovo:**
    - **Vacina Tríplice Viral (MMR):** Contém quantidades desprezíveis de proteína do ovo (se produzida em cultivo de embrião de galinha) ou nenhuma (se produzida em células humanas). É considerada **segura para pacientes com alergia ao ovo**, mesmo com histórico de anafilaxia ao ovo. Não são necessárias precauções especiais ou testes prévios.
    - **Vacina de Influenza (Gripe):** A maioria das vacinas de influenza é produzida em ovos, mas as quantidades de ovalbumina residual são extremamente baixas. Diretrizes atuais afirmam que a vacina de influenza é **segura para pacientes com alergia ao ovo**, incluindo aqueles com histórico de anafilaxia ao ovo, e pode ser administrada sem precauções especiais adicionais àquelas recomendadas para qualquer vacinação.

- **Vacina de Febre Amarela:** Esta vacina, produzida em ovos embrionados de galinha, contém quantidades mais significativas de proteína do ovo. Para pacientes com histórico de alergia grave ao ovo (principalmente anafilaxia), a avaliação por um alergista é recomendada. Nestes casos, testes cutâneos com a vacina podem ser realizados e, se positivos, a vacina pode ser administrada por meio de um protocolo de dessensibilização (doses graduais) em ambiente controlado.

- **Alergia ao Leite:**
  - **Vacina Tríplice Viral (MMR):** Algumas vacinas MMR (especialmente uma fabricada na Índia) podem conter vestígios de alfa-lactoalbumina. Para pacientes com alergia grave à proteína do leite de vaca, recomenda-se verificar o fabricante ou utilizar uma vacina de outro fabricante que não contenha proteínas do leite.
  - **Vacinas DTP/dTpa:** Embora algumas bactérias para essas vacinas possam ser cultivadas em meios contendo caseína, a presença de proteínas do leite no produto final é ínfima. Reações são extremamente raras e geralmente não contraindicam a vacinação.

- **Alergia à Gelatina:**
  - A gelatina é um estabilizador comum em algumas vacinas (MMR, varicela). É uma das causas mais comuns de reações de anafilaxia a vacinas. Pacientes com histórico de alergia à gelatina (mesmo que tolerem gelatinas alimentares, devido à diferença de processamento) devem ser avaliados por alergista. Testes cutâneos e, se necessário, dessensibilização podem ser indicados.

- **Alergia a Levedura:**
  - Vacinas como a Hepatite B e o HPV podem conter proteínas recombinantes produzidas em *Saccharomyces cerevisiae* (levedura). Reações alérgicas por esse motivo são extremamente raras. Pacientes com alergia grave e confirmada à levedura

podem necessitar de avaliação especializada e possivelmente de dessensibilização.

- **Alergia ao Látex:**
    - O látex pode estar presente em borrachas de frascos-ampola ou êmbolos de seringas pré-preenchidas. Reações alérgicas por látex vacinal são muito raras. Recomenda-se o uso de luvas sem látex pelos profissionais de saúde ao vacinar pacientes com alergia grave ao látex.

- **Alergia a Antimicrobianos/Antibióticos:**
    - Algumas vacinas contêm traços de antibióticos (ex: neomicina, polimixina B) usados durante o processo de fabricação. Reações alérgicas a esses vestígios são raras. Uma história de dermatite de contato a neomicina, por exemplo, não contraindica a vacinação, mas se houver histórico de anafilaxia a um antibiótico presente na vacina, uma avaliação especializada é prudente.

TRATAMENTO

O tratamento das reações adversas a vacinas segue os princípios gerais de manejo de reações alérgicas, com a rapidez sendo um fator crítico para o sucesso.

- Tratamento das Reações Agudas:

O tratamento inicial de qualquer reação adversa deve ser a **interrupção imediata da administração da vacina**.

- **Reações Locais e Sistêmicas Leves a Moderadas:**
    - **Anti-histamínicos:** Para prurido e urticária.
    - **Corticosteroides:** Para angioedema ou exantemas mais extensos, ou para aliviar a inflamação no local da injeção.
    - **Broncodilatadores:** Para broncoespasmo leve.

- **Observação:** O paciente deve ser mantido em observação por um período adequado (geralmente 15 a 30 minutos após a vacinação) para monitorar a progressão dos sintomas.

- **Anafilaxia:** É a reação mais grave e requer tratamento emergencial imediato.
  - **Adrenalina (Epinefrina):** É o medicamento de primeira escolha e deve ser administrado **imediatamente** por via intramuscular na face anterolateral da coxa. A dose pode ser repetida a cada 5-15 minutos se os sintomas não melhorarem ou piorarem.
  - **Suporte Básico e Avançado de Vida:** O tratamento da anafilaxia segue o protocolo ABC (Abertura de Vias Aéreas, Boa Ventilação, Circulação), com administração de oxigênio, fluidos intravenosos e, se necessário, vasopressores. Embora a anafilaxia será detalhada em um capítulo específico, é crucial que todos os profissionais de saúde estejam treinados para reconhecer e tratar prontamente esta condição.
  - **Medicações Adjuvantes:** Anti-histamínicos e corticosteroides podem ser administrados após a adrenalina para controlar sintomas adicionais e prevenir reações bifásicas.
  - **Encaminhamento para Hospital:** Pacientes que apresentam anafilaxia devem ser encaminhados para um serviço de emergência hospitalar e mantidos em observação por pelo menos 6-24 horas, devido ao risco de reações bifásicas.

- Dessensibilização em Vacinas:

A dessensibilização é uma estratégia terapêutica para permitir que um paciente, com alergia comprovada a um componente de vacina ou à própria vacina, receba o imunobiológico quando ele é considerado essencial e não há alternativas seguras. Como em outras dessensibilizações a medicamentos, não se trata de uma “cura”, mas sim da indução de uma tolerância temporária.

- **Indicações:** A dessensibilização é considerada para vacinas de comprovada necessidade (por exemplo, febre amarela em áreas

endêmicas, ou vacinas para doenças com alta morbidade/mortalidade sem alternativas) quando:

- Há um teste cutâneo positivo para a vacina ou um componente essencial da vacina.
- A história clínica é altamente sugestiva de reação alérgica à vacina e não há alternativa.

- **Procedimento:** A dessensibilização envolve a administração de doses muito pequenas e gradualmente crescentes da vacina em intervalos regulares (geralmente a cada 15-30 minutos) até que a dose terapêutica completa seja administrada. Este processo é complexo e deve ser realizado **exclusivamente por um médico alergista ou equipe altamente especializada**, em ambiente hospitalar ou similar, com todo o equipamento e pessoal treinado para gerenciar potencial reação anafilática.
- **Exemplo:** Dessensibilização para Vacina de Febre Amarela - para pacientes com alergia grave ao ovo que precisam da vacina de febre amarela, a dessensibilização é uma opção segura. Protocolos de dessensibilização para essa vacina têm sido descritos, permitindo que a maioria dos pacientes receba a vacina com segurança, mesmo com testes cutâneos positivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações adversas a vacinas, especialmente as de hipersensibilidade, são eventos raros, mas que merecem atenção para garantir a segurança e a confiança nos programas de imunização. A vacinação continua sendo uma das mais poderosas ferramentas de saúde pública, e o medo infundado de reações adversas não deve impedir a sua aplicação.

É fundamental que os profissionais de saúde estejam aptos a reconhecer as diferentes manifestações das reações adversas, distinguindo uma verdadeira reação alérgica de eventos coincidentes. Uma anamnese detalhada, baseada em princípios estabelecidos, é a pedra angular do diagnóstico. Para pacientes com histórico de alergias, a maioria das vacinas pode ser administrada com segurança, sem a

necessidade de precauções especiais, como é o caso da vacina MMR e influenza para pacientes com alergia ao ovo.

Em casos de suspeita de alergia a componentes vacinais, a avaliação por um médico alergista é crucial. Esse especialista pode realizar testes diagnósticos e, quando indicado, procedimentos complexos como a dessensibilização, que permite o acesso a vacinas vitais em pacientes alérgicos, garantindo a proteção e a continuidade dos calendários de vacinação. A notificação de todos os ESAVI é igualmente importante para a vigilância epidemiológica e a melhoria contínua da segurança das vacinas.

REFERÊNCIAS

DRESKIN, Stephen C. et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, n. 32, p. 1-21, 2016.

MARINHO, Ana Karolina Barreto Berselli et al. Hypersensitivity reactions to vaccines. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 7, n. 1, p. 3-22, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CAPÍTULO
10

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Andrezza Lima Viana
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Eduardo Nascimento da Silva
Fábio Duarte Carneiro Filho
Marcos Reis Gonçalves
Cynthia Mafra Fonseca

INTRODUÇÃO

A urticária é uma condição dermatológica inflamatória caracterizada pelo aparecimento súbito de lesões avermelhadas e elevadas na pele, conhecidas como urticas. Essas lesões são intensamente pruriginosas (causam coceira), podem surgir em qualquer parte do corpo, apresentando-se isoladas ou agrupadas em placas de diferentes tamanhos. Uma característica distintiva da urticária é sua natureza fugaz: as urticas desaparecem em até 24 horas sem deixar marcas, cicatrizes ou hiperpigmentação residual na pele. Devido à sua apresentação variada, é crucial que o médico saiba diferenciá-la de outras condições de pele que podem ser erroneamente associadas à urticária.

As causas da urticária são diversas, e a classificação principal baseia-se na sua duração: **urticária aguda**, que persiste por menos de seis semanas, e **urticária crônica**, que dura seis semanas ou mais. A urticária crônica, por sua vez, subdivide-se em **espontânea** (cuja origem é autoimune ou desconhecida) e **induzida** (desencadeada por estímulos físicos específicos, como temperatura, pressão, ou outros fatores). Nesse contexto, o diagnóstico preciso e o tratamento adequado são cruciais para controlar a doença e promover o bem-estar do indivíduo, minimizando o considerável desconforto e impacto na qualidade de vida do paciente.

Em aproximadamente metade dos casos, a urticária pode ser acompanhada de **angioedema**, um inchaço súbito e localizado que afeta as camadas mais profundas da derme e o tecido subcutâneo. As áreas mais comumente afetadas incluem olhos, lábios, genitália, palmas das mãos, dorso dos pés e, em casos mais graves, as vias aéreas superiores. Diferentemente das urticas, o angioedema isoladamente geralmente não causa prurido, mas pode provocar sensação de queimação, dor ou dormência local. Sua resolução é mais lenta, podendo levar até três dias para desaparecer completamente. O exame clínico minucioso é fundamental para determinar a etiologia do angioedema, especialmente na distinção entre suas diversas formas, incluindo as de origem hereditária ou adquirida, que, exceto pela história familiar e idade de início, podem ser clinicamente indistinguíveis.

EPIDEMIOLOGIA

Urticária e angioedema são condições frequentes que afetam indivíduos de todas as idades, com uma incidência considerável em adultos jovens. Em relação à urticária aguda, estima-se que cerca de 15% a 25% da população geral experiencie pelo menos um episódio ao longo da vida. Para a urticária crônica, os dados apontam uma prevalência que varia entre 0,5% e 1,0% da população, sendo que a maioria dos pacientes são mulheres. A forma crônica espontânea (UCE), cuja etiologia permanece indeterminada em muitos casos, corresponde a aproximadamente 70% das urticárias crônicas. Desses, cerca de 25% a 50% são portadores de autoanticorpos liberadores de histamina direcionados contra os receptores Fc□RI ou IgE, o que sugere um componente autoimune. Em mais de 90% dos casos, o angioedema agudo é mediado por mastócitos.

Os mecanismos que levam à urticária e ao angioedema são variados. Entre as causas mais comuns, destacam-se a ingestão de certos alimentos, a administração de medicamentos, picadas de insetos himenópteros, a exposição a agentes físicos como calor, frio, radiação solar e pressão, além de casos idiopáticos (sem causa identificada).

A distribuição da urticária difere conforme o subtipo e o grupo demográfico. A urticária aguda é mais prevalente em crianças com menos de cinco anos de idade. Já a urticária crônica, especialmente o subtipo crônico espontâneo

(UCE), ocorre com maior frequência em mulheres com idade superior a 30 anos. Comparativamente, pacientes adultos com UCE tendem a apresentar uma faixa etária de início mais avançada do que aqueles com urticária crônica induzida (UCInd). Em adultos, todas as formas de urticária são mais prevalentes em mulheres, com exceção da urticária colinérgica, que se manifesta igualmente em homens adultos e em crianças.

CLASSIFICAÇÃO

A urticária é classificada principalmente com base na duração dos sintomas. Essa distinção inicial é fundamental para orientar a investigação e o plano terapêutico.

- **Urticária Aguda (UA):** Caracterizada pela presença de urticas e/ou angioedema por um período inferior a seis semanas.
- **Urticária Crônica (UC):** Definida pela persistência diária ou quase diária de urticas e/ou angioedema por seis semanas ou mais. A UC é subdividida em dois tipos principais com base na presença ou ausência de um gatilho conhecido:
    - **Urticária Crônica Espontânea (UCE):** Os sintomas surgem espontaneamente, sem um estímulo externo identificável como causa direta.
    - **Urticária Crônica Induzida (UCInd):** Os sintomas são desencadeados por estímulos físicos ou não físicos específicos.

É importante ressaltar que o espectro de manifestações clínicas da urticária é amplo, e não é incomum que dois ou mais subtipos de urticária possam coexistir em um único paciente. Por exemplo, um indivíduo pode apresentar UCE e, ao mesmo tempo, ter dermografismo sintomático (uma forma de UCInd). O diagnóstico preciso é crucial para uma abordagem adequada e personalizada para cada paciente. A tabela a seguir resume a classificação recomendada para a urticária:

Tabela 01 - Classificação recomendada para urticária.

Classificação	Características	Exemplos de Subtipos/Gatilhos (UCInd)
Aguda	Urticas, angioedema ou ambos que persistem por < 6 semanas.	Induzida por infecções, alimentos, medicamentos, picadas de insetos, entre outros. Frequentemente idiopática.
Crônica	Urticas, angioedema ou ambos que persistem por ≥ 6 semanas.	
Espontânea (UCE)	Sintomas ocorrem sem um gatilho externo específico.	Pode ter origem autoimune ou idiopática.
Induzida (UCInd)	Sintomas são desencadeados por estímulos específicos.	Dermografismo sintomático, Urticária ao frio, Urticária de pressão tardia, Urticária solar, Urticária ao calor, Urticária vibratória, Urticária colinérgica, Urticária de contato, Urticária aquagênica.

Fonte: Adaptado de Ensina LF, et al., 2019.

URTICÁRIA AGUDA

A Urticária Aguda (UA) é uma condição comum que pode ser desencadeada por uma variedade de fatores etiológicos. Entre as causas mais frequentes, destacam-se infecções (especialmente virais e bacterianas, como as do trato respiratório superior), alimentos, medicamentos (como anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs - e antibióticos), alérgenos inalantes e picadas de insetos. Em até 50% dos casos, no entanto, a causa da UA permanece desconhecida, sendo classificada como idiopática. O desaparecimento da urticária aguda geralmente ocorre com a resolução da infecção subjacente ou com a eliminação do desencadeante.

A UA apresenta-se predominantemente de forma isolada, com ou sem angioedema, e sem outros sintomas sistêmicos. No entanto, em casos mais graves, a UA pode evoluir rapidamente para um quadro de anafilaxia, uma reação sistêmica grave que afeta múltiplos órgãos e sistemas. Nesses casos, a UA é acompanhada de sintomas adicionais, como falta de ar, chiado no peito, espirros, dor abdominal, enjoos, diarreia e queda da pressão arterial.

Geralmente, não é necessário realizar exames diagnósticos extensivos para a UA, a menos que a história clínica do paciente sugira fortemente uma causa específica ou uma condição sistêmica subjacente que precise de investigação.

URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA

A Urticária Crônica Espontânea (UCE) é caracterizada pela presença de urticas e/ou angioedema que surgem sem um gatilho externo identificável e persistem por seis semanas ou mais. Os sintomas podem manifestar-se espontaneamente a qualquer hora do dia, embora sejam frequentemente mais prevalentes durante a tarde e à noite, ocorrendo diariamente ou quase diariamente. As urticas tendem a aparecer em áreas como braços e pernas, enquanto o angioedema ocorre tipicamente na face (incluindo lábios e pálpebras), mãos, pés e outras partes do corpo.

Embora a própria definição da UCE implique na ausência de um gatilho específico, alguns pacientes podem relatar exacerbações dos sintomas desencadeadas por fatores como estresse, certos alimentos, medicamentos (como AINEs) ou infecções. O diagnóstico da UCE é clínico, baseado na persistência dos sintomas e na exclusão de outras formas de urticária e doenças subjacentes.

URTICÁRIA CRÔNICA INDUZIDA

A Urticária Crônica Induzida (UCInd) refere-se a reações cutâneas recorrentes que são consistentemente desencadeadas por estímulos físicos ou não físicos específicos. Diferentemente da UCE, onde os sintomas aparecem espontaneamente, na UCInd o paciente consegue identificar um fator desencadeante. Dentre os diversos subtipos de UCInd, destacam-se:

- **Dermografismo sintomático:** Lesões pruriginosas que aparecem após fricção ou pressão leve sobre a pele.
- **Urticária ao frio:** Lesões desencadeadas pela exposição ao frio (ar, água, objetos frios).
- **Urticária por pressão tardia:** Edema doloroso que surge horas após uma pressão localizada prolongada.
- **Urticária ao calor:** Urticas e prurido após exposição ao calor.
- **Urticária solar:** Lesões que aparecem rapidamente após exposição à luz solar.
- **Urticária/Angioedema vibratório:** Reações desencadeadas por estímulos vibratórios.

- **Urticária colinérgica:** Pequenas urticas pruriginosas desencadeadas pelo aumento da temperatura corporal (exercício, banho quente, estresse emocional).
- **Urticária aquagênica:** Uma forma rara desencadeada pelo contato com água, independentemente da temperatura.
- **Urticária de contato:** Lesões que surgem no local de contato com certas substâncias.

Geralmente, as lesões na UCInd surgem no local do estímulo, mas podem, em alguns casos (como na urticária colinérgica ou ao frio, se a exposição for extensa), manifestar-se de forma mais generalizada. Embora a UCInd não seja considerada uma condição grave por si só e seja autolimitada (o desaparecimento das lesões ocorre ao remover o estímulo), pode persistir por longos períodos, comprometendo significativamente a qualidade de vida do paciente devido à necessidade de evitar os gatilhos e ao desconforto dos sintomas. Vale ressaltar a possibilidade de coexistência de dois ou mais subtipos de urticária induzida em uma única pessoa. A tabela a seguir detalha os tipos de urticárias induzidas e suas manifestações clínicas:

Tabela 02 - Tipos de urticárias induzidas e manifestações clínicas.

Urticárias induzidas	Manifestações clínicas
Urticária ao calor	Presença de coceira e vermelhidão restrita a pele exposta ao calor, após 2 a 15 minutos da exposição e podem durar por 1 a 3 horas. Pode ocorrer sensação de queimação local. Se a exposição for extensa, podem manifestar sintomas de enjoo, vômitos, cansaço e falta de ar. É uma forma rara.
Urticária solar	As urticas aparecem rapidamente após exposição da pele a luz solar. Alguns pacientes podem apresentar dor de cabeça, enjoos, vômitos e até mesmo anafilaxia. Na maioria dos casos é benigna.
Urticária/ Angioedema vibratório	Surgimento de coceira, urticas ou inchaço após exposição à estímulos vibratórios como cavalgar, uso de britadeiras, tocar instrumentos musicais (guitarras), pilotar motocicleta, dentre outros.
Urticária aquagênica	Desencadeada por contato com água em qualquer temperatura. A lesão surge em até 15 minutos após a exposição e duram no máximo 1 hora. É uma condição rara.
Urticária de contato	Surgimento de urticas após contato com agentes externos como látex (borracha), medicamentos e alimentos. As lesões podem ocorrer no local do contato com a substância, mas também à distância.

Fonte: Adaptado de Ensina LFC, 2022.

ANGIOEDEMA

O angioedema é uma condição caracterizada por um edema (inchaço) localizado e autolimitado da derme profunda, do tecido subcutâneo ou das membranas mucosas, resultante da extravasão de plasma das vênulas pós-capilares. Diferente da urticária, o angioedema geralmente não causa prurido, mas pode provocar sensação de queimação, dor, formigamento ou desconforto local, semelhante a uma "dormência". Apresenta características como assimetria e não-depressibilidade. As áreas mais comumente afetadas incluem lábios, pálpebras, face, língua, mãos, pés e genitália. Um envolvimento particularmente perigoso é o das vias aéreas superiores (laringe e faringe), que pode levar à obstrução respiratória e asfixia. Embora menos comum, o angioedema pode afetar o trato gastrointestinal, causando dor abdominal intensa, náuseas, vômitos e diarreia, mimetizando quadros de abdome agudo. A melhora do angioedema é gradual, podendo levar de horas a até três dias para desaparecer completamente.

A fisiopatologia do angioedema pode ser mediada por diferentes substâncias, sendo os principais tipos:

- **Angioedema Mediado por Histamina:** É o tipo mais comum e está frequentemente associado à urticária. Resulta da liberação de histamina e outros mediadores por mastócitos e basófilos. Pode ser desencadeado por reações alérgicas (a alimentos, medicamentos, picadas de insetos), causas físicas (como em algumas UCInd) ou ser espontâneo (como na UCE). Responde bem a anti-histamínicos e corticosteroides.
- **Angioedema Mediado por Bradicinina:** Este tipo de angioedema não é pruriginoso, não está associado à urticária e não responde a anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina. É causado por um acúmulo excessivo de bradicinina, um peptídeo vasoativo que aumenta a permeabilidade vascular. As formas mais conhecidas incluem:
    - **Angioedema por Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA):** É uma causa importante e relativamente comum de angioedema, especialmente em adultos e idosos. Os IECA, medicamentos amplamente utilizados para hipertensão arterial e doenças cardíacas, inibem a degradação da bradicinina,

levando ao seu acúmulo. Os sintomas podem surgir a qualquer momento após o início do tratamento, desde semanas até anos de uso, dificultando o diagnóstico. A suspensão do IECA é fundamental, e a resolução do inchaço pode demorar vários dias.

- **Angioedema Hereditário (AEH) e Angioedema Adquirido (AEA):** São condições raras, mas graves, causadas pela deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase (C1-INH), uma proteína que regula a via da bradicinina. O AEH é genético, enquanto o AEA é geralmente associado a doenças linfoproliferativas ou autoimunes. Ambos podem cursar com inchaços recorrentes e imprevisíveis, incluindo o envolvimento de vias aéreas e trato gastrointestinal. Detalhes sobre angioedema hereditário serão abordados em um capítulo específico.

A identificação precisa do tipo de angioedema é crucial, pois o tratamento difere significativamente entre as formas mediadas por histamina e as mediadas por bradicinina.

COMPARAÇÃO ENTRE OS TIPOS DE URTICÁRIA

A compreensão das distinções entre os tipos de urticária é fundamental para o manejo clínico. A tabela a seguir compara os principais parâmetros entre a urticária aguda, urticária crônica espontânea e urticária crônica induzida.

Tabela 03 - Comparação entre diferentes tipos de urticária.

Parâmetro	Urticária Aguda	Urticária Crônica Espontânea	Urticária Crônica Induzida
Duração (semanas)	Menor ou igual a 6	maior que 6	maior que 6
Idade típica do início	Qualquer idade, provavelmente mais frequente em crianças <5 anos de idade	6–9 anos (crianças); 30 a 50 anos (adultos)	4–12 anos (crianças); 20–35 anos (adultos);
Etiologia	Idiopática, infecções, medicamentos, alimentos, picadas de insetos, alérgenos inalantes, fatores físicos	Idiopática, autoimune; raramente infecções, câncer, hipotireoidismo, hipertireoidismo, doenças reumáticas, hipersensibilidade tipo I	Gatilhos específicos do subtipo, incluindo frio, calor, pressão, luz ultravioleta e visível, vibração, água, suor, alérgenos de contato

Parâmetro	Urticária Aguda	Urticária Crônica Espontânea	Urticária Crônica Induzida
Fatores de risco	Alta densidade populacional, doenças alérgicas na história pessoal e parental	Doenças autoimunes da tireoide	Desconhecido; possivelmente fatores ambientais, por exemplo temperatura ou clima
Gatilhos	Diferente	Indefinido, inespecífico, por exemplo, estresse, AINEs ou alimentos	Definido, específico
Frequência dos sintomas	Geralmente, diariamente ou após exposição ao fator causal, por exemplo, alérgeno	Diariamente ou quase diariamente ou um curso intermitente-recorrente	Quando o gatilho está presente

Fonte: Adaptado de Kolkhir P, et al., 2022.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da urticária, em suas diversas formas, centra-se na **ativação e degranulação dos mastócitos**, células imunes residentes nos tecidos, particularmente abundantes na derme (na derme papilar superior, derme profunda e subcutâneo). Uma vez ativados, os mastócitos liberam uma série de mediadores pré-formados e neoformados que são os principais responsáveis pelas manifestações clínicas. O mediador mais conhecido e estudado é a **histamina**, mas outros incluem proteases (triptase, quimase), fatores quimiotáticos, citocinas (como IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α), leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) e o fator ativador de plaquetas (PAF).

A liberação desses mediadores desencadeia uma cascata de eventos na pele:

- **Ativação do nervo sensorial:** A histamina ativa receptores H1 nas terminações nervosas, resultando na intensa sensação de prurido (coceira) e, por vezes, queimação ou dor.
- **Vasodilatação:** A histamina e outros mediadores causam dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (vênulas pós-capilares), o que clinicamente se manifesta como eritema (vermelhidão) e aumento da temperatura local.

- **Extravasamento de plasma:** O aumento da permeabilidade vascular leva ao extravasamento de fluido e proteínas plasmáticas dos vasos para o espaço intersticial. Esse acúmulo de fluido é o que forma o edema característico das urticas e do angioedema.
- **Recrutamento celular:** Fatores quimiotáticos promovem a migração de outras células inflamatórias (como eosinófilos, basófilos, neutrófilos, linfócitos T) para o local da lesão, perpetuando o processo inflamatório.

Os mecanismos que levam à ativação dos mastócitos variam entre os subtipos de urticária:

- **Urticária Aguda (UA):** Embora muitas vezes idiopática, a UA pode ser desencadeada por reações de hipersensibilidade do tipo I (IgE-mediadas), onde anticorpos IgE específicos se ligam a alérgenos (ex: alimentos, medicamentos, venenos de insetos) e, subsequentemente, a receptores de alta afinidade (FcεRI) na superfície de mastócitos e basófilos, levando à ativação e degranulação. Outras causas incluem infecções virais ou bacterianas, onde produtos microbianos ou a resposta imune inata podem ativar diretamente os mastócitos.
- **Urticária Crônica Espontânea (UCE):** A patogênese da UCE é complexa e multifatorial. Embora a UCE não seja uma alergia no sentido clássico (IgE-mediada por alérgenos externos), mecanismos autoimunes e auto-reativos desempenham um papel central. Isso é evidenciado pela presença de autoanticorpos (IgG e/ou IgE) que podem se ligar diretamente a mastócitos/basófilos ou a seus receptores de IgE (FcεRI), ou mesmo a própria IgE circulante, induzindo a liberação de histamina. Além da autoimunidade, há evidências de:
  - **Infiltração celular:** Presença de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos T na pele.
  - **Inflamação neurogênica:** Envolvimento das terminações nervosas cutâneas, com participação de vias de sinalização de coceira tanto dependentes quanto independentes de histamina.
  - **Ativação de vias não IgE-mediadas:** A ativação da cascata do complemento, por exemplo, através da produção de anafilatoxina C5a, e a ativação da via extrínseca da cascata de coagulação,

iniciada pelo fator tecidual, também contribuem para a ativação mastocitária e a inflamação.

- **Urticária Crônica Induzida (UCInd):** Os mastócitos são ativados por estímulos físicos específicos (frio, calor, pressão, vibração, luz) ou não físicos (aumento da temperatura corporal, contato com substâncias). Embora o mecanismo exato de como esses estímulos se traduzem em ativação mastocitária não seja completamente compreendido para todos os subtipos, sabe-se que autoalergia (IgE contra autoantígenos) e/ou autoimunidade também podem desempenhar um papel relevante em algumas formas de UCInd, sugerindo uma diversidade de fatores envolvidos além da simples liberação de histamina.

O mecanismo fisiopatológico do **angioedema** varia dependendo se é mediado por histamina ou por bradicinina:

- **Angioedema Mediado por Histamina:** A fisiopatologia é semelhante à da urticária, envolvendo a liberação de histamina por mastócitos, resultando em vasodilatação e extravasamento de plasma.
- **Angioedema Mediado por Bradicinina:** Este tipo de angioedema ocorre devido a um acúmulo excessivo de bradicinina. A bradicinina é um potente vasodilatador e indutor de extravasamento plasmático. Normalmente, a bradicinina é rapidamente degradada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) e outras cininases. O acúmulo de bradicinina pode ocorrer por:
    - **Deficiência ou Disfunção do Inibidor de C1 Esterase (C1-INH):** O C1-INH é uma proteína plasmática que regula várias vias, incluindo o sistema complemento, o sistema de contato (que gera bradicinina) e o sistema de coagulação. A deficiência (quantitativa ou funcional) do C1-INH leva à ativação desregulada do sistema de contato e à produção excessiva de bradicinina. Isso ocorre no Angioedema Hereditário (AEH) e no Angioedema Adquirido (AEA).
    - **Inibição da ECA:** Medicamentos como os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) inibem a degradação da bradicinina, levando ao seu acúmulo e, consequentemente, ao angioedema.

Essas constatações destacam a diversidade de fatores e vias envolvidas na patogênese da urticária e do angioedema, indo muito além da simples liberação de histamina.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de urticária e angioedema requer uma abordagem sistemática, que se inicia com uma história clínica detalhada e um exame físico minucioso. Embora a urticária crônica seja um diagnóstico comum, é fundamental considerar e excluir outras condições que podem apresentar lesões urticariformes.

Diagnósticos Diferenciais

Um paciente que apresenta lesões urticariformes possui uma grande variedade de diagnósticos diferenciais. Apesar de ser mais comum o diagnóstico de urticária crônica, existem patologias que devem ser pensadas como possíveis diagnósticos:

- **Distúrbios Mastocitários:** Incluem a mastocitose, onde há proliferação e acúmulo anormal de mastócitos na pele ou em outros órgãos. As lesões podem ser urticariformes e pruriginosas.
- **Síndrome Hipereosinofílica:** Condição caracterizada por eosinofilia persistente no sangue e envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo a pele, que pode apresentar lesões urticariformes.
- **Urticária Vasculite:** Diferente da urticária comum, as lesões de urticária vasculite são fixas, persistem por mais de 24 horas no mesmo local, podem ser dolorosas (com sensação de ardor) e, ao desaparecerem, deixam máculas hipercrômicas residuais. A biópsia cutânea é essencial para confirmar o diagnóstico, revelando vasculite leucocitoclástica.
- **Eritema Multiforme:** Uma reação cutânea aguda, geralmente desencadeada por infecções (especialmente herpes simplex) ou medicamentos, caracterizada por lesões em “alvo” e, por vezes, lesões urticariformes.

- **Lúpus Eritematoso Sistêmico:** Uma doença autoimune multissistêmica que pode cursar com uma variedade de manifestações cutâneas, incluindo lesões semelhantes à urticária.
- **Doenças Autoinflamatórias:** São um grupo de distúrbios genéticos raros caracterizados por disfunções da imunidade inata. Elas geralmente se manifestam com episódios recorrentes de febre e erupções cutâneas (frequentemente urticariformes), podendo estar acompanhadas de serosite, artrite, linfadenopatias, e envolvimento ocular e/ou do sistema nervoso central.

Quando o quadro do paciente apresenta **apenas o angioedema** (sem urticária), as seguintes condições devem ser consideradas:

- **Angioedema por Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA):** Como mencionado na seção de angioedema, esses medicamentos podem causar inchaço devido ao acúmulo de bradicinina. É crucial investigar o uso atual e prévio de IECA.
- **Angioedema Hereditário (AEH) e Angioedema Adquirido (AEA):** Condições raras causadas por deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase. O AEH será abordado em detalhes no Capítulo 17 deste livro. No diagnóstico diferencial do angioedema, é fundamental excluir essas causas, que podem ser clinicamente indistinguíveis do angioedema por IECA ou de causas idiopáticas, mas que demandam tratamento específico.

Abordagem Diagnóstica Específica

- **Anafilaxia:** As lesões urticariformes e o angioedema, quando se apresentam de forma aguda e associados a sintomas sistêmicos (respiratórios, cardiovasculares, gastrointestinais, neurológicos), podem fazer parte dos critérios diagnósticos para anafilaxia. Logo, descartar a possibilidade de um quadro anafilático em casos agudos é fundamental e urgente, visto que essa condição pode ser fatal e requer intervenção imediata.
- **Urticária Aguda (UA):** De forma geral, no quadro agudo, **não há necessidade de testes complementares de rotina para o diagnóstico**.

A UA é frequentemente associada a infecções virais (principalmente em crianças), mas também pode ser idiopática, surgindo sem relação com desencadeantes específicos. Quando há uma forte suspeita de associação com alergia mediada por IgE (ex: a alimentos específicos, medicamentos, venenos de insetos), testes cutâneos (puntura e/ou intradérmico) ou dosagem sérica de IgE específicas podem ser considerados para elucidar o gatilho. Para os quadros agudos induzidos por medicamentos, como analgésicos e AINEs (cuja hipersensibilidade pode ser imunológica ou não imunológica, sendo a última mais frequente), é necessária uma investigação adequada para evitar diagnósticos errôneos de alergia medicamentosa.

- **Urticária Crônica Espontânea (UCE):** A UCE é um diagnóstico clínico, baseado na presença de sintomas por mais de seis semanas sem um gatilho externo. A pesquisa de IgE específica para alérgenos ambientais ou alimentares **não está indicada rotineiramente**, pois a fisiopatologia da UCE geralmente não envolve sensibilização a esses alérgenos. A UCE é limitada à pele e tecidos mucosos e não envolve outros sistemas orgânicos da mesma forma que uma reação alérgica aguda sistêmica. Além disso, o angioedema que às vezes acompanha a UCE tende a ser mais leve e raramente compromete as vias aéreas. Para o diagnóstico de UCE, recomenda-se a realização de **exames básicos**, que incluem hemograma e prova de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação - VHS - e/ou proteína C-reativa - PCR). Esses exames servem para excluir doenças sistêmicas associadas à urticária, como infecções crônicas, doenças linfoproliferativas, autoimunes e autoinflamatórias. A PCR, em particular, tem se mostrado um marcador útil tanto para o diagnóstico quanto para monitorar a atividade da urticária, visto que níveis mais elevados de PCR foram associados a formas mais graves de urticária. A necessidade de solicitar outros exames complementares será avaliada a partir da história clínica e exame físico do paciente, levando em consideração o mau controle da doença, a longa duração dos sintomas, ou a presença de sinais e sintomas atípicos. Para evitar que a investigação se torne financeiramente inviável ou desnecessária, é importante avaliar se

o resultado do exame solicitado realmente trará uma mudança na conduta terapêutica.

- **Urticária Crônica Induzida (UCInd):** Para o diagnóstico da UCInd, é recomendado o uso de **testes de provocação específicos** para o gatilho suspeito. Esses testes visam reproduzir as lesões de forma controlada e medir o limiar do paciente ao estímulo (por exemplo, teste do cubo de gelo para urticária ao frio, teste de pressão para urticária por pressão tardia). A confirmação da UCInd por testes de provocação deve ser feita em centros especializados para evitar resultados falso-negativos e gerenciar o risco de reações indesejáveis durante o procedimento.

A tabela a seguir apresenta um algoritmo para o diagnóstico das urticárias crônicas:

Tabela 04: Algoritmo para diagnóstico das urticárias crônicas.

Início Súbito de Urticas e/ou Angioedema	
Avaliação Clínica Inicial: Anamnese detalhada (tempo de duração, características das lesões, fatores desencadeantes suspeitos), Exame Físico.	
Duração dos Sintomas:	
< 6 Semanas (Urticária Aguda)	**≥ 6 Semanas (Urticária Crônica)**

<table>
<tr>
<td>

- Identificar e remover gatilhos (infecções, medicamentos, alimentos, ferroadas/picadas de insetos).
- Geralmente não exige testes complementares de rotina.
- Considerar IgE específica/testes cutâneos se houver forte suspeita de alérgeno específico.

ATENÇÃO: Descartar Anafilaxia!

</td>
<td>

Urticária Crônica:

- **É induzível por um estímulo específico?** (Ex: fricção, frio, calor, pressão, luz, vibração, água, exercício)
- Se SIM: **Urticária Crônica Induzida (UCInd)**
- **Realizar testes de provocação específicos para o gatilho suspeito.**
- **UCT para avaliar controle.**
- Se NÃO: **Urticária Crônica Espontânea (UCE)**
- **Realizar exames básicos: Hemograma, VHS e/ou PCR.**
- **Não recomendar IgE específica ou testes alérgicos de rotina.**

Considerar investigação adicional (tireoide, autoanticorpos) se houver suspeita clínica ou mau controle.

</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">

Angioedema Isolado ou Predominante:

- Investigar uso de IECA ou AINEs.
- Considerar Angioedema Hereditário (AEH) ou Adquirido (AEA) (déficit C1-INH) como diagnósticos diferenciais, especialmente se há história familiar, ausência de urticária, ou má resposta a anti-histamínicos/corticosteroides.

Não detalhar AEH neste capítulo (ver Capítulo 17).

</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">

Se Lesões Atípicas ou Persistentes > 24h:

- Considerar biópsia cutânea para Urticária Vasculite.

Investigar Doenças Autoinflamatórias, Distúrbios Mastocitários, ou outras doenças sistêmicas (Lúpus, Síndrome Hipereosinofílica).

</td>
</tr>
</table>

Fonte: Adaptado de Ensina LF, et al., 2019.

A tabela a seguir apresenta os testes diagnósticos recomendados para os diferentes subtipos de urticária:

Tabela 05 - Testes diagnósticos recomendados em diferentes subtipos de urticária.

Tipos	Subtipos	Testes diagnósticos de rotina (recomendados)
Urticária espontânea	Urticária aguda espontânea	Nenhum
	UCE	Hemograma. VHS e/ou PCR.
Urticária induzida	Urticária ao frio	Provocação com frio (ex: teste do cubo de gelo, TempTest®).
	Urticária de pressão tardia	Teste de pressão (ex: peso de 7 kg com cinta de 3 cm por 15 min).
	Urticária ao calor	Provocação com calor
	Urticária solar	UV e luz visível com diferentes comprimentos de onda (fototeste).
	Dermografismo sintomático	Desencadear o dermografismo (ex: FricTest®, objeto rombo).
	Angioedema vibratório	Teste com vibração (ex: vórtex ou mixer).
	Urticária aquagênica	Teste de provocação com água.
	Urticária colinérgica	Teste de provocação (ex: exercício em esteira/bicicleta ergométrica, banho quente).
	Urticária de contato	Teste de provocação por contato com a substância suspeita.

Fonte: Adaptado de Ensina LF, et al., 2019.

Para avaliar a atividade, impacto e controle da urticária, existem escores e questionários validados que são úteis na decisão terapêutica e no monitoramento da resposta ao tratamento. Esses instrumentos auxiliam a padronizar a avaliação e a quantificar o sofrimento do paciente. Os três instrumentos específicos para avaliação da urticária são: **Urticaria Activity Score (UAS)**, **Urticaria Control Test (UCT)** e **Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)**. Para o angioedema, existem dois instrumentos: **Angioedema Activity Score (AAS)** e o **Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)**. A tabela a seguir resume as ferramentas de avaliação:

Tabela 06 - Ferramentas para avaliação da atividade, qualidade de vida e controle da urticaria.

Critério	Ferramenta (para Urticária)	Ferramenta (para Angioedema)
Atividade	UAS7	AAS
Qualidade de vida	CU-Q2oL	AE-QoL
Controle da doença	UCT	UCT

UAS7 = escore de atividade da urticária em 7 dias. AAS = escore de atividade do angioedema. CU-Q2oL = questionário de qualidade de vida em urticária. AE-QoL = questionário de qualidade de vida no angioedema. UCT = teste de controle da urticaria.

Fonte: Adaptado de Ensina LF, et al., 2019.

Ferramentas de Avaliação Detalhadas:

- **UAS7 (Urticaria Activity Score em 7 dias):** É a principal ferramenta utilizada para aferir a atividade e a intensidade da urticária. Consiste em um questionário preenchido prospectivamente pelo paciente, avaliando a quantidade de urticas e a intensidade do prurido ao longo de sete dias consecutivos. A pontuação diária varia de 0 a 6 pontos (0-3 para urticas e 0-3 para prurido), totalizando um máximo de 42 pontos por semana.

Tabela 07 - UAS7, escore de atividade da urticária em 7 dias.

Número de urticas na pele	Intensidade da coceira
Nenhuma lesão: 0 ponto	Nenhuma coceira: 0 ponto
Até 20 lesões: 1 ponto	Leve (não incomoda): 1 ponto
De 20 a 50 lesões: 2 pontos	Moderada (incomoda, mas não interfere nas atividades diárias): 2 pontos
Mais que 50 lesões: 3 pontos	Grave (interfere nas atividades diárias): 3 pontos

Fonte: Adaptado de Ensina LFC, 2022.

A interpretação da pontuação total do UAS7 é a seguinte:

Tabela 08 - Interpretação do UAS7.

Pontos	Interpretação
28-42	UCE grave - coceira intensa e mais de 50 urticas ou grandes áreas acometidas.
16-27	UCE moderada - coceira incômoda e apresenta até 50 urticas por 24 horas.
7-15	UCE leve - coceira não incomoda e apresenta até 20 urticas por 24 horas.
1-6	UCE bem controlada - coceira leve sem urticas ou menos de 20 urticas por 24 horas.
0	Sem coceira e urticas (controle completo) por 7 dias.

Fonte: Adaptado de Ensina LFC, 2022.

- O UAS7 apresenta algumas limitações, como não contemplar a presença de angioedema e não avaliar especificamente a urticária crônica induzida nem o controle global da doença. Além disso, a precisão depende do preenchimento correto dos dados pelo paciente.
- **UCT (Urticaria Control Test):** Este questionário retrospectivo avalia o estado de controle da urticária nas últimas 4 semanas, complementando as limitações do UAS7. É uma ferramenta simples e rápida, útil para avaliar tanto a UCE quanto a UCInd, e considera também o angioedema. Possui uma versão curta com 4 perguntas, com 5 opções de respostas para cada (de 0 a 4 pontos). A pontuação total varia de 0 a 16. Um UCT igual ou superior a 12 indica que a urticária está controlada.

Tabela 09 - Teste de Controle da Urticária Crônica (UCT)

Questionário UCT (Versão Curta)	Opções de Resposta (Pontos: 0-4)
1. Quanto você sofreu com os sintomas da urticária (coceira, empolação e/ou inchaço) nas últimas 4 semanas?	Bastante (0) | Muito (1) | Mais ou menos (2) | Pouco (3) | Nada (4)
2. Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa da urticária, nas últimas 4 semanas?	Bastante (0) | Muito (1) | Mais ou menos (2) | Pouco (3) | Nada (4)
3. Com que frequência o seu tratamento para urticária não foi suficiente para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?	Sempre (0) | Quase sempre (1) | Às vezes (2) | Quase nunca (3) | Nunca (4)
4. De maneira geral, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?	Nada (0) | Pouco (1) | Mais ou menos (2) | Muito (3) | Completamente (4)

Fonte: Adaptado de Ensina LFC, 2022.

- **CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire):** Esta ferramenta tem como objetivo mensurar o impacto da urticária na qualidade de vida do paciente. Contém 23 perguntas relacionadas a sintomas (prurido, urticas, inchaço), impacto em atividades diárias (trabalho, sono, lazer), e aspectos psicossociais (vergonha, nervosismo). As perguntas são respondidas com base nas últimas duas semanas. As limitações do CU-Q2oL incluem o fato de avaliar apenas a UCE, ser validado apenas em adultos, e a falta de perguntas mais específicas sobre o impacto do angioedema na qualidade de vida.

Tabela 10 - Questionário de avaliação da qualidade de vida na urticária crônica.

Tópicos	Perguntas (Exemplos)
Sintomas e Qualidade de Vida	1- Coceira; 2- Placas avermelhadas; 3- Olhos inchados; 4- Lábios inchados; 5- Trabalho; 6- Atividade física; 7- Sono; 8- Lazer; 9- Relacionamentos sociais (com parceiro, amigos e parentes); 10- Alimentação.
Dificuldades e Problemas	11- Dificuldade para dormir?; 12- Acorda durante a noite?; 13- Sente-se cansado(a) durante o dia por não dormir bem?; 14- Dificuldade para concentrar?; 15- Sente-se nervoso(a)?; 16- Sente-se para baixo?; 17- Sente-se limitado(a) na escolha da comida?; 18- Sente vergonha das lesões?; 19- Sente vergonha de frequentar lugares públicos?; 20- Problema com uso de cosméticos?; 21- Sente-se limitado(a) na escolha de suas roupas?; 22- Suas atividades esportivas são limitadas?; 23- Incomodado(a) com efeitos colaterais dos remédios?

Fonte: Adaptado de Ensina LFC, 2022.

- **AAS (Angioedema Activity Score) e AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire):** Uma vez que os questionários específicos para urticária (como o UAS7 e o CU-Q2oL) têm limitações na avaliação do angioedema, quando o paciente apresenta predominantemente angioedema ou quando este está significativamente associado à urticária, recomenda-se o uso de ferramentas específicas para angioedema.

TRATAMENTO

Após a confirmação do diagnóstico e a identificação do subtipo de urticária, o objetivo principal do tratamento deve ser claramente estabelecido e comunicado ao paciente: alcançar o **controle completo dos sintomas**, garantindo a segurança e a melhor qualidade de vida possível. Do ponto de vista prático, "ter a urticária sob controle" significa atingir a ausência de sintomas, o que se reflete em um UCT maior ou igual a 12 e/ou um UAS7 menor ou igual a 6. Uma vez que este objetivo é atingido, o tratamento deve ser mantido de forma contínua até que a doença entre em remissão espontânea. Para tal, a avaliação contínua e regular do paciente é indispensável.

O tratamento da urticária, especialmente a crônica, segue uma abordagem escalonada, adaptando-se à resposta do paciente.

- Linhas de Tratamento da Urticária:

1. **Primeira Linha de Tratamento: Anti-histamínicos não-sedantes de segunda geração**. Estes medicamentos são a terapia de primeira escolha devido à sua alta eficácia e excelente perfil de segurança. Eles bloqueiam os receptores de histamina H1, reduzindo o prurido e o tamanho das urticas. Os anti-histamínicos de segunda geração (por exemplo, bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina) são preferidos por causarem menos sonolência e outros efeitos adversos anticolinérgicos em comparação com os de primeira geração. É fundamental que esses fármacos sejam utilizados **diariamente e de forma contínua**, mesmo quando os sintomas estão ausentes, para prevenir novos quadros e manter o controle da doença. A troca de um anti-histamínico por outro na ausência de resposta à dose padrão geralmente não modifica a resposta clínica de forma significativa, podendo atrasar o controle dos sintomas.
2. **Segunda Linha de Tratamento: Anti-histamínicos não-sedantes de segunda geração em doses aumentadas** se a urticária não for controlada com a dose padrão do anti-histamínico de segunda geração após 2 a 4 semanas de uso contínuo, a dose pode ser aumentada.

Recomenda-se dobrar e, se necessário, quadruplicar a dose padrão (por exemplo, 2x ou 4x a dose da bula). O tempo de avaliação da resposta é de 2 a 4 semanas após cada ajuste de dose, embora esse período possa ser reduzido se os sintomas forem intoleráveis. Doses acima de quatro vezes a dose padrão não são recomendadas, pois não demonstraram maior eficácia e podem aumentar a incidência de efeitos adversos. A prática de combinar diferentes anti-histamínicos em vez de aumentar a dose de um único também não é recomendada, pois estudos não demonstraram benefício adicional.

3. **Terceira Linha de Tratamento: Adição de Omalizumabe** O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE indicado para pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) que não respondem a altas doses de anti-histamínicos de segunda geração. É recomendado que seja adicionado ao tratamento com anti-histamínicos em altas doses, na dose de 300 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea. O omalizumabe tem se mostrado altamente eficaz no controle da UCE, com cerca de 70% dos pacientes respondendo ao tratamento. A maioria desses pacientes são considerados “respondedores rápidos”, com controle dos sintomas em até 8 dias. No entanto, alguns pacientes podem levar até 6 meses para apresentar uma resposta satisfatória. Por isso, a avaliação da resposta ao omalizumabe deve ser considerada após um período mínimo de 6 meses de tratamento. O perfil de segurança do omalizumabe é favorável, com poucos efeitos colaterais relatados, sendo os mais comuns cefaleia, artralgia e reações no local da injeção. O omalizumabe também tem se mostrado eficaz em algumas formas de urticária crônica induzida.
4. **Quarta Linha de Tratamento: Adição de Ciclosporina A** A ciclosporina A é um agente imunossupressor que pode ser considerado para pacientes com UCE que não respondem às terapias anteriores, incluindo omalizumabe. A dose preconizada varia de 3 a 5 mg/kg/dia. Autores sugerem iniciar com uma dose mais baixa e aumentá-la gradualmente na ausência de resposta satisfatória. A ciclosporina é geralmente reservada como quarta linha devido ao seu perfil de efeitos adversos, que exige monitoramento rigoroso. Por ser

um imunossupressor, seu uso está associado a um maior risco de infecções, além de potenciais efeitos colaterais como nefrotoxicidade, hipertensão arterial, hiperplasia gengival, e alterações laboratoriais (elevação de ureia e creatinina, dislipidemia, hiperuricemia). O paciente em uso de ciclosporina deve ter sua função renal e hepática, pressão arterial, e exames laboratoriais monitorados mensalmente.

- Uso de Corticosteroides Sistêmicos:

O uso de corticosteroides sistêmicos não é indicado para o tratamento de longo prazo da urticária crônica. Embora eficazes no controle agudo, os riscos e efeitos adversos associados ao uso prolongado (como ganho de peso, osteoporose, hipertensão, diabetes, glaucoma, supressão adrenal) superam significativamente os benefícios na maioria dos pacientes.

Eles devem ser restritos a **cursos curtos** (de 3 a 10 dias) para o manejo de exacerbações graves da urticária, como crises intensas ou angioedema proeminente. A dose sugerida é de prednisona ou prednisolona de 0,5 a 1 mg/kg/dia, não excedendo a dose máxima de 60 mg/dia. Nesses cursos curtos, os efeitos colaterais significativos são raros.

- Outras Terapias:

Antagonistas dos leucotrienos, como o montelucaste, têm sido investigados e, embora estudos recentes sugiram alguma eficácia em subgrupos específicos de pacientes com urticária, seu uso não faz parte das linhas de tratamento preconizadas nas diretrizes internacionais para a maioria dos casos de UCE. Outros tipos de medicamentos imunomoduladores ou imunossupressores (como metotrexato, dapsona, sulfassalazina) já foram investigados, mas possuem um baixo nível de recomendação e são geralmente restritos a casos muito específicos e refratários, avaliados individualmente por um especialista.

A tabela a seguir resume as linhas de tratamento da urticária:

Tabela 11 - Linhas de tratamento da urticária.

Linha de Tratamento	Tratamento
1ª Linha	Anti-histamínicos não-sedantes de segunda geração (ex: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina) em dose padrão, de forma contínua.
2ª Linha	Aumentar a dose do anti-histamínico de segunda geração para até quatro vezes a dose padrão, de forma contínua.
3ª Linha	Adição de Omalizumabe (300 mg SC a cada 4 semanas) aos anti-histamínicos em dose aumentada.
4ª Linha	Adição de Ciclosporina A (3 a 5 mg/kg/dia) aos anti-histamínicos em dose aumentada (considerar se falha ou contraindicação ao Omalizumabe).
Terapia de Resgate (Exacerbações)	Corticosteroides sistêmicos em cursos curtos (3-10 dias), dose de 0,5-1 mg/kg/dia de prednisona/prednisolona (máx. 60 mg/dia).

Fonte: Autores, 2025.

- Educação do Paciente:

A educação do paciente com urticária crônica é um componente essencial para o sucesso do tratamento e para mitigar o impacto psicossocial da doença. A tranquilidade e o acolhimento do paciente são cruciais, pois o diagnóstico de uma condição crônica, imprevisível e que afeta a aparência pode gerar frustração, ansiedade e medo. **É fundamental transmitir os seguintes conceitos:**

- **A UCE raramente é um sinal de outra doença subjacente grave.** Quando uma doença mais séria está associada, as urticárias são geralmente acompanhadas por outros sintomas sistêmicos evidentes que o paciente e/ou o médico podem perceber. A investigação diagnóstica tem o papel de excluir essas condições.
- **A Urticária Crônica raramente é permanente.** Aproximadamente 50% dos pacientes com UCE experimentam remissão espontânea dentro de um ano do diagnóstico. Mesmo para aqueles cuja doença persiste por mais de um ano, cerca de 14% ainda terão sintomas por mais de cinco anos, mas a remissão continua sendo uma possibilidade.

- **A UCE não é uma reação alérgica no sentido clássico e raramente coloca o paciente em risco agudo.** É crucial diferenciar a UCE (que não é alérgica e não causa anafilaxia) da urticária aguda grave ou anafilaxia, que são emergências médicas e podem ser fatais. Explicar essa distinção ajuda a reduzir o medo infundado de uma reação grave.
- **O tratamento da Urticária Crônica tem como objetivo reduzir ou eliminar os sintomas.** O objetivo é permitir que o paciente viva uma vida normal e livre de sintomas, usando um ou mais medicamentos que sejam eficazes e não causem efeitos colaterais significativos para o indivíduo. É importante que o paciente entenda que a terapia controla a condição enquanto ela durar, mas que a remissão espontânea é um desfecho comum e esperado para a maioria.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A urticária crônica, em suas diversas formas, representa um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde. Seu caráter imprevisível, o desconforto físico, o impacto na imagem corporal e a interferência nas atividades diárias, no trabalho, na escola e no sono contribuem para um sofrimento acentuado, frequentemente subestimado. Além disso, a doença pode ser mal interpretada por outras pessoas como contagiosa ou psicossomática, levando ao isolamento social e intensificando a frustração e a ansiedade do paciente.

O principal objetivo do manejo da urticária crônica é alcançar o controle completo dos sintomas, permitindo que o paciente recupere sua qualidade de vida e possa exercer suas atividades sem prejuízos ou limitações. O tratamento deve seguir princípios claros: tratar o quanto for necessário para o controle, utilizando a menor quantidade de medicação possível, e mantê-la controlada.

A abordagem terapêutica é escalonada e baseada em evidências. Inicia-se com anti-histamínicos não-sedantes de segunda geração em doses padrão, progredindo para doses aumentadas. Para casos refratários, a adição de omalizumabe tem se mostrado altamente eficaz. A ciclosporina pode ser utilizada em pacientes que não respondem às linhas anteriores. O uso de corticosteroides sistêmicos deve ser estritamente reservado para cursos curtos

em exacerbações graves, dada a desvantagem dos efeitos indesejáveis a longo prazo em comparação com seus benefícios.

A colaboração entre o paciente e o profissional de saúde, a educação contínua sobre a doença e a aplicação das diretrizes de tratamento são pilares para otimizar o manejo da urticária. A compreensão das distinções entre os tipos de urticária, angioedema e seus diagnósticos diferenciais, especialmente anafilaxia e angioedema hereditário, é crucial para a prática clínica segura e eficaz de todo médico, independentemente da especialidade.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

CAMPOS, R. A. et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 1: definition, classification, and diagnosis. **AAAI**, v. 6, n. 2, p. 151–69, 2022.

CRIADO, P. R. et al. Urticária. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 6, p. 613–30, 2005.

DI AGOSTA, E. et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 19, n. 1, p. 26, 2021.

DIAS, G. A. C. et al. Questionário de avaliação da qualidade de vida na urticária crônica. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 3, p. 87–90, 2014.

ENSINA, L. F. et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 4, p. 382–92, 2019.

ENSINA, L. F. C. **Urticária em foco - Conheça Melhor esta doença**. Rio de Janeiro, RJ: Mariola Comunicação, 2022.

FOK, J. S.; KATELARIS, C. H. Urticaria and mimickers of urticaria. **Frontiers in Allergy**, v. 4, p. 1274031, 2023.

KOLKHIR, P. et al. Urticaria. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 61, 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 1421–1421.

NIAID-SPONSORED EXPERT PANEL et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 6, p. S1-58, 2010.

TINCOPA-WONG, Ó. W. Urticaria y angioedema: una visión general. **Acta Médica Peruana**, v. 31, n. 2, p. 111–24, 2014.

ZUBERBIER, T. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. **Allergy**, v. 73, n. 7, p. 1393–414, 2018.

CAPÍTULO
11

ALERGIA ALIMENTAR

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Yngrid Gomes de Souza Lisboa
Kathlyn Oliveira Nogueira
Mariana Emanuelly Albuquerque Marques
Paula Nikita Dória Donato Lima
Amanda Rodrigues Soares Ramos
Marcos Reis Gonçalves

INTRODUÇÃO

Reação adversa a alimentos é uma denominação utilizada para qualquer resposta anormal do organismo após a ingestão de algum alimento. Essas reações podem ser divididas em tóxicas e não tóxicas. As reações tóxicas estão associadas a componentes que não são inerentes ao alimento como, por exemplo, toxinas produzidas devido à sua deterioração. Já as não tóxicas estão relacionadas a suscetibilidade de cada indivíduo e são divididas em não-imunomediadas e imunomediadas.

Quando as reações alimentares são do tipo não imunomediadas caracterizamos como intolerância alimentar e pode ser classificada em: intolerância alimentar enzimática quando a reação é resultante de defeitos enzimáticos do trato gastrointestinal; intolerância alimentar farmacológica quando é causado por substâncias presentes nos alimentos e são capazes de manifestar atividade farmacológica; intolerância indeterminada quando a reação é provocada por mecanismos não identificados.

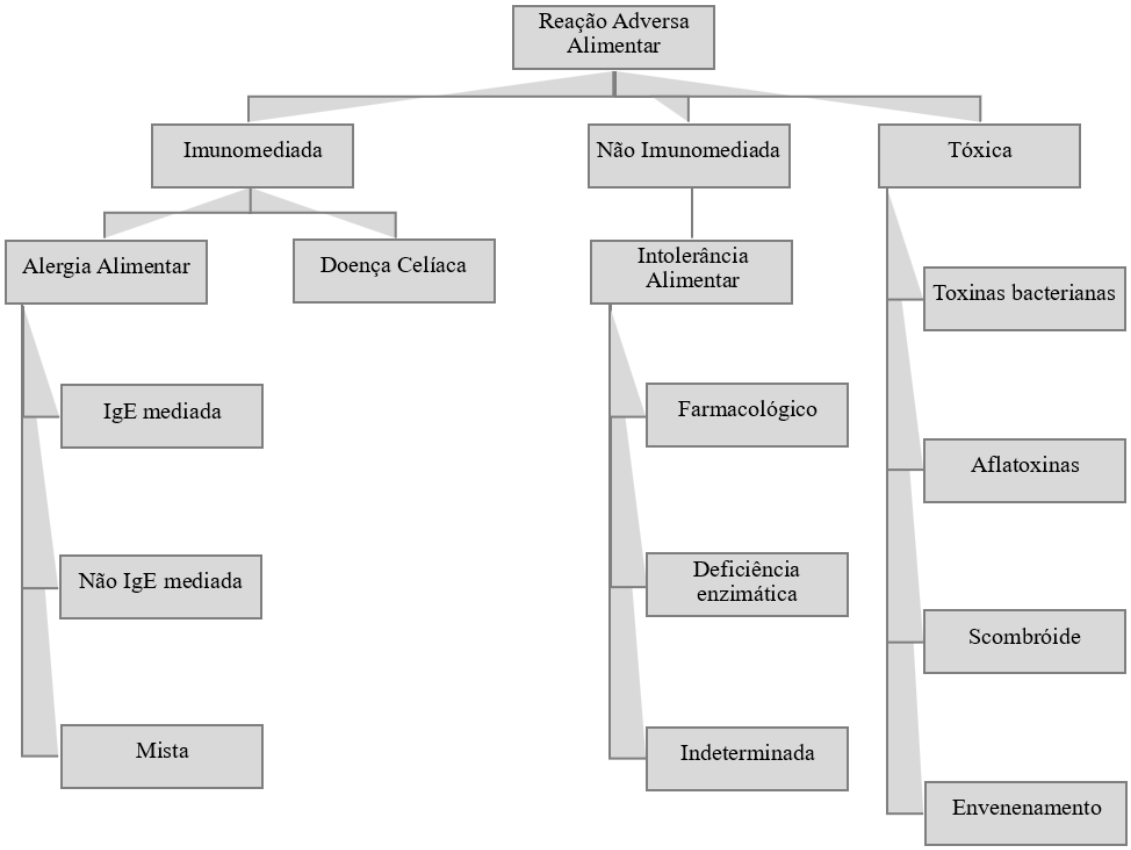
Entre as reações imunomediadas, encontra-se a alergia alimentar que se trata da reação promovida pela resposta imune específica a componentes alimentares, em geral às proteínas, e ocorre reprodutivamente após exposição a um dado alimento. A alergia alimentar é classificada como: IgE mediada, não IgE mediada e mista.

A IgE mediada ocorre quando há um contato prévio promovendo a sensibilização para aquele componente do alimento o que leva a produção de anticorpos IgE específicos. Dessa forma, quando houver uma reexposição a esse alérgeno alimentar desencadeará manifestações clínicas no paciente. Na reação não IgE mediada possui um predomínio de resposta celular. Já na mista compreende os mecanismos da IgE mediada e da não IgE mediada.

As manifestações da alergia alimentar podem ser imediatas ou tardias e provocam prejuízos na qualidade de vida dos pacientes além da possibilidade de reações potencialmente fatais, como a anafilaxia. Por esse motivo, o diagnóstico de alergia alimentar é essencial para que o paciente tenha conhecimento de sua condição, receba as devidas orientações e o tratamento adequado.

Diante das diferenças entre alergia alimentar e intolerância alimentar, nota-se que não é qualquer reação alimentar que define o diagnóstico de alergia alimentar. Dessa forma, é necessário a compreensão de informações coletadas na anamnese do paciente em associação com testes de sensibilidade para fechar o diagnóstico.

Figura 1 – Divisão das reações adversas a alimentos.



Fonte: Adaptado de Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA, 2014.

EPIDEMIOLOGIA

Definidas como um problema de saúde pública, as alergias alimentares impactam simultaneamente indivíduo e sociedade, dado que limitam a qualidade de vida dos pacientes colocando-os em riscos potencialmente fatais. Ao mesmo tempo, aumentam as taxas de mortalidade e morbidade, bem como os custos de tratamento para a sociedade.

Em todo o mundo as alergias alimentares são comuns, no entanto, os dados sobre a prevalência dessa patologia variam significativamente ao redor do planeta, pois levam em consideração a definição de alergia utilizada, manifestações de alergia alimentar com diferentes gravidades, metodologias dos estudos, idade, características da população avaliada (etnia, cultura, clima e hábitos alimentares), mecanismo imunológico envolvido (autorreferido, questionário escrito, testes cutâneos, determinação de IgE sérica específica ou testes de provocação oral), tipos de alimentos, regiões geográficas, entre outros fatores. Apesar dessa variação, é certo que as alergias alimentares são mais recorrentes em crianças. Estima-se, por exemplo, que a prevalência é de aproximadamente 6% em menores de três anos, e de 3,5% em adultos.

Um dos fatores que justificam essa desproporcionalidade é o fato de que a sensibilização aos alérgenos mais recorrentes (mais de 170 alimentos foram classificados como potenciais alérgenos) é variável segundo a idade dos pacientes. Na infância, os alimentos mais responsáveis por alergias são leite de vaca, ovo, trigo e soja, que em geral são transitórias, de modo que menos de 10% dos casos persistem até a vida adulta. Na população adulta, os alimentos alérgenos mais identificados são amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar.

Em relação às variações geográficas, as alergias alimentares afetam de forma desproporcional pessoas em regiões industrializadas e há consenso de que as taxas de acometimento por tal patologia têm aumentado durante as últimas décadas. Esse fenômeno é observado tanto internacionalmente quanto no Brasil por especialistas da área.

No Brasil, os dados sobre prevalência de alergia alimentar são ainda mais escassos e limitados apenas a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade. Uma pesquisa realizada por gastroenterologistas pediátricos revelou que a incidência de alergia às proteínas do leite de vaca

é de 2,2% e a prevalência de 5,4% em crianças entre os serviços incluídos na pesquisa. Outro estudo realizado, por Silva e colaboradores, utilizou e aplicou um protocolo europeu para avaliar a prevalência de alergia alimentar entre adultos brasileiros, levando em consideração a faixa etária de 18 a 65 anos. Neste referido estudo, a taxa de sintomas referidos foi de 10,8% dos pacientes avaliados, o número de diagnósticos médicos de alergia alimentar caiu para 1,0%, dentre os quais leite de vaca e camarão foram os alérgenos mais apontados. Não obstante, aditivos alimentares também provocam reações alérgicas, porém, de modo mais raro. Nesse sentido, alguns dos aditivos conhecidos por provocarem reações adversas são os sulfitos, o glutamato monossódico, a tartrazina e o vermelho carmin.

FISIOPATOLOGIA

A sensibilização alergênica ocorre principalmente pela via intestinal, mas a alergia alimentar pode ser induzida por outras vias de penetração e sensibilização, como a pele e o trato respiratório. Após a sensibilização alérgica, as manifestações clínicas dependem do tipo de mecanismo imunológico envolvido, de acordo com as suas classificações: IgE mediada, não IgE mediada e mista.

A princípio, a reação IgE mediada, que ocorre na alergia alimentar, é uma reação de hipersensibilidade do tipo I e acontece em duas fases, que tipicamente ocorrem minutos após a exposição ao alérgeno. A primeira fase é a fase de sensibilidade em que o paciente ainda não teve contato com o alimento. Esse alimento possui um alérgeno principal que será captado pelas células dendríticas e posteriormente esse antígeno será apresentado para o linfócito T no linfonodo. Dessa forma, ocorre a estimulação dos linfócitos Th0 a se transformarem em Th2. O linfócito Th2, por sua vez, produzirá interleucinas promovendo a mudança da produção de classes de imunoglobulinas pelos linfócitos B. A partir desse momento, o linfócito B começa a produzir excessivamente IgE específico ao alimento. Essas imunoglobulinas na corrente sanguínea irão se depositar na superfície dos mastócitos e basófilos, por meio da ligação a receptores de alta afinidade (Fc□RI). Além disso, depositam-se na superfície de macrófagos,

monócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas, ligando-se a receptores de baixa afinidade (Fc□RII).

Ademais, a segunda fase é a da reação alérgica. Nesse momento, o paciente que já foi sensibilizado entra em contato novamente com aquele alimento que possui um alérgeno. Dessa forma, os mastócitos com IgE específico começam a degranular liberando histaminas, leucotrienos, citocinas, prostaglandinas, fator de agregação plaquetária. Esses mediadores inflamatórios irão provocar sintomas onde aquele mastócito estiver. Os sintomas podem ser locais como, por exemplo, edema, coceira, náusea, urticária, vômito, diarreia entre outros. Quando a degranulação ocorre de forma exagerada os sintomas podem chegar a ser sistêmicos como obstrução de vias aéreas, urticária disseminada no corpo, queda da pressão arterial e até mesmo arritmia cardíaca.

Enquanto isso, para reações não mediadas por IgE, as evidências sugerem que, em sua maioria, são induzidas por células, sendo classificadas como reações de hipersensibilidade do tipo IV. Nesse caso, as manifestações clínicas são geralmente gastrointestinais e podem se manifestar de horas até dias após a ingestão do alimento. Outros tipos de reações também foram relatados como responsáveis por alergias alimentares, como do tipo II e do tipo IV, porém, são muito raras. Diante disso, evidencia-se a necessidade de mais estudos que possam comprovar esse mecanismo imunológico.

ETIOLOGIA

Diante do processo fisiopatológico da alergia alimentar, percebe-se que qualquer alimento pode conter um componente alérgeno. Porém, um pequeno grupo de alimentos são os responsáveis pela maioria das reações alérgicas alimentares conhecidas. Em crianças, nos Estados Unidos da América (EUA), 90% das reações de hipersensibilidade são desencadeadas por leite, ovo, soja, trigo e amendoim. Enquanto que nos adultos são amendoim, nozes, peixes e crustáceos que costumam se perpetuar ao longo da vida. No Brasil, o comportamento de sensibilidade por alimentos é semelhante aos EUA, porém inclui-se o milho à medida que o amendoim perde sua relevância, além do acréscimo de novos alérgenos que vêm sendo descritos, a exemplo do gergelim e da regional mandioca.

Embora o conceito comumente utilizado para alérgenos envolva proteínas, na alergia alimentar, alérgenos compostos por carboidratos também são capazes de suscitar uma resposta de hipersensibilidade, a exemplo das xiloses muito presentes em plantas. Vale salientar também que os alérgenos podem ainda sofrer alterações durante a cocção, procedimentos químicos e digestão, consequentemente aumentando ou diminuindo sua alergenicidade. Entretanto, aqueles ligados a manifestações alérgicas graves tendem a ser mais resistentes a processos químicos e à temperatura.

Dentre os alérgenos com maior prevalência, foram identificadas semelhanças compartilhadas com componentes de outros alimentos, o que pode levar à reatividade cruzada e, por conseguinte, ter alergia a mais de um tipo de alimento. Um exemplo disso são os indivíduos alérgicos a apenas um tipo de noz, entretanto, devido à reatividade cruzada tendem a ser alérgicos a vários tipos de nozes. Não obstante, ainda há aqueles alérgenos denominados panalérgenos por estarem amplamente difundidos entre vários tipos de alimentos, de modo a facilitar processos de reatividade cruzada, a exemplo da tropomiosina presente no camarão.

Quadro 1 – Principais alérgenos alimentares e risco de reatividade cruzada.

Alérgico a	Alimentos com possível reação cruzada	Risco de reatividade clínica	Principal proteína comum
Leguminosas	Amendoim, ervilha, lentilha, feijões variados, soja, tremoço	5%	Vicilinas, globulinas
Castanhas	Castanha-do-pará (do Brasil), avelã, castanha de caju, pistache, nozes, amêndoas	37%	Prolaminas
Peixes	Peixe-espada, linguado, salmão	50%	Parvalbuminas
Crustáceos	Camarão, caranguejo, siri (obs.: inalantes – ácaro e barata também podem levar à reação cruzada)	75%	Tropomiosina
Grãos	Centeio, cevada, trigo	20%	Inibidores de protease, alfa-amilases
Leite de vaca	Carne bovina	10%	Albumina sérica bovina
Leite de vaca	Leite de cabra	92%	Caseínas, proteínas do soro

Alérgico a	Alimentos com possível reação cruzada	Risco de reatividade clínica	Principal proteína comum
Pólen	Frutas e vegetais crus	55%	Proteases
Látex	Frutas: kiwi, banana, abacate, maracujá, pêssego, tomate, avelã, batata branca, mandioca, pimentão	35%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)
Frutas: kiwi, banana, abacate	Látex	11%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)

Fonte: Adaptado de Solé D, et al., 2018.

FATORES DE RISCO

Assim como em outras doenças crônicas, a alergia alimentar é influenciada pela genética e epigenética. Foram identificados ou propostos diversos fatores de risco para essa patologia. Entre os riscos imutáveis, encontra-se: o sexo, havendo uma maior prevalência em crianças do sexo masculino; raça/etnia sendo mais prevalente em crianças asiáticas e negras quando comparados com crianças brancas; genética devido às associações familiares e genes específicos. Vale acrescentar que, no tocante à herança genética, quando pai e mãe possuem uma doença alérgica, a expressão da herança genética determina sintomas precoces e mais frequentes na criança.

Também há fatores de risco potenciais como: crianças com manifestações de doenças atópicas; crianças com redução da exposição microbiana, o que pode dificultar respostas imunorreguladoras; insuficiência de vitamina D; consumo reduzido de antioxidantes e de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3; aumento do uso de antiácidos, o que reduz a digestão de alérgenos; obesidade devido ao estado inflamatório crônico; idade tardia na exposição ao alimento e também a via de exposição a esses alimentos podem favorecer a sensibilização e alergia.

CURSO NATURAL DA ALERGIA ALIMENTAR

Algumas alergias alimentares tendem a ser superadas na infância, porém outras podem perpetuar ainda na vida adulta. Isso varia de acordo com o alimento e também aos níveis de IgE. Nesse sentido, níveis aumentados de IgE no início da vida estão associados a um pior prognóstico, enquanto que a

sua redução ao longo da vida pode começar a indicar uma possível tolerância. Entre os alimentos com alta taxa de resolução na infância encontram-se o leite, ovo, trigo e soja. Já os alimentos que tendem a persistir a alergia destacam-se amendoim, nozes, sementes, peixes e mariscos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dependendo do tipo de mecanismo imunológico envolvido na alergia alimentar, as manifestações clínicas podem se apresentar de diversas formas, sendo as principais: cutâneas, gastrointestinais, respiratórias, cardiovasculares e sistêmicas. No caso das reações mediadas por IgE, geralmente a apresentação de sintomas tem um início rápido, podendo acontecer de minutos até duas horas a partir da ingestão do alérgeno, ao contrário das reações não mediadas por IgE ou mistas, que podem ocorrer de horas a dias após o contato com o alimento.

Dentre os sintomas associados à alergia alimentar, a manifestação cutânea é mais comum nas reações mediadas por IgE e se apresenta principalmente na forma de urticária, angioedema, prurido e dermatite atópica (DA). As manifestações agudas da alergia alimentar são normalmente acompanhadas pela urticária pruriginosa, que forma pápulas eritematosas na pele, e pelo angioedema, que acomete a permeabilidade de vasos sanguíneos gerando um extravasamento intravascular. Em relação à DA grave ou moderada, ocorre a exacerbação da doença com a piora das lesões na pele, porém existe uma dificuldade de estabelecer a relação causal entre a ingestão do alimento e o agravamento da condição devido à complexidade de sua fisiopatologia.

Quadro 2 – Principais diferenças entre uma alergia IgE mediada e uma alergia não IgE mediada.

Característica	IgE mediada	Não IgE mediada
Tempo da exposição para reação	Minutos a 2 horas	Horas a dias
Gravidade	Leve a anafilaxia	Leve a moderado
Duração	Pode persistir por mais de 1 ano	Geralmente resolve em 1 ano
Diagnóstico	IgE específica sérica, *prick test*	Provocação oral

Fonte: Adaptado de Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA, 2014.

Enquanto isso, os sintomas gastrointestinais estão em segundo lugar nas manifestações de alergia alimentar, sendo os mais comuns: vômito, náusea, dor abdominal e diarreia, predominantes no caso de hipersensibilidade gastrintestinal imediata. Tais sintomas podem ser desencadeados por reações imediatas, quando são mediadas por IgE, ou tardias, quando não são mediadas por IgE. As manifestações alérgicas no trato gastrointestinal podem ser caracterizadas pela eosinofilia, como ocorre com a esofagite, a gastrite, a proctocolite e a gastroenterite eosinofílica. Além disso, certas condições alérgicas são mais comuns entre lactentes, alguns exemplos são a cólica do lactente, o refluxo gastroesofágico por alergia alimentar, a enteropatia induzida por proteína alimentar e a enterocolite induzida por proteína alimentar. Portanto, evidencia-se que os sintomas são variados e podem atingir desde a orofaringe, como no caso da síndrome da alergia oral, até o intestino, podendo originar uma constipação intestinal por alergia alimentar.

Ademais, os sintomas relacionados ao trato respiratório, normalmente, não são encontrados de forma isolada na alergia alimentar e estão associados a quadros de anafilaxia. Porém, a inalação de proteínas alimentares pode desencadear quadros raros de rinite e asma. Além disso, há também a síndrome de Heiner, uma condição respiratória causada por alérgenos presentes no leite de vaca. Dessa forma, os sintomas mais comuns são broncoespasmo, prurido nasal, coriza e edema de laringe.

Por fim, a alergia alimentar pode apresentar-se em diversos sistemas simultaneamente, como ocorre no caso da anafilaxia, que é definida como uma reação alérgica aguda mediada por IgE e possui início súbito, podendo resultar no óbito do indivíduo. Essa hipersensibilidade é causada pela ação de mediadores inflamatórios liberados por mastócitos e basófilos ativados após contato com uma substância causadora específica. No caso da anafilaxia induzida por alimento dependente de exercício, a reação sistêmica só aparece caso seja praticado exercício físico de 2 a 6 horas após a ingestão alimentar. Portanto, é importante entender que os sintomas e a gravidade no cenário clínico são variáveis e que nem todos os sintomas estarão presentes.

Quadro 3 – Manifestações de alergia alimentar com reação IgE mediada.

Manifestações	Características	Idade típica	Alimentos comuns causadores
Urticária/ angioedema	Reações pela ingestão ou contato direto na pele (urticária de contato)	Crianças > adultos	Ovo, leite, trigo, soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar
Síndrome da alergia oral (associada a sensibilização a pólen)	Prurido e discreto edema em cavidade oral Pode piorar após estação com pólen	Adultos > crianças	Frutas/vegetais Cozidos geralmente são toleráveis
Rinite/asma	Geralmente sintomas em reações anafiláticas Raramente quadro isolado	Crianças > adulto	Ovo, leite, trigo, soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar Quadros ocupacionais: trigo, ovo
Gastrointestinal	Vômitos isolados Geralmente em reações anafiláticas	Crianças > adulto	Ovo, leite, trigo, soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar
Anafilaxia	Rápida evolução em múltiplos órgãos	Qualquer idade	Qualquer alimento, sendo os mais comuns amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar, leite e ovo
Anafilaxia induzida por exercício	Anafilaxia somente quando a ingestão é seguida de exercício físico	Adolescentes e adultos	Trigo é o mais comum Relatos com frutos do mar e aipo

Fonte: Adaptado de Yang AC, Meireles PR, 2015.

Quadro 4 – Manifestações de alergia alimentar com reação mista (IgE e não IgE mediada).

Manifestações	Características	Idade típica	Alimentos comuns causadores
Dermatite Atópica	Associada a alergia alimentar em 35%. Casos moderados e graves	Crianças > adultos	Principalmente leite e ovo
Gastroenteropatia eosinofílica	Sintomas variam com grau e localização da infiltração Esôfago: disfagia, dor, impactação Geral: ascite, perda de peso, edema	Qualquer idade	Múltiplos alimentos

Fonte: Adaptado de Yang AC, Meireles PR, 2015.

Quadro 5 – Manifestações de alergia alimentar com reação não IgE mediada

Manifestações	Características	Idade típica	Alimentos comuns causadores
Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES)	Reação após 2 horas de ingestão. Náusea, letargia, diarreia, hipotensão (15%)	Infância	Leite, arroz, soja, aveia
Proctocolite	Sangramento vivo nas fezes com preservação do estado geral da criança	< 6 meses	Leite (geralmente através do aleitamento materno)
Síndrome de Heiner	Rara. Infiltrado pulmonar com sintomas de vias aéreas superiores, deficiência de ferro e anemia	Infância	Leite
Doença Celíaca	Desordem autoimune, levando a enteropatia e má absorção causada pela Gliadina (proteína do glúten) Ocorre em indivíduos geneticamente predispostos	Qualquer idade	Glúten (trigo, centeio, cevada)

Fonte: Adaptado de Yang AC, Meireles PR, 2015.

ABORDAGEM DIGNÓSTICA

O diagnóstico para alergia alimentar deve ser feito através da história clínica do paciente, é de extrema importância a realização de uma anamnese minuciosa, listando os alimentos suspeitos, ingredientes ou rótulos dos produtos industrializados, quantidade de alimento necessária para promover reação alérgica, via de exposição, seja oral ou cutânea, o intervalo entre a exposição e o início dos sintomas (lembrando que para reações mediadas por IgE pode ocorrer em minutos até duas horas pós-exposição), manifestações clínicas após a exposição, duração dos sintomas, eventos associados, investigação pessoal e familiar de atopia.

O exame físico é outro pilar essencial para o diagnóstico da alergia alimentar, por isso deve-se dar atenção aos sinais de atopia, estado nutricional e sinais de outras doenças não alérgicas. Ademais, o paciente deve criar um diário alimentar para auxiliar o médico na anamnese, esse diário deve conter as informações de todos os alimentos ingeridos pelo paciente com o dia e horário

das refeições, como também se houve apresentação de alguma sintomatologia. O diário deve ser realizado por pelo menos 2 (duas) semanas, principalmente nos casos que apresentam dermatite atópica e esofagite eosinofílica por ingestão de alimento desconhecido.

Outra recomendação importante durante a investigação de alergia alimentar é a orientação ao paciente para seguir uma dieta restritiva com a retirada dos alimentos alergênicos da alimentação. Tal conduta deve contemplar a total exclusão do alimento envolvido, inclusive dos seus derivados e de preparações que o contenham. Todo empenho deve ser feito no intuito de encontrar substituinte nutricional para que possam ser garantidas as necessidades do paciente. É importante que a família siga as recomendações e compreendam a importância da educação nutricional no tratamento.

Logo, com base nas informações relatadas pelo paciente na anamnese, no exame físico e no diário alimentar, o médico especialista pode solicitar a investigação laboratorial, lançando-se mão de exames complementares para confirmação e/ou elucidação da hipersensibilidade.

O paciente só será submetido a algum tipo de teste para diagnóstico de alergia alimentar se na anamnese o médico especialista verificar que houve episódios de reação alérgica. A decisão de qual teste é mais adequado para confirmar o diagnóstico de alergia alimentar é embasado no histórico clínico e na gravidade das reações.

O teste de provocação oral (TPO), duplo-cego e controlado por placebo é considerado padrão-ouro para o diagnóstico das alergias alimentares. No entanto, devido a sua limitação de aplicabilidade na prática clínica diária em decorrência da complexidade na sua execução, faz-se necessário estabelecer outros métodos diagnósticos que facilitem ao médico a decisão de submeter ou não o paciente ao teste.

Os testes cutâneos (*prick test*) são usados para avaliar a sensibilização a alimentos específicos, são rápidos e não geram grandes repercussões nas reações alérgicas aos pacientes. O seu resultado é considerado positivo quando apresenta pápulas maiores que 3 mm e raramente é positivo na ausência de alergias mediadas por IgE. Sendo assim, quando o resultado é positivo, não significa que o indivíduo possui alergia ao alimento. Quando o resultado é

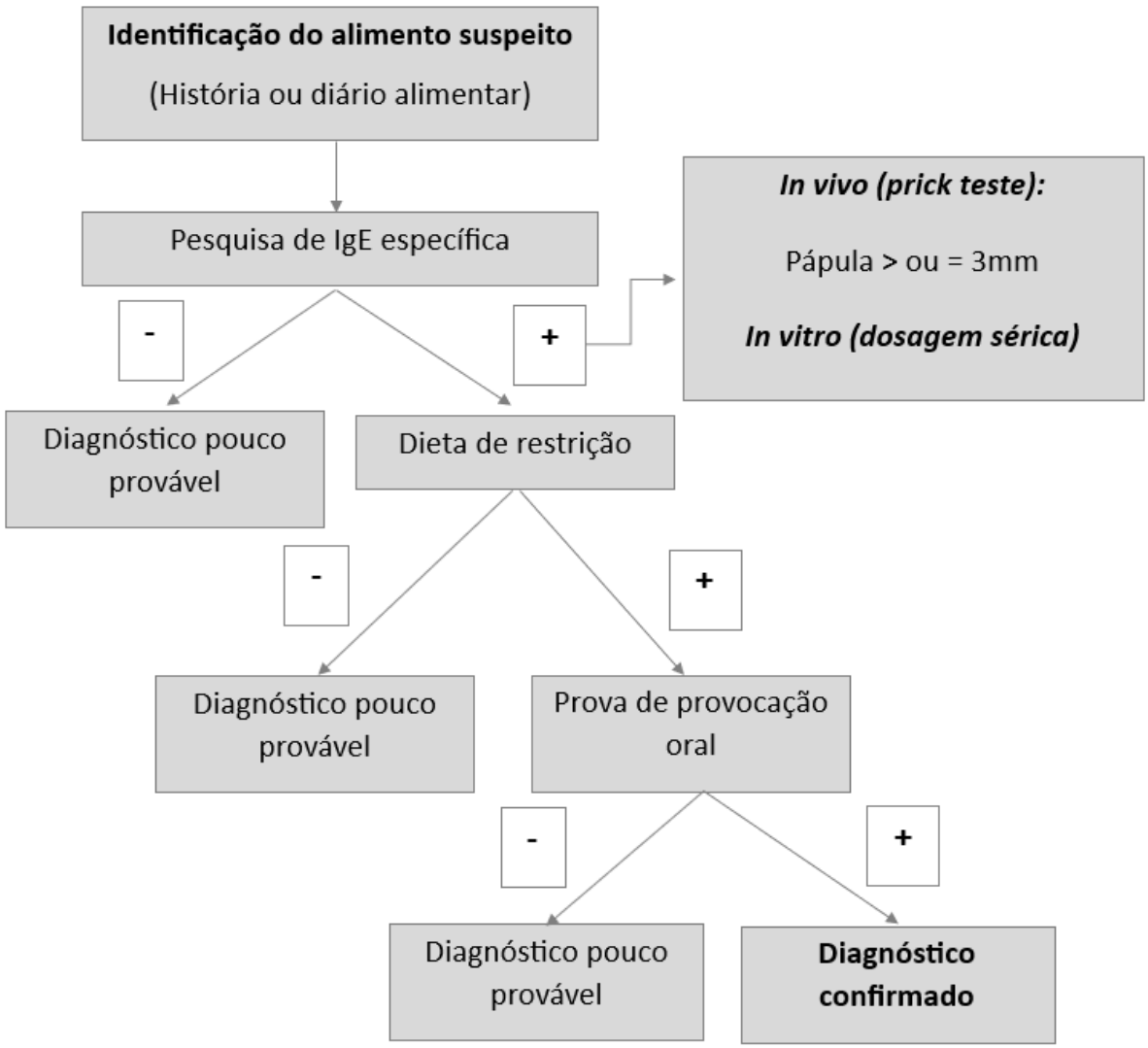
negativo contribui de forma significativa para descartar a alergia alimentar. Essa técnica é preferencialmente utilizada, pois os testes intradérmicos com alimentos apresentam riscos de complicações graves ao paciente e são contra-indicados. Ademais, é possível também realizar o *prick to prick* com alimento fresco ao invés de utilizar o extrato comercial.

A presença de IgE específica sérica pode ser investigada através de métodos quantitativos, diferente dos testes cutâneos, e pode ser dosada em pacientes que apresentam lesão de pele, sem precisar interromper o uso de anti-histamínico, além de não envolver risco de reação. Porém, quando comparados aos testes cutâneos, esses métodos possuem menos sensibilidade e maior custo. Assim como no *prick-test*, o resultado positivo não confirma diagnóstico, mas corrobora com a hipótese clínica e direciona a escolha do alimento que será avaliado através da dieta de restrição e/ou prova de provocação. Vale ressaltar que a dosagem de IgE para alimento específico não pode ser realizada antes da introdução desses alimentos.

O teste de provocação oral (TPO) deve ser feito com muita cautela, por um profissional especializado, em local adequado que tenha equipamentos e medicamentos disponíveis para tratar qualquer emergência e nunca pode ser realizado em casa. Ele consiste na administração de forma fragmentada do alimento suspeito, aumentando a dose de forma gradativa. Tal teste pode ser realizado de forma aberta, simples cego ou duplo cego (controlado com placebo). Esse último é considerado o padrão ouro, pois o médico e o paciente não sabem quais substâncias estão sendo administradas (placebo ou alérgeno), sendo assim, ocorre a redução de interferências psicológicas. No entanto, além de ser um teste mais demorado, possui alto custo, não sendo utilizado com frequência na prática clínica. Dessa forma, as provocações abertas e simples cego possuem mais aplicabilidade na prática clínica, de modo que possuindo resultado negativo, descarta-se a alergia alimentar e quando positivo é necessário ter relação com a história clínica e os dados laboratoriais.

É importante salientar que pacientes que possuem histórico de anafilaxia grave só deverão ser expostos ao TPO quando existir dúvida na anamnese e teste laboratoriais.

Figura 2 – Algoritmo para diagnóstico de alergia alimentar IgE mediada.



Fonte: Adaptado de Yang AC, Pomiecisnki F, Castro FFM, 2016.

TRATAMENTO

A princípio, algo de extrema importância a ser feito é a avaliação de tolerância, isso porque segundo autores cerca de 85% das crianças que nascem alérgicas a alimentos de ingestão rotineira como leite, trigo, soja e ovo desenvolvem tolerância ao consumo desses alimentos com o passar do tempo. Por outro lado, existe a parcela de pacientes que mantém a intolerância a esses alimentos mesmo após certa idade, com reações muitas vezes graves quando em contato com estes. Com base nisso, é possível hoje avaliar a probabilidade

da evolução para a tolerância ou não dos alimentos por meio da IgE específica para caseína, ovomucóide, dentre outros.

Mesmo sendo alérgicos ao alérgeno in natura, muitos pacientes ingerem alimentos processados que contém o alérgeno em questão como ingrediente, sem apresentar reações alérgicas. Muitos autores, inclusive, defendem que a exposição do indivíduo a alimentos processados que contenham o ingrediente alergênico em escapes de dietas acelera esse processo de desenvolvimento de tolerância. Nesses casos, é extremamente importante reconhecer se o paciente tolera ou não os alimentos processados, de modo a não o colocar em risco.

Nesse processo, o decréscimo da taxa de IgE específica para aquele determinado alimento ou componente indica para a evolução em direção à tolerância. Entretanto, o real diagnóstico só é feito a partir do teste de provocação oral, desde alimentos processados até a forma in natura.

Neste contexto, caso seja verificada a persistência da alergia alimentar, a base do tratamento é retirar o alérgeno causador, fazendo-se necessário educar o paciente para leitura de rótulos (alimentos, medicamentos e cosméticos), conhecer sinônimos permitindo reconhecer a presença do alérgeno que ele possui alergia e, por conseguinte, evitá-lo, além de receber orientações por escrito do que fazer caso haja reação acidental, além de saber manusear a epinefrina autoinjetável.

É importante atentar-se aos lactentes, principalmente para esses, o diagnóstico deve ser preciso, pois a retirada de algumas substâncias nessa fase pode interferir no desenvolvimento dessa criança, podendo até colocá-la em risco nutricional. Dessa forma, é viável a reposição de nutrientes com outros alimentos após a exclusão do alimento que provoca alergia, seja na criança ou no adulto.

Ademais, pode-se fazer o uso da técnica de dessensibilização que consiste em uma alteração no limiar da dose de alérgeno ingerida, necessária para induzir os sintomas alérgicos após exposição do alimento durante a terapia. Sendo assim, o intuito é que o paciente desenvolva uma tolerância imunológica a qual é definida como ausência de resposta do sistema imune adaptativo para um antígeno.

Tal técnica, conhecida também como IT oral e sublingual é, de certa forma, recente e, apesar da eficácia em certos casos, algumas limitações devem ser consideradas, como o tempo longo de tratamento, o alto índice de reações adversas e evidências da perda rápida da proteção com a interrupção do tratamento ativo. Logo, ainda é necessário desenvolver medidas para melhorar a segurança e eficácia desse tratamento, uma das promessas nesse sentido é o anticorpo monoclonal anti-IgE, que pode reduzir temporariamente as reações alérgicas, para que a IT possa ser feita com menor risco de reações adversas graves.

As medidas de tratamento a serem tomadas quando o paciente entra em contato com o alérgeno variam de acordo com o local de entrada do paciente. Na urgência, após a orientação da interrupção imediata da ingestão ou do contato com o alimento envolvido, o tratamento deve ser direcionado para o alívio dos sintomas desencadeados.

Na presença de quadro de sintomas respiratórios isolados, deve-se iniciar o tratamento com nebulização de agente broncodilatador, que deverá ser continuado, principalmente em pacientes com histórico antecedente de doenças respiratórias, como asma, por no mínimo 5 dias. Nos casos dos pacientes com sintomas gastrintestinais isolados, deve-se simultaneamente suspender o alimento da dieta e administrar tratamento sintomático (antieméticos e/ou antiespasmódicos) e soluções hidratantes.

Em quadros de manifestações cutâneas isoladas, com urticária e/ou angioedema, por exemplo, geralmente é suficiente a prescrição de anti-histamínico de administração oral por um prazo de 7 dias no mínimo. Em casos de reação alérgica mais extensa, um curso rápido de corticosteroides orais pode ser necessário. É raro a necessidade de administração de epinefrina intramuscular.

É importante nesses casos observar se o paciente está evoluindo para uma reação mais grave, como edema de glote e/ou choque anafilático, especialmente os pacientes que apresentam ao menos dois órgãos ou sistemas envolvidos.

No setor de emergência, quadros de alergia alimentar estão entre os principais responsáveis por choques anafiláticos. Tendo em vista que a anafilaxia é parte de um evento clínico dinâmico, é imprescindível que medidas terapêuticas sejam prontamente estabelecidas, pois os sintomas costumam

progredir de maneira rápida caso medidas não sejam tomadas. Nesse sentido, as etapas de tratamento da anafilaxia são as seguintes:

a. Avaliar: permeabilidade das vias aéreas, respiração, circulação e nível de consciência (estado mental alterado pode sugerir a presença de hipóxia);
b. Se ocorrer parada cardiorrespiratória, iniciar imediatamente ressuscitação cardiopulmonar;
c. Administrar adrenalina (solução 1/1000) na dose de 0,01 mg/kg (ou 0,01 mL/kg) em crianças, máximo de 0,3 mg em pré-púberes, 0,5 mg em adolescentes e adultos por via intramuscular (IM) a cada 5-15 minutos, até o controle dos sintomas e aumento da pressão sanguínea. Em geral 6% a 19% dos casos necessitam duas doses, e raramente outra dose adicional.

Após a administração de adrenalina, alguns cuidados devem ser tomados, como os seguintes:

1. É fundamental manter as vias aéreas pérvias pois, a qualquer momento, pode ser necessário assistência ventilatória, podendo ser feita por intubação traqueal ou cricotireoidostomia.
2. 2. Manter o paciente em posição supina, com membros inferiores elevados se o paciente conseguir tolerar; está posição diminuirá as alterações hemodinâmicas.
3. 3. Evitar mudanças bruscas de posição.
4. 4. Se a paciente estiver grávida, colocar em decúbito lateral esquerdo com as extremidades inferiores elevadas.

Além disso, deve ser administrado oxigênio para todos os pacientes com anafilaxia que tenham reações prolongadas, disfunção miocárdica, hipoxemia prévia e também naqueles que necessitaram múltiplas doses de adrenalina ou ainda para aqueles que receberam ß2-agonista inalado como parte do tratamento. Em casos de hipotensão refratária à reposição volêmica e à adrenalina intramuscular, deve-se considerar a administração de agentes vasopressores.

Na alta, o paciente deve receber instruções dietéticas, o que inclui alimentos substitutos, reatividade cruzada e alérgenos ocultos. A orientação

não deve se restringir apenas ao paciente, mas deve incluir também familiares, que devem ser informados sobre as manifestações da anafilaxia e uso de auto aplicador de adrenalina, bem como sobre a avaliação do prognóstico, isto é, o desenvolvimento de tolerância. Além disso, é importante a consulta periódica ao especialista para a confirmação do agente etiológico/cofatores.

Em relação ao tratamento medicamentoso, algumas drogas podem ser utilizadas com êxito para o alívio das manifestações alérgicas. Uma das medicações utilizadas são os corticosteroides sistêmicos, os quais são eficazes no tratamento das doenças crônicas mediadas por IgE ou mistas como, por exemplo, dermatite atópica e asma, ou das doenças gastrintestinais não IgE mediadas graves como esofagite ou gastrenterite eosinofílica alérgica. No entanto, sabe-se que o uso de corticosteróides é indicado apenas para tratamentos de curto período, devido aos efeitos adversos que ocasionam quando utilizados por períodos de tempos mais longos.

Os anti-histamínicos, um dos mais utilizados, são indicados para aliviar sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos ocasionados por reações mediadas pela IgE, no entanto, não são capazes de inibir as manifestações alérgicas sistêmicas mais graves. É importante salientar que as reações alérgicas não mediadas por IgE não respondem a estas medicações.

Inibidores de bomba de prótons (IBP), também têm sido utilizados para o tratamento de alergias alimentares, como a esofagite eosinofílica (EoE), juntamente com a dieta de exclusão dos alimentos envolvidos e com o uso de corticosteroides tópicos como, por exemplo, budesonida e fluticasona deglutida, administrada por meio de aerossóis dosimetrados.

PREVENÇÃO

No contexto de prevenção é importante que seja estimulado o aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida. Além disso, crianças com história familiar de atopia e sem possibilidade do aleitamento deve-se considerar o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas para possível prevenção de dermatite atópica e alergia alimentar.

Existem alguns mitos durante a gravidez que devem ser combatidos como “fazer restrições na dieta da mãe durante a gestação pode prevenir

alergia alimentar", "fazer suplementação na dieta materna ou da criança com probióticos ou prebióticos como forma de prevenção de alergia alimentar". Ademais, é importante que não ocorra o atraso da introdução dos alimentos sólidos, ou seja, após os 6 meses completos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alergia alimentar consiste em um importante problema de saúde pública visto que prejudica a qualidade de vida dos pacientes e os colocam em risco para reações potencialmente fatais. Sua prevalência é maior em pacientes pediátricos e de acordo com os alérgenos alimentares pode ter sua resolução na infância ou perpetuar durante a vida adulta.

O mecanismo imunológico envolvido na alergia alimentar pode ser desencadeado por qualquer alimento, porém alguns alimentos, como o leite e o trigo, são mais propensos a causar alergia do que outros. Além disso, alérgenos com componentes proteicos em comum podem originar uma reatividade cruzada fazendo com que o indivíduo seja alérgico a mais de um alimento. Nesse contexto, a reação imunológica envolvida pode ocorrer por meio da produção excessiva de IgE, no caso da hipersensibilidade do tipo I, ou pode ser induzida por células, no caso da hipersensibilidade do tipo IV, como também pode ser mediada por ambos os mecanismos.

As manifestações clínicas podem variar de acordo com o tipo de alergia alimentar, classificada como IgE mediada, não IgE mediada ou mista. Diante dessa perspectiva, os sintomas se apresentam principalmente nas seguintes formas: cutâneas, gastrointestinais, respiratórias, cardiovasculares e sistêmicas. Dentre esses, as manifestações cutâneas e gastrointestinais são as mais comuns em indivíduos alérgicos, enquanto as respiratórias normalmente são associadas a episódios de anafilaxia.

Seu diagnóstico é embasado em uma anamnese detalhada, exames físicos, relatório das manifestações clínicas após a ingestão do alimento, dieta restrita, e testes complementares que explore fatores como alimentos suspeitos para o desenvolvimento da alergia e que seja associado com a realização do *prick test* e IgE específico sérico. Já os testes de provocação oral (TPO), que são considerados o padrão-ouro para diagnóstico da alergia alimentar são

utilizados com mais cautela devido a sua complexidade na execução, alto custo e demora no resultado. Logo, para confirmar o diagnóstico de alergia alimentar é necessário que o médico especialista embase toda a investigação nas etapas descritas para descartar a existência de uma outra patologia e confirmar a hipersensibilidade.

O tratamento para alergias alimentares se baseia primariamente em excluir o alérgeno da dieta. O paciente e seus familiares devem ser orientados em relação à patologia, principalmente sobre reações como a anafilaxia, à leitura dos rótulos de produtos industrializados, seja alimentos, cosméticos e/ou medicamentos, que compreendam sinônimos do seu alérgeno alimentar e a adquirir conhecimento sobre o manejo da epinefrina autoinjetável. No processo de exclusão dietética, é importante ficar atento para alimentos que substituam as necessidades nutricionais após a exclusão do alérgeno alimentar. Ademais, outras medidas são utilizadas e vêm sendo desenvolvidas visando o tratamento de tal patologia, como a avaliação de tolerância, imunoterapia e tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM, et al. Food allergy: a practice parameter. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2006 Mar;96(3):S1–68.

Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food allergy: what we know now. Am J Med Sci. abril de 2017;353(4):353–66.

Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Poulsen LK, Gowland MH, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. Allergy. novembro de 2014;69(11):1464–72.

NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. dezembro de 2010;126(6 Suppl):S1-58.

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. novembro de 2014;134(5):1016-1025.e43.

Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2018;2(1).

Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2018 ;2(1).

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther. janeiro de 2015;41(1):3–25.

Yang AC, Meireles PR. Alergia Alimentar. In: Motta AA, Agondi RC. Alergia & Imunologia – Aplicação Clínica. 1. ed. SÃO PAULO: Atheneu, 2015. p. 243-251.

CAPÍTULO
12

DERMATITE ATÓPICA

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Cecília Guimarães Barcelos
Maria Fernanda Rodrigues Gomes
Bruna Milena de Araújo Bezerra
Kamal Hermínio da Silva
Iramirton Figuerêdo Moreira

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma condição inflamatória cutânea de caráter crônico, em que sua principal manifestação sintomática é o eczema. Entretanto, as diferentes formas de apresentação da doença constituem um difícil obstáculo no alcance de padronização das melhores condutas a serem tomadas, tendo em vista que possui etiologia complexa e muitos pacientes podem experimentar períodos assintomáticos e sem lesões cutâneas.

Diante disso, os transtornos à qualidade de vida dos indivíduos que convivem com a dermatite atópica, como a xerodermia e limiar diminuído para prurido, revelam a importância de conhecer melhor suas particularidades de modo a ter um diagnóstico precoce.

Outrossim, existe um compilado de fatores de risco para a DA, abrangendo componentes genéticos, imunológicos e ambientais, assim como o paradigma tradicional da doença o qual defende a presença de um sistema imunológico inclinado para as células TH2, com respostas de IgE exageradas a alérgenos. Entretanto, existe um consenso entre pesquisadores que aponta a ruptura da barreira cutânea epidérmica como papel importante na etiopatogenia da doença, acarretando o aumento da permeabilidade da epiderme, inflamação patológica da pele e sensibilização percutânea a alérgenos.

No que tange novas pesquisas, revisões sistemáticas recentes tendem a investigar mutações de componentes moleculares do estrato córneo com a etiologia da patologia, visto que esse é um dos principais atuantes tanto na barreira de proteção da pele contra agentes ambientais e desidratação quanto na manutenção do pH. Dessa forma, infere-se que alterações nas dinâmicas celulares e nos arranjos moleculares protetores de danos podem ser fatores de propensão ao processo primário inflamatório conhecido na DA. Partindo desse raciocínio, foi encontrada a associação entre mutações genéticas na proteína filagrina, importante componente na integração da queratina, e a origem da cascata inflamatória da dermatite atópica.

Porém, apesar do esclarecimento da participação de fatores genéticos, os fatores ambientais têm sido implicados na maior prevalência de dermatite atópica. Assim, o estilo de vida e o aumento de exposição a alérgenos em combinação com a urbanização das cidades podem ser vistos como potencializadores desse aumento.

Paralelamente, já se possui evidências entre a forte associação de comorbidades, como a asma e a rinite alérgica atópicas, com esse tipo de dermatite. Tem-se que aproximadamente 40% das crianças com DA no início da vida desenvolvem doenças alérgicas respiratórias aos cinco anos de idade. Logo, tendo em vista o envolvimento de inúmeros fatores, com foco na barreira epidérmica, as condutas utilizadas para tratamento devem levar em consideração a inflamação cutânea e controle de insultos ambientais nos casos em que se identifique participação de alérgenos.

EPIDEMIOLOGIA

A dermatite atópica é uma doença heterogênea, sendo considerada a doença inflamatória da pele mais comum entre os países desenvolvidos e sua prevalência vem aumentando. Afetando principalmente a faixa etária pediátrica, dados sugerem que há uma prevalência da doença em 11% a 20% das crianças e 5% a 8% dos adultos. Aproximadamente um terço das crianças e metade dos adultos com dermatite atópica possuem a forma moderada ou grave da doença. Na Europa e nos EUA, a prevalência da dermatite atópica em crianças é de aproximadamente 20% e, entre adultos, varia entre 7% e 14%, com impacto na

qualidade de vida comparável à epilepsia ou diabetes tipo 1. Assim, a dermatite atópica representa um ônus considerável tanto para o indivíduo quanto para a sociedade, com custos anuais superiores a 800 milhões de euros no Reino Unido, e cerca de 5 bilhões de dólares nos EUA.

Diversos autores referem a diferença entre os estudos que objetivam estimar a prevalência e incidência da dermatite atópica, principalmente porque a doença possui sinais e sintomas intermitentes, que podem diferir entre grupos de idade e tipos de pele. Os resultados desses estudos podem apresentar heterogeneidade em seus dados, com subestimação ou superestimação das taxas, visto que as pesquisas realizadas diferem em método, tipo de desenho e localidades.

Apesar disso, estudos como o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) conseguiu chegar a uma estimativa da prevalência da dermatite atópica em cerca de 56 países, incluindo o Brasil, com avaliação de crianças na fase escolar (entre 6 e 7 anos) e adolescentes (entre 14 e 13 anos). De acordo com este estudo, as maiores taxas de prevalência foram observadas na África, Austrália e região oeste da Europa, com prevalência acima de 15%. As menores taxas, entretanto, foram encontradas na China, no Leste Europeu e na Ásia Central, com número abaixo de 5%. Em relação ao sexo, o estudo destacou que houve modesto predomínio nas mulheres (1:3:1).

A respeito da prevalência de diagnóstico médico de dermatite atópica no Brasil, o mesmo estudo citado anteriormente, ISAAC, destacou que houve oscilação entre 10% em Curitiba e 14% em São Paulo. Além disso, os indivíduos estudados na pesquisa responderam a um questionário sobre a presença de lesões eczematosas, pruriginosas e que acometiam áreas específicas do corpo (eczema flexural), e constatou-se aumento das taxas na reavaliação após nove anos da fase 3 do ISAAC, tanto para escolares como para adolescentes. Anteriormente, o eczema flexural alcançou uma taxa de prevalência de 6,8% para os escolares, e 4,7% para os adolescentes no Brasil.

É importante frisar que os fatores genéticos, embora sejam importantes, não conferem uma explicação para as diferenças que existem na prevalência da DA em localidades diferentes. A análise do clima, poluentes, água dura, vida urbana ou rural e dieta configura-se como fator proeminente para a

explicação do aumento da prevalência em áreas específicas. Inclusive, estudos recentes comparam o menor grau de escolaridade materna como fator de risco, comprovando assim a importância do meio no desenvolvimento e, até mesmo, na persistência da patologia.

FISIOPATOLOGIA

A dermatite atópica ainda não possui fisiopatologia bem esclarecida, tanto pela complexidade de fatores que interagem entre si, como pelas particularidades de cada indivíduo que manifesta os sintomas de diferentes maneiras. Mesmo assim, os polimorfismos genéticos, histórico familiar, fatores ambientais, integridade da barreira da pele prejudicada, microbiota da pele e desregulação imunológica já revelaram sua parcela de contribuição na origem da patologia. Com esses dados, duas teorias vêm sendo abordadas na literatura, onde a primeira teoria aborda uma disfunção de "fora para dentro", em que há desalinhamento inicial da barreira epitelial. Já a segunda teoria sustenta que há uma disfunção imunológica, desencadeando uma cascata inflamatória a determinados alérgenos. A presença de uma teoria não anula a outra, sendo possível uma combinação delas no paciente, ambas são relevantes em diferentes subgrupos.

No que tange os fatores ambientais, pesquisas apontam que a exposição à fumaça de tabaco, a poluentes atmosféricos e intradomiciliares, à água dura (concentração elevada de cálcio e magnésio) e às mudanças climáticas corroboram para o agravamento da DA, entretanto, mais estudos são necessários para que sua ação e efeitos sejam confirmados. Além disso, através de estudos de linkage em famílias, foi observada uma possível associação genética entre as diversas variáveis descritas, demonstrando o caráter hereditário presente na dermatite atópica.

Atualmente, os distúrbios da barreira epidérmica são os mais explorados em pesquisas por ser fundamental no entendimento do quadro clínico e demais repercussões. A xerose cutânea ou pele seca, é bastante frequente entre os pacientes acometidos, por ser a expressão clínica da anormalidade da barreira cutânea que os pacientes acometidos apresentam. A nossa pele constitui uma barreira completa contra os agentes físicos e químicos provenientes do ambiente

e um dos seus principais constituintes é o estrato córneo. Este, por sua vez, consiste numa organização metabolicamente ativa e também exerce funções adaptativas, com grande interação com as camadas epidérmicas subjacentes em que os queratinócitos sofrem apoptose em camadas embutidas em uma matriz de lipídios especializados.

Os queratinócitos que se estendem pela camada granulosa da epiderme convertem através de sua membrana plasmática a profilagrina em filagrina. A filagrina é a proteína que integra a queratina e outras proteínas nas camadas externas da epiderme para a formação do estrato córneo, que também é constituído por corneócitos e lipídeos. Esse processo de quebra da profilagrina em filagrina mantém a integridade da epiderme, havendo promoção da regulação da perda transdérmica de água e manutenção do pH ideal.

Portanto, a associação entre mutações genéticas na proteína filagrina e a origem da cascata inflamatória corrobora a teoria de "fora pra dentro", visto que a deficiência de filagrina afeta as vias essenciais para a função de barreira da pele como a interrupção da diferenciação dos queratinócitos, a formação de *tight junctions* prejudicadas e a perda de água por desidratação.

Dessa forma, mutações da proteína filagrina são o principal fator de risco genético para dermatite atópica, e a literatura refere que a presença de uma única mutação na proteína, aumenta o risco de dermatite atópica em até três vezes. Outro fator importante diz respeito ao pH ideal da pele que se encontra num intervalo de 4,5 a 5,5. A partir desses valores, é possível a manutenção do equilíbrio da flora bacteriana residente da pele, formada por bactérias da espécie *Staphylococcus sp*, *S. epidermidis* entre outras, que são componentes importantes para a não multiplicação de bactérias patogênicas. Assim, como esperado, a desarmonia causada pela quebra da barreira epidérmica em pacientes com dermatite atópica permite a colonização de bactérias como S. aureus.

A maior susceptibilidade de infecções e colonizações de microrganismos na pele de indivíduos com DA são agravantes da doença e, por conseguinte, agentes infecciosos tornam-se um dos maiores fatores desencadeantes. Nesse caso, podemos citar alguns desses, tais como:

Staphylococcus aureus: coloniza mais de 90% dos portadores de DA e age como liberador de toxinas, sendo sua colonização proporcional à gravidade da doença. Dito isso, deve-se evitar coçar as lesões para evitar que se espalhe e danifique a barreira cutânea ao expor a laminina e a fibronectina. Dentre as substâncias produzidas por essa bactéria, estão os superantígenos, que são detentores da capacidade de penetração na pele e da ativação policlonal de linfócitos T ao se ligarem a receptores do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC), levando à liberação de citocinas. Também contribuem para a intensificação do prurido devido ao aumento da secreção da IL-31. A sua perda de ação como um superantígeno, através da redução da colonização, pode trazer benefícios no tratamento de pacientes com DA. Somado a isso, é importante frisar que a S. aureus pode bloquear respostas ao tratamento a partir de corticoesteroides devido à liberação de enterotoxinas.

Fungos: mais comum na presença de lesões na face e região cervical devido sua lipofilicidade, principalmente do gênero *Malassezia*. Sua ação, mesmo que não bem esclarecida, é mais vista em adolescentes devido a secreção de ácidos graxos nessa faixa etária nos locais de proeminência da concentração dos fungos. A sua relação com a DA consiste, prioritariamente, na capacidade de produção de proteínas imunogênicas, que levam à produção de IgE e induzem a liberação de citocinas inflamatórias. Estudos recentes mostram a ação fúngica na DA principalmente em adultos sensibilizados, sendo sua ação na doença em crianças ainda não elucidada.

Como fator desencadeante, a relação entre alergia alimentar (AA) e dermatite atópica ainda é motivo de discussão. Até o dia atual, mostra-se que alimentos como leite, clara de ovo e trigo são os alérgenos mais envolvidos, afetando crianças com DA moderada ou leve, principalmente em fase de amamentação, não havendo expansão dessa correlação entre AA e DA para outras faixas etárias. Essa associação é feita a partir de conhecimentos existentes perante a alteração na barreira cutânea e sua facilidade para a penetração de alérgenos, como os alimentares. Caso essa relação seja suspeita, o paciente deve ser encaminhado para a comprovação da hipótese diagnóstica que ocorre através do teste de provocação duplo cego controlado por placebo.

No que tange os aeroalérgenos, mostra-se que a inalação desses causa exacerbação das lesões provocadas pela DA, sendo esse aumento proporcional

à quantidade de ácaros de poeira e mofo presentes no ambiente no qual o indivíduo se encontra. Visto isso, mesmo que procedimentos padronizados para o tratamento não estejam completamente estabelecidos, a diminuição do contato com aeroalérgenos em pacientes altamente sensíveis é a melhor prevenção para o desencadeamento.

A reatividade existente de IgE a uma porção de antígenos humanos corrobora com a ideia da presença de um mecanismo de autoimunidade presente na fisiopatologia da dermatite atópica. A persistência da inflamação alérgica mesmo sem a presença da exposição a alérgenos exógenos ocorre devido ao reconhecimento de autoantígenos pela IgE específica, podendo assemelhar-se com a resposta Th1 mediada por reação inflamatória do tipo crônica.

Alguns fatores externos podem acarretar piora do caso da DA, estando entre eles estímulos de cunho biológico, físico, emocional e químico. A relação entre a DA e o estresse é comprovada e mostra-se presente em mais da metade dos casos, sendo relatado a grande presença de sistemas neuroendócrinos na pele de indivíduos acometidos pela DA, estando a inervação das células com a inervação da pele mais desenvolvida, podendo acarretar a desregulação de citocinas e outras propriedades que podem causar a diminuição da defesa do hospedeiro no organismo.

Nesse âmbito, algumas associações foram deflagradas na fisiopatologia da DA, como a interação presente entre a alteração existente na filagrina - devido mudanças em seu gene de síntese, que acomete quase a metade de portadores de DA- e o sistema neuroendócrino, sendo uma delas a piora da sensação de prurido mesmo com estímulos ínfimos.

Dessa forma, verifica-se a associação presente na construção da fisiopatologia e manifestação de sistemas na DA, partindo de vertentes neuroendócrinas, genéticas, imunológicas e alérgicas.

Figura 1 – Fatores que influenciam na barreira cutânea e no controle da hidratação da pele.

Fonte: Adaptado de ANTUNES et al., 2017.

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

É possível caracterizar imunologicamente a dermatite atópica, enquanto doença inflamatória crônica, como decorrente de uma resposta imune adaptativa e inata de tipo 2 ao dano epitelial e a antígenos ambientais. De modo, que os fatores predisponentes como a susceptibilidade genética, levam a comprometimento da função da barreira epidérmica. Com essa disfunção da barreira, a pele fica mais suscetível à entrada de bactérias e alérgenos diversos, reduzindo o limiar normal para inflamações, prurido e tendência às lesões.

Dessa maneira, posteriormente ao dano epitelial haverá uma consequente rápida resposta imune natural, na qual há liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células inflamatórias e queratinócitos. Os queratinócitos e as células apresentadoras de antígenos (APCs) da pele expressam uma série de receptores imunes inatos, entre os quais cabe ressaltar os receptores Toll like (TLRs). A estimulação desses TLRs por agentes microbianos ou lesões teciduais induz a liberação de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas que aumentam a força da junção intercelular com o intuito de limitar a penetração de alérgenos e microrganismos. Os pacientes com DA possuem, assim, essa função ligada aos TLRs reduzida.

As citocinas envolvidas na resposta esperada em consequência a exposição pelo defeito na barreira são, principalmente, a interleucina 25 (IL-25), interleucina 33 (IL-33) e linfopoetina estromal tímica (TSLP) que contribuem para ativação de mastócitos e células linfóides inatas tipo 2 (ILC2s), bem como para a ativação da resposta T helper 2 (Th2) CD4+, que tem como consequência, estimular a produção pela célula B de IgE específica para antígenos do ambiente. Sendo, a TSLP um importante indutor das propriedades de polarização Th2 impulsionadas por células dendríticas (DCs) na DA aguda. Ou seja, a constante exposição a alérgenos ambientais, perceptível na DA, resulta em adaptação das respostas imunes com predileção pela reação Th2.

As áreas de dermatite ativa demonstram que elas são dominadas por células CD4+ Th2, definidas pela produção das citocinas interleucina 4, 5 e 13 (IL-4, IL-5 e IL-13), e mesmo a pele de pacientes assintomáticos possui uma proporção aumentada de células Th2 que produzem os mediadores inflamatórios responsáveis pela indiferenciação epidérmica. O que marca a fase aguda da DA são as citocinas Th2 e Th22, principalmente interleucinas 4, 13 e 22 (IL-4, IL-13 e IL-22) associado a IL-17 de Th17 que inibem a diferenciação epidérmica de materiais bioquímicos frutos da expressão de determinados genes, como filagrina (FLG), loricrina e corneodesmosina.

A inflamação causada pelo padrão de resposta Th2 leva a circulação de células adicionais que potencializam a cascata inflamatória da dermatite atópica, como eosinófilos e mastócitos que, por sua vez, liberam histamina. Il-22 e IL-17 implicam na alteração do padrão de diferenciação epidérmica e

estimulam o aumento de S100 eproteínas de beta-defensina humana (hBD), que são peptídeos antimicrobianos (AMPs).

Nessa doença, quando se observa uma exposição prolongada aos patógenos, essa resposta imunológica preferencialmente padrão Th2 conta com o aumento de interleucinas 4, 13 e 31 (IL-4, IL-13 e IL-31), sendo esta última responsável pelo prurido grave, quando há seu aumento repentino. Além disso, o mecanismo de troca de classe de IgE induz a maturação das DCs e células de Langerhans (LCs) que são ativadas e implicam em padrões de resposta imune adquirida e no padrão de resposta imune Th1, Th2, Th17 e Th22 nas lesões agudas.

O ciclo de prurido (*itch–scratch cycle*) que se encontra na DA provavelmente é mediado imunologicamente, a partir do envolvimento principalmente com as interleucinas 33 e 31 (IL-33 e IL-31), produzidas pelas células Th2. Nas pesquisas laboratoriais com modelos animais, camundongos transgênicos que expressam interleucina 33 (IL-33) desenvolvem dermatite atópica a partir da ativação de ILC2s e basófilos. Isto posto, interleucinas podem afetar diretamente os nervos somatossensoriais cutâneos, e os arranhões repetitivos consequentes podem danificar a epiderme e alterar a área periférica e central com sensibilização neural, provocando assim mais prurido.

No estágio crônico da patologia, com a reação imunológica Th1, há produção de interferon-γ (IFN-γ), que confere proteção contra patógenos intracelulares ativando células fagocitárias, além disso, induz a hipertrofia da pele e consequente recrutamento misto de infiltrado Th1 e Th2. Esse mecanismo perpetua a dermatite crônica, uma vez que, também sensibiliza células T de memória que, normalmente, seriam menos capazes de re-circular para fora do tecido, facilitando respostas rápidas de memória, quando expostas novamente aos antígenos. Os queratinócitos, ao interagir com IFN-γ, são sensibilizados aos sinais de ligação de CD40 ou fator de necrose tumoral (TNF), acentuando a inflamação. O aumento expressivo de IFN-γ pode resultar na apoptose de queratinócitos pela indução da expressão de FasL, causando disfunção da barreira cutânea e edema entre os queratinócitos - espongiose.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da DA possui fenótipos variáveis, desde manifestações localizadas até formas disseminadas, classicamente observam-se o prurido intenso e a presença de lesões de eczema (eritema e descamação). O eczema é a lesão clássica da DA e se difere entre os estágios agudo e crônico.

No estágio agudo, há presença de eritema mal definido, edema e vesículas. Na maioria das vezes, esse estágio progride para o subagudo ou crônico, no qual as fissuras e a liquenificação predominam com distribuição localizada nas superfícies flexoras.

No estágio crônico, há placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação, pois o atrito e fricção constantes causados pelo prurido levam a um espessamento da pele. Isso também se explica pelo limiar diminuído ao prurido e a xerodermia observadas nesses pacientes acometidos pela DA. O prurido implica em importantes prejuízos aos indivíduos acometidos, uma vez que o processo de coçar a pele é o principal fator no surgimento das lesões. As lesões podem se distribuir em qualquer parte do corpo, entretanto, há correlação da distribuição e de sua morfologia com distribuições dependentes da idade.

Durante a infância, na denominada “Fase infantil”, principalmente nos primeiros seis meses de vida, há a manifestação da DA prurido intenso e lesões cutâneas que podem se distribuir por toda a superfície corporal tendem a afetar mais a face, exceto o maciço central, face extensora dos membros e tronco. As lesões aparecem na forma aguda, com formação de pápulas, vesículas e crostas, além de estarem acompanhadas de eritema. Nessa fase, pode haver dermatite seborreica ligada ao prurido e escamas típicas no couro cabeludo. Conforme o crescimento da criança, as lesões podem mudar de localização a depender dos marcos de desenvolvimento para a idade, por isso, entre o oitavo e décimo mês, observa-se acometimento da região extensora dos membros associada à fricção promovida pelo engatinhar.

Sinais clássicos de atopia envolvem a hiperlinearidade palmar e plantar, a prega de Dennie-Morgan e o sinal de Hertoghe. Os surtos de dermatite podem se associar a outras causas concomitantes, como infecções respiratórias, alterações climáticas, fatores emocionais e hábitos alimentares. Por outro lado,

as mudanças na barreira cutânea da pele também trazem consigo alterações em seu microbioma e a infecção secundária das lesões é comum. Observa-se, na DA, devido ao comprometimento de barreira, uma maior colonização pela bactéria Staphylococcus aureus, cujos peptídeos estafilocócicos e superantígenos promovem inflamação eczematosa, sendo a toxina delta estafilocócica ligada a degranulação dos mastócitos e a alfa promotora da apoptose de queratinócitos.

Na "Fase pré-puberal", entre os 2 anos e a puberdade, as lesões são principalmente referidas nas regiões flexurais dos joelhos e dos cotovelos, pescoço, pulsos e tornozelos. Nessa fase, além do prurido que persiste, o padrão de pápulas eritematosas e vesículas dão lugar ao espessamento, escurecimento e aprofundamento dos sulcos da pele. Na "Fase infantil", pacientes com eczema generalizado podem melhorar, mas o desaparecimento da doença é pouco provável, nesta fase pré-puberal, as lesões podem desaparecer totalmente e é comum que ocorra uma melhora importante dos pacientes acometidos.

Após a puberdade, na "Fase adulta", as manifestações da dermatite reservam semelhanças com a fase anterior, com as lesões mais difusas, acometendo as regiões flexoras de joelhos, cotovelos, pescoço, pulso e tornozelos. Nesse estágio, as lesões apresentam-se mais liquenificadas e circunscritas, geralmente no rosto (principalmente nas pálpebras) e nas mãos. O prurido é persistente, afetando a qualidade de vida dos pacientes e podendo trazer impactos psicológicos, sobretudo entre os pacientes que apresentaram o quadro grave durante a infância, sendo que nestes, o impacto é superior ao causado por outras patologias cutâneas, tais como a urticária, e alopecia, ou a acne.

A dificuldade em definir o curso clínico da DA se deve ao fato de que a condição é intermitente, apresentando recidivas e períodos de remissão. Muitos ensaios clínicos se atêm ao controle da doença a curto prazo, não podendo ser usados para informações sobre um prognóstico. Outrossim, existem fatores que podem colaborar para o surgimento ou agravamento da dermatite atópica em curso. Entre eles podemos citar os alérgenos alimentares, aeroalérgenos, fatores psicológicos, baixa umidade do ambiente, sudorese excessiva e banhos muito longos.

Além da observação das lesões clássicas, podem-se observar os seguintes sinais clínicos descritos no quadro 1 a seguir:

Quadro 1 – Principais sinais clínicos da Dermatite Atópica.

Sinal clínico	Descrição
Dupla prega (Prega infra- orbital de Dennie-Morgan)	Duas ou três pregas prega nas pálpebras inferiores
Sinal de Hertoghe	Diminuição dos pelos na porção distal lateral dos supercílios
Xerose	Ressecamento da pele
Pitiríase alba	Manchas hipocrômicas com bordas mal definidas, discretamente ásperas, principalmente na face, nos membros, mais comum em crianças
Dermatite crônica inespecífica de pés e mãos	Descamação e eritema nas palmas e plantas, algumas vezes com fissuras
Hiperlinearidade palmo-plantar	Manifestação ou intensificação das linhas palmares e plantares com menos descamação
Ceratose pilar	Lesões ceratósicas foliculares nos braços, região malar que tendem a desaparecer ou melhorar na idade adulta
Escurecimento periorbital	Aumento da pigmentação periorbital
Eczema de mamilos	Mais comum entre o sexo feminino
Eczema palpebral	Lesões eritematosas, descamativas e infiltradas nas pálpebras
Fissuras ou rágades	Resultado da xerose e coçadura, comum nas regiões infra-auriculares, infranasal e retroauriculares
Queilites	Inflamação dos lábios
Palidez facial	Palidez facial no centro da face, decorrente de vasoconstricção periférica
Ictiose vulgar	Forma simples de ictiose associada a mutações do gene de filagrina, genodermatose de amplo espectro, podendo acometer todo o tegumento, poupando as fossas cubitais e poplíteas
Dermografismo branco	Resposta inversa à fisiológica esperada ao se atritar a pele, pois normalmente ocorre vasodilatação e no atópico não

Fonte: Adaptado de ANTUNES et al., 2017.

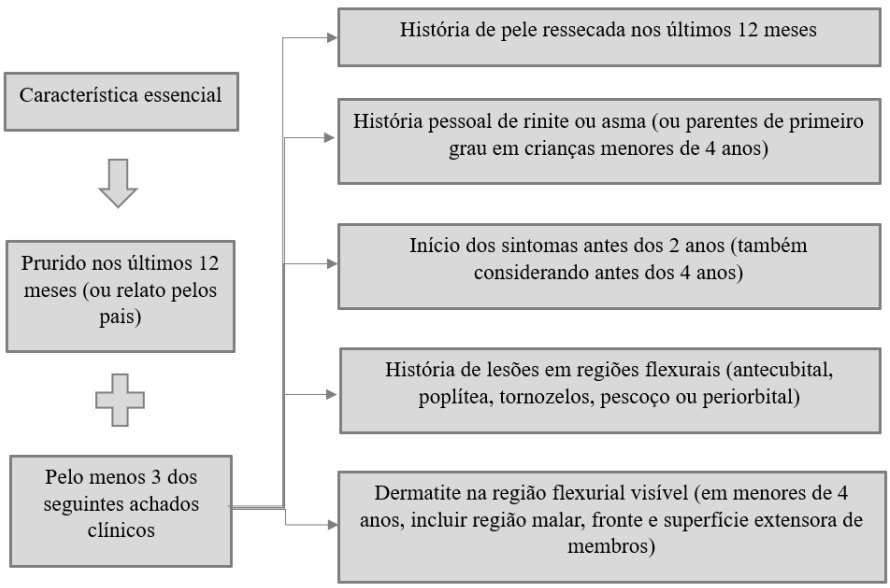
ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico da DA baseia-se na história da doença e os sinais observados no exame físico. Apesar das variáveis apresentações clínicas, quanto ao tipo de lesões e sua distribuição corporal, existem características comuns no curso da DA. O primeiro método diagnóstico que uniu essas características e descreveu os critérios necessários para o seu diagnóstico foi o de Hanifin e Rajka criado em 1980, ele conta com 4 critérios maiores e 23 menores e para o diagnóstico ser positivo neste critério são necessários a presença de pelo menos 3 critérios maiores e 3 critérios menores.

Apesar deste primeiro método diagnóstico ter sido validado, seu uso na clínica torna-se bastante limitado pela grande extensão de critérios a serem observados. Por este motivo surgiu um novo recurso diagnóstico baseado neste primeiro, segundo o qual, o sintoma mandatório é a presença de coceira e a presença de no mínimo 3 entre 5 critérios maiores. Porém este último método, de origem nas Nações Unidas, tem a limitação de não poder ser usado em pacientes muito novos.

Dessa forma, a Academia Americana de Dermatologia revisou o método dos autores Hanifin e Rajka para torná-lo mais viável na prática clínica e abranger uma maior amplitude de idades, porém este ainda não foi validado.

Figura 2 – Critérios clínicos para o diagnóstico de Dermatite Atópica.



Fonte: Adaptado de ANTUNES et al., 2017.

Após feito o diagnóstico de DA, devemos verificar o nível de gravidade naquele paciente. Existem mais de 28 escalas para fazer essa mensuração, no entanto não está definido qual seria o padrão ouro. Entre eles, dois escores se destacam o SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) e o EASI (*Eczema Score and Severity Index*).

O primeiro é o mais utilizado no Brasil e leva em consideração a extensão e gravidade das lesões e sintomas mais subjetivos como o prurido e a qualidade do sono, a extensão das lesões é demonstrada pela letra A e sua verificação segue a regra de wallace (também conhecida como regra dos 9), a gravidade é marcada pela letra B e avalia, em uma escala de 0 a 3, 6 sintomas: eritema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose, onstimas subjetivos são marcados pela letra C e avaliados em uma escala de 0 a 10 cada um desses pontos (A,B e C) possuem peso diferente para o cálculo da gravide, sendo: A= 20%, B= 60% e C= 20% cada pontuação é inserida na fórmula (A/5 + 7B/2 + C) onde podemos obter um resultado de 0 a 103, a dermatite é então classificada como leve numa pontuação de 0 a 24, moderada de 25 a 50 e grave acima de 50.

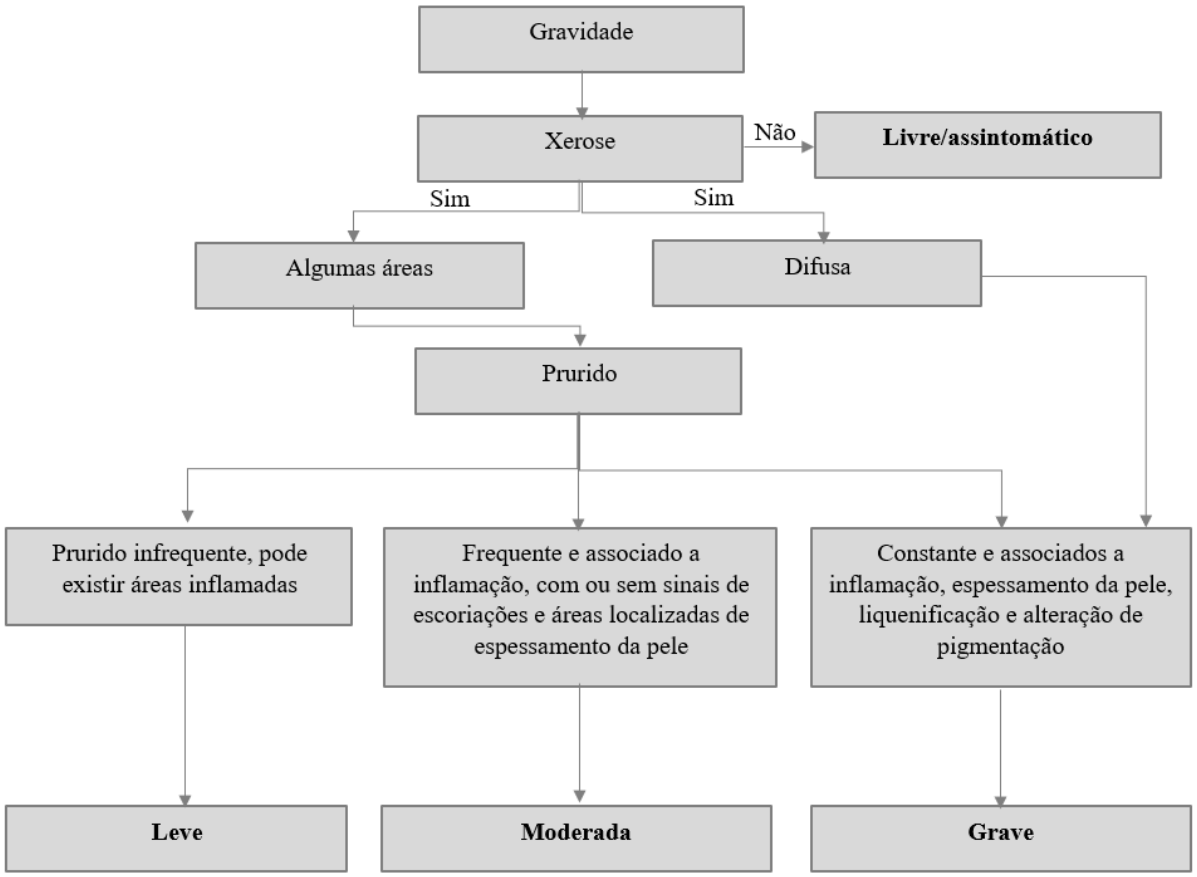
Quadro 2 – Gravidade da Dermatite Atópica de acordo com as características clínicas e psicossociais.

Gravidade	Gravidade clínica	Gravidade psicossocial
Livre	Pele normal, sem evidências de atividade da dermatite.	Sem impacto na qualidade de vida.
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas).	Pequeno impacto nas atividades diárias, sono ou nas atividades psicossociais.
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associados a inflamação (com ou sem sinais de escoriações e áreas localizadas de espessamento da pele).	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes.
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriações, pele espessada com sangramentos, liquenificação e alterações da pigmentação).	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas.

Fonte: Adaptado de ANTUNES et al., 2017.

O segundo escore também é bastante utilizado e funciona de modo semelhante ao anterior, mas exclui o caráter subjetivo da análise, levando em consideração a extensão da lesão em cada região do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco) em uma escala de 0 a 100% , após isso é feita uma análise de pelo menos uma lesão em cada região acometida e são avaliados eritema, edema ou pápulas, escoriação e liquenificação em uma escala de 0 a 3, com o somatório de todas as lesões temos a classificação em: muito leve (0,1 a 1); leve (1,1 a 7); moderada (7,1 a 20); grave (21,1 a 50); ou muito grave (50,1 a 72).

Figura 3 – Fluxograma para determinar a gravidade clínica da Dermatite Atópica.



Fonte: Adaptado de ANTUNES et al., 2017.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diante da suspeita de DA, é de vital importância excluir outras possíveis patologias que também causem eritemas, pele seca e prurido. A Dermatite

Seborreica (DS) é uma doença comum que também causa lesões inflamatórias na pele, no entanto enquanto a DA não causa lesões nas regiões axilares, virilha e centro maxilo-facial, a DS pode ocasionar lesões nessas regiões. Além disso, as características morfológicas das lesões nessas regiões. Além disso, as características morfológicas das lesões podem ajudar a diferenciar a DA e DS, pois essa última possui características aspecto grosso, gorduroso e de coloração branca, esbranquiçada ou branco amarelado.

A dermatite de contato produz lesões eritematosas semelhantes à DA, no entanto podem ser diferenciadas pela história clínica da doença. Tem-se como característica da dermatite de contato a sua relação com uma região que entrou em contato com uma substância como o cobalto de bijuterias e outras usadas em produtos de limpeza, xampu, hidratante, entre outros.

A escabiose é uma doença causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei* que causa lesões pruriginosas na pele que podem ser confundidas com a DA em fase aguda. Porém sua distinção ocorre por meio da história clínica que apresenta um desenvolvimento lento (dependente da proliferação do ácaro), ausência de xerodermia e acometimento simultâneo de parentes e/ou vizinhos.

TRATAMENTO

A dermatite atópica é uma doença crônica, pruriginosa e inflamatória da pele. O objetivo do seu tratamento consiste no controle adequado dos sintomas, na prevenção de exacerbações e na redução de riscos terapêuticos, melhorando, assim, a qualidade de vida do paciente. Esse tratamento envolve a educação dos pais e dos pacientes sobre a hidratação da pele, eliminar fatores de exacerbação e o uso adequado dos medicamentos anti-inflamatórios e agentes imunobiológicos. Ademais, para um manejo ideal do paciente é necessário individualizar o tratamento de acordo com a gravidade da dermatite.

Um dos pilares da patogênese da DA é a dificuldade de formação e manutenção da barreira cutânea, o que contribui para desidratação, xerose, prurido e eczema. Dessa forma, o uso de emolientes e hidratantes desempenham um papel fundamental na hidratação e manutenção da pele sendo necessária a aplicação mínima de duas vezes ao dia imediatamente após o banho ou lavagem das mãos.

A escolha preferencial de hidratantes consiste em cremes espessos, baixo teor de água, ou pomadas com teor zero de água, visto que conseguem ter uma atuação melhor contra a xerose. Porém, alguns pacientes podem referir incômodo por serem formulações gordurosas. Nesses casos, pode ser feito o uso de loções como alternativa, ainda que sejam menos eficazes.

Os hidratantes desenvolvidos especificamente para DA possuem o benefício de conter substâncias com ação emoliente, princípios ativos e componentes que estão diminuídos na pele desses pacientes, como ceramidas, glicerina, ácidos graxos e ésteres de colesterol. Esses hidratantes quando usados de maneira correta podem auxiliar na redução do uso de corticosteroides tópicos.

Compressas úmidas, conhecidas como *wet-wrap therapy*, também podem ser utilizadas com hidratantes no intuito de restaurar a barreira cutânea. Ademais, deve-se evitar fatores agravantes da xerose, por exemplo, banhos quentes e prolongados, uso excessivo de sabonete, ar condicionado, poluição aérea, baixa umidade do ar, estresse e produtos químicos.

Em relação aos banhos, o paciente deve-se atentar a alguns cuidados. A duração do banho deve ser curta, compreendendo de 5 a 10 minutos com uso de água morna (temperatura de 27-30 ºC). O uso de sabonetes deve ser em pouca quantidade e ter pH entre 5 e 6. Após o banho, seca-se com toalha macia, sem fricção e coloca-se roupas de algodão. Nesses primeiros minutos após o banho deve-se realizar a aplicação do hidratante, com pele ainda úmida, na pele com e sem lesões.

Pensando no controle do prurido é necessária uma abordagem múltipla visando diferentes fatores da patogênese da DA como a ruptura da barreira da pele, resposta imune aberrante tipo 2, mediadores de coceira, hiperinervação da pele e sensibilização central da coceira. Dessa forma, tanto a terapia anti-inflamatória tópica com corticosteroides tópicos quanto inibidores tópicos de calcineurina são eficazes no controle do prurido.

Os corticosteroides aplicados topicamente são a base da terapia para dermatite atópica demonstrando boa capacidade em diminuir a inflamação por meio da supressão da liberação de citocinas inflamatórias e interferindo na capacidade das células imunes em processar os antígenos. Apresentam custo mais baixo o que facilita a adesão ao tratamento, porém são associados a

mais eventos adversos quando comparado com os inibidores de calcineurina, especialmente quando utilizados por longo período de tempo.

A apresentação desses fármacos varia de potência muito baixa a muito alta e a escolha do tipo varia de acordo com a extensão da lesão e com a área acometida, idade do paciente e grau de inflamação da pele. Em áreas como face, axilas, virilha e área anogenital devem ser usados corticosteroides tópicos de potência leve a moderada. Apesar disso, não há uma medida universal para quantidade a ser aplicada sendo sugerido o uso de uma ponta de dedo de um adulto sob uma área equivalente a 2 palmas de mãos de um adulto.

Quadro 3 – Potência dos corticosteroides tópicos.

Potência	Corticosteroides tópicos
Grupo I – Superpotentes	Propionato de clobetasol 0,05% (creme e pomada)
Grupo II – Potentes	Dipropionato de betametasona 0,05% (pomada)
	Valerato de betametasona 0,1% (pomada)
	Halcinonida 0,1% (pomada)
	Valerato de Diflucortolona (creme e pomada)
Grupo III – Potentes	Dipropionato de betametasona 0,05% (creme)
	Valerato de betametasona (creme)
	Halcinonida 0,1% (creme)
	Acetonido de triamcinolona (pomada)
Grupo IV – Potência média	Furoato de mometasona 0,1% (pomada)
	Acetonido de fluocinolona (pomada)
	Prednicarbato (pomada)
	Acetonido de triamcinolona (creme)
	Desonida (pomada)
	Aceponato de metilprednisolona (creme)
Grupo V – Potência média	Furoato de mometasona 0,1% (creme)
	Acetonido de fluocinolona (creme)
	Prednicarbato (creme)
	Desonida (creme)
	Aceponato de metilprednisolona (creme)

Potência	Corticosteroides tópicos
Grupo VI – Potência leve	Fluorandrenolide (creme ou pomada)
	Hidrocortisona (pomada)
	Pivalato de flumetasona (creme ou pomada)
Grupo VII - Leve	Hidrocortisona (creme)
	Dexametasona
	Prednisolona
	Metilprednisolona

Fonte: Adaptado de CARVALHO, et al., 2017.

Os inibidores da calcineurina são tidos como fármacos de segunda classe no tratamento da dermatite atópica, eles agem inibindo a produção de citocinas pró inflamatórias e mediadores da reação inflamatória existente na dermatite atópica. No Brasil há 2 medicamentos desta classe aprovados para uso, são eles: tacrolimo (indicado para casos moderados-severos) e pimecrolimo (indicado para casos leves- moderados). Embora o Tacrolimo seja considerado mais eficaz, ambos são efetivos na diminuição da inflamação e do prurido.

Os inibidores da calcineurina podem ser utilizados tanto no tratamento de manutenção quanto nas exacerbações. Seus efeitos colaterais locais envolvem ardor e prurido, que reduzem após os primeiros dias da aplicação. Ademais, essa classe de medicamento não causa atrofia cutânea ou outros efeitos adversos dos corticosteróides. Dessa forma, podem ser usados como opção terapêutica para dermatite atópica leve a moderada envolvendo a face, pálpebras, pescoço e dobras cutâneas.

Outro medicamento que pode ser eficaz na redução do prurido é o crisaborol, um inibidor tópico de fosfodiesterase 4 (PDE4) que foi aprovado para o tratamento da dermatite atópica leve a moderada em pacientes com idade maior ou igual a 3 meses. A ação desse medicamento promove uma redução na produção de citocinas prutirogênicas. Já a doxepina tópica, um antidepressivo tricíclico com propriedades de bloqueio de H1 e H2, pode ser usada como tratamento de segunda linha quando houver falha dos outros tratamentos.

A fototerapia é outra medida utilizada para o tratamento da inflamação na DA, sendo recomendada principalmente em casos moderados a graves. Seu mecanismo de ação compreende uma redução da produção de histamina a partir de mastócitos e basófilos. Existem 2 tipos de fototerapias para esta patologia: UVA-1 e UVB-NB. A fototerapia UVA-1 utiliza um espectro de luz entre 340 - 400 nm e demonstra boa eficácia na redução da inflamação, prurido e melhora no ciclo de sono do paciente, além de ter efeito de reduzir a colonização bacteriana. A fototerapia UVB-NB utiliza um espectro de onda entre 309 - 311 nm e é indicado principalmente em casos crônicos com lesões liquenificadas não muito espessas, porém não deve ser utilizado em áreas de lesões secretantes ou infecção ativa.

Os anti-histamínicos H1 orais são utilizados com adjuvantes no tratamento de pacientes com DA com intuito de aliviar o prurido. Além disso, os anti-histamínicos sedativos de primeira geração, como difenidramina, hidroxizina e ciproheptadina, são benéficos para os pacientes que possuem prejuízo no sono devido ao prurido.

A ciclosporina, potente imunossupressor, promove melhora do prurido e outros sintomas da DA e pode ser útil, principalmente, no controle rápido da coceira. Seu mecanismo de ação consiste em agir primariamente nas células T inibindo a calcineurina e a transdução do sinal mediada pela ativação do receptor das células T. O dupilumabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13 apresentando melhora rápida e significativa do prurido atópico, inclusive naqueles pacientes com baixa resposta cutânea.

Além da prescrição individualizada para os pacientes com DA, deve-se investigar sempre a adesão ao tratamento tópico, visto que a subutilização dos medicamentos é uma das principais causas de exacerbação da doença. Habitualmente, há um medo do uso dos corticosteroides devido seus efeitos adversos a longo prazo, o que resulta no uso insuficiente desse medicamento tópico.

Para manutenção e prevenção de recidivas em adolescentes e adultos com DA leve a moderada é sugerida a terapia intermitente com corticosteroides tópicos de média a alta potência ou inibidores tópicos de calcineurina. A terapia tópica deve ser aplicada uma vez ao dia em áreas da pele previamente

afetadas por dois dias consecutivos por semana e pode ser continuado por até 16 semanas, enquanto os emolientes devem ser usados livremente várias vezes durante o dia.

Quando houver crises de dermatite atópica durante o tratamento intermitente, os pacientes devem ser tratados através da retomada do uso contínuo de corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina que tiveram boa resposta nesse indivíduo. Já em lactentes e crianças pequenas com DA moderada a graves que apresentam surtos frequentes é sugerido a terapia proativa e intermitente com corticosteroides tópicos de baixa potência no intuito de prevenir recaídas.

Em casos de exacerbações agudas da DA crônica pode ser administrado glicocorticoides sistêmicos por 3 a 4 dias. No retorno da terapia tópica, deve-se reduzir gradativamente os glicocorticoides sistêmicos no intuito de evitar o surto rebote. Já nos casos de DA persistente, moderada a grave, além da terapia tópica será exigido um tratamento sistêmico para atingir o controle da patologia. A escolha do tratamento deve ser feita de acordo com a eficácia, segurança, disponibilidade, custo e preferência do paciente.

A IT pode ser uma opção de tratamento para pacientes com sensibilização comprovada a ácaros da poeira doméstica e eczema não controlados com terapias convencionais. Essa comprovação da sensibilização pode ser feita através de teste *in vitro* específico para alérgenos ou TC positivo, exacerbação após exposição natural ao alérgeno.

Além do tratamento da dermatite atópica, deve-se atentar que pacientes com essa patologia possuem maior risco de apresentarem infecções cutâneas bacterianas, virais e fúngicas. Por conseguinte, deve-se realizar o tratamento para essas infecções quando diagnosticadas. Os sinais clínicos de infecções bacterianas envolvem secreção, pústulas, crostas cor de mel, piora da dermatite ou falha na resposta à terapia. Já a presença de vesículas e erosões perfuradas são sugestivas de eczema herpético.

Por fim, durante a coleta da história clínica deve-se atentar para possíveis agentes agressores capazes de desencadear uma crise de DA como, por exemplo, alérgenos alimentares, substâncias irritantes e stress. Porém, o médico precisa ter cuidado ao tentar realizar o diagnóstico de alergia alimentar ou de qualquer

outro tipo baseado somente na presença da DA e no relato do paciente. A orientação é sempre seguir o protocolo clínico para o diagnóstico da alergia e, assim, fazer a ligação com o quadro de eczema.

Após feita a constatação de qual ou quais foram os fatores desencadeantes deve-se afastá-los da rotina do paciente totalmente. Isso aliado ao tratamento agudo da inflamação, ao tratamento de manutenção com hidratação e a rotina de banho prescrita, permitirá o aumento do tempo entre as crises inflamatórias e reduzir sua gravidade.

Quadro 4 – Proposta de esquema terapêutico para Dermatite Atópica de acordo com a sua intensidade.

Intensidade	Conduta
Terapia básica	Programas educacionais, emolientes, óleos de banho, evitar alérgenos clinicamente relevantes (capa em travesseiro e colchão, se identificado testes alérgicos)
Leve: SCORAD < 25 ou Eczema transitório	Terapia reativa com corticosteroide tópico ou dependendo de cofatores locais: inibidores tópicos de calcineurina, controle de infecções, roupa íntima de algodão
Moderada: SCORAD 25-50 ou Eczema recorrente	Terapia proativa com tacrolimus tópico ou corticosteroide tópico classe II ou III, compressas úmidas, terapia UV (UVB 311nm, dose média UVA1), aconselhamento psicológico
Grave: SCORAD > 50 ou Eczema persistente	Hospitalização, imunossupressão sistêmica: curso curto de corticosteroide oral, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, PUVA*
*Em cada fase, são disponíveis outras opções terapêuticas. Deve-se adicionar antissépticos/ antibióticos em casos de superinfecção. Avaliar sempre a adesão e diagnóstico quando houver fracasso terapêutico. Rever restrições do paciente.	

Fonte: Adaptado de CARVALHO, et al., 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta incidência da DA em todo mundo a torna uma das doenças inflamatórias mais importantes e com grande impacto na qualidade de vida do paciente, principalmente aqueles com idade menor que 2 anos devido a

necessidade de maior cuidado por seus familiares. Ademais, essa manifestação precoce também pode estar associada ao aumento na gravidade da patologia.

A disfunção da barreira epitelial é um fator importante para o aparecimento das lesões por diminuir o limiar para o aparecimento de inflamações e acometimento de infecções cutâneas. Até este momento o mecanismo mais bem descrito para explicar essa disfunção epitelial é uma mutação no gene FLG, diminuindo a expressão da proteína filagrina que é importante para a integridade do estrato córneo. Entretanto, essa mutação é observada em aproximadamente 80% dos pacientes com DA e outras mutações ou quaisquer outros tipos de mal funcionamentos metabólicos podem ser os responsáveis pela falha na barreira epidérmica.

A abordagem diagnóstica é essencialmente clínica, o quadro clínico da dermatite atópica possui manifestações variáveis, localizadas ou disseminadas, o eczema é a lesão clássica da DA e se difere entre os estágios agudo e crônico. Entre os sinais clínicos percebidos ao exame físico destacam-se os mais importantes a xerose, ictiose, dermatite crônica de mãos, e eczema de mamilos.

O tratamento inicial é feito com o uso de corticosteróide tópico nas lesões, com sua potência a depender da gravidade e extensão das lesões, e anti-histamínicos sistêmicos, como a loratadina, para redução do prurido e principalmente pelo efeito sedativo. Apesar disso, outras abordagens podem ser tomadas a depender da gravidade e da disponibilidade financeira, como tratamento com fototerapia, inibidores da calcineurina ou imunobiológicos, que têm demonstrado alta eficácia, muito embora tenham um alto custo.

Além da terapia farmacológico, o uso de hidratantes com substância emolientes é uma das ferramentas mais importantes no tratamento de manutenção (período entre as crises atópicas), mantendo a epiderme hidratada, ocluindo as falhas na barreira epidérmica decorrente da deficiência da filagrina e com isso melhora o quadro da xerose e até mesmo demonstra redução no prurido, além de aumentar o período entre as crises.

REFERÊNCIAS

Abbas AK, Lichtman AH. Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.

Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Allergy. março de 2018;73(3):696–704.

Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. An Bras Dermatol. abril de 2010; 85:184–94.

Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2017;1(2).

Blakeway H, Van-de-Velde V, Allen VB, Kravvas G, Palla L, Page MJ, et al. What is the evidence for interactions between filaggrin null mutations and environmental exposures in the aetiology of atopic dermatitis? A systematic review. Br J Dermatol. setembro de 2020;183(3):443–51.

Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Dermatite alérgica de contato por doxepina tópica: experiência de vigilância pós-comercialização da Food and Drug Administration. J Am Acad Dermatol 2003; 48:294.

Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. Skin Pharmacol Physiol. 2008;21(1):39–45.

Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. Acta Derm Venereol. 9 de junho de 2020;100(12):adv00160.

Campos ALB, Araújo FM de, Santos MAL dos, Santos A de AS dos, Pires CAA. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. Rev paul pediatr. 20 de fevereiro de 2017; 35:05–10.

Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2017;1(2):157–82.

Castro APM, Solé D, Filho NAR, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes M de FM, et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica - opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia

e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rev bras alergia imunopatol. 2007;268–82.

Devillers ACA, Oranje AP. Efficacy and safety of “wet-wrap” dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. Br J Dermatol. abril de 2006;154(4):579–85.

Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, et al. Análises Post Hoc do Efeito da Pomada Tópica de Crisaborol, 2% na Dermatite Atópica: Prurido Associado de Estudos Clínicos de Fase 1 e 2. J Drugs Dermatol 2016; 15:172.

Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. Journal of Cosmetic Dermatology. março de 2009; 8(1):40–3.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. fevereiro de 2014;70(2):338–51.

Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. American Family Physician. 15 de maio de 2020; 101(10):590–8.

Holm EA, Jemec GBE. Time spent on treatment of atopic dermatitis: a new method of measuring pediatric morbidity? Pediatr Dermatol. 2004;21(6):623–7.

Lipozencić J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28(1):38–44.

Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. Genes (Basel). 18 de abril de 2020;11(4):442.

Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, et al. Il-33/il-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. Int J Mol Sci. 22 de novembro de 2019;20(23):5856.

Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. J Am Acad Dermatol. maio de 2005;52(5):810–22.

Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin

are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. abril de 2006;38(4):441–6.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (Atopic dermatitis) Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. setembro de 2012;26(9):1176–93.

Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. Dermatology. 1994;189(1):41–6.

Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 22 de abril de 2006;332(7547):933–8.

Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014; 2014:354250.

Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. Br J Dermatol. março de 2019;180(3):464–74.

Weber MB, Petry V, Weis L, Mazzotti NG, Cestari TF. Avaliação da relação do prurido e níveis sangüíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. An Bras Dermatol. junho de 2005; 80:245–8.

Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The u. K. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. Iii. Independent hospital validation. Br J Dermatol. setembro de 1994;131(3):406–16.

Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. Br J Dermatol. novembro de 2000;143(5):969–73.

CAPÍTULO
13

DERMATITE DE CONTATO

Ana Carla de Albuquerque Pinto
Maria Eduarda Gleife Leite de Novaes
João Rubens Ribeiro Figueira
Isabelle Ataíde Correia Lima Brandão
Amanda Rodrigues Soares Ramos
Arthur de Carvalho e Castro
Iramirton Figuerêdo Moreira

INTRODUÇÃO

A dermatite de contato (DC) ou dermatite eczematosa de contato é uma dermatose inflamatória, pruriginosa, causada pelo contato da pele com substâncias do meio ambiente, por tanto, possui origem exógena. A qual é definida pela presença e pela predominância variável de lesões elementares, como: eritema, edema, vesículas, crostas, descamação e liquenificação. A predominância dessas lesões permite a classificação do quadro em agudo, subagudo ou crônico. Quando apresenta edema, eritema, vesiculação e secreção, denomina-se de agudo; caso haja predomínio de secreção com formação de crostas, o eczema é subagudo. A evolução prolongada da dermatite, com consequente formação de liquenificação, é a forma crônica.

Por critérios etiopatogênicos e clínicos, subdivide-se a DC em: dermatite de contato por irritante primário (DCIP); dermatite de contato alérgica (DCA); dermatite de contato fototóxica; dermatite de contato fotoalérgica.

EPIDEMIOLOGIA

A DC é uma doença universal, frequente, responsável por cerca de 10% dos atendimentos dermatológicos. Pouco se conhece sobre a prevalência da

dermatite de contato na população geral, contudo sabe-se que as dermatites ocupacionais são mais comuns no sexo masculino, enquanto a dermatite de contato por cosméticos e níquel é mais prevalente no sexo feminino.

Ela ocorre com menor frequência nos primeiros meses de vida e sua prevalência aumenta com o passar dos anos. A hipótese mais recente é que sua incidência aumenta gradativamente do nascimento até os 14 anos, permanecendo estável a partir daí, com variações para alguns alérgenos dependendo do padrão de exposição.

Estudos buscaram diferenças raciais entre brancos, negros e asiáticos, encontrando resultados mistos. Algumas diferenças em relação às propriedades biofísicas da pele são observadas, mas as conclusões definitivas são difíceis devido à variabilidade intra e inter estudo.

O impacto socioeconômico da DC é grande, porém difícil de quantificar. A DC ocupacional representa uma das mais prevalentes doenças do trabalho, sendo considerada problema de saúde pública.

FISIOPATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO

Dermatite de contato por irritante primário (DCIP)

A DCIP corresponde a 80% das DC e resulta da exposição a agentes com efeitos tóxicos e pró-inflamatórios, com capacidade de ativar a resposta imunológica de forma não específica sendo dividida em alguns subtipos de acordo com os irritantes.

Os irritantes mais comuns são plantas, pesticidas, solventes orgânicos, produtos de limpeza e ácidos. Essas substâncias ao entrar em contato com a pele causa uma reação inflamatória restrita ao local de contato com a derme papilar, de intensidade dependente da concentração da substância e do tempo de exposição. Além disso, a ocorrência da DCIP não depende de sensibilização prévia e não apresenta formação de células de memória.

Um quadro típico e frequente de DCIP, é a dermatite das fraldas, com percentual de 50% de manifestação em bebês, provavelmente a afecção cutânea mais frequente na primeira infância. Caracteriza-se por lesões eritematosas brilhantes, confluentes que podem se manifestar ao longo do tempo por pápulas

eritematosas com edema e descamação. Essa reação inflamatória aumenta a permeabilidade, fator que facilita o desenvolvimento de infecções secundárias por *Candida albicans*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Atinge mais as regiões de maior contato com o agente irritante (urina e fezes) como parte inferior do abdômen, coxas, nádegas, púbis, grandes lábios e escroto.

Desencadeia-se pelo contato único da substância (ácidos e produtos alcalinos), com dano tecidual imediato após o contato. Os sintomas locais são ardor, queimação, eritema associado ou não de bolhas.

Dermatite de contato por irritante primário pode ser absoluto e relativo. No caso da DCIP absoluto de efeito retardado as ações cáusticas dos irritantes se apresentam após 12 a 24 horas do contato com a pele. Já a dermatite de contato por irritante primário relativo é responsável por 80% das dermatites das mãos e dos eczemas ocupacionais. Ela tem seu desenvolvimento a partir dos múltiplos contatos da substância com a pele para manifestar-se como irritante, portanto a apresentação dos sintomas pode surgir após dias, semanas ou anos de exposição. O seu quadro clínico se caracteriza pelo predomínio de liquenificação sobre o eritema.

Dermatite de contato alérgica (DCA)

O aparecimento da dermatite de contato alérgica resulta de uma reação celular-mediada de hipersensibilidade tipo IV da classificação de Gell e Coombs, ou seja, a substância química em contato liga-se a proteínas epidérmicas e/ou dérmicas, formando um antígeno o qual será processado nas células de langerhans e apresentados aos linfócitos T, formando assim os linfócitos T de memória (sensibilizados). Em um segundo contato com o antígeno, essas células de memória identificam o antígeno e libera citocinas responsáveis por iniciar o processo inflamatório.

Clinicamente, a dermatite de contato alérgica está sempre acompanhada de prurido intenso e é formada por eritema e descamação leves, e, eventualmente, vesículas e pápulas. Sendo, pouco comum em crianças menores de dois anos de idade, embora menos frequente, pode ocorrer após contato da pele com algum alérgeno, tais como lanolina, compostos mercuriais, neomicina, parabenos ou substâncias em fraldas descartáveis (como, por exemplo, borrachas).

Essa hipersensibilidade adquirida, de maneira geral, não tem cura, embora possa desenvolver tolerância mediante a exposição contínua ao alérgeno.

Dermatite de contato fototóxica

A exposição ao sol promove alteração da estrutura química da substância, transformando-a em um irritante, sendo essa a diferença em relação à DCIP. Em oposto à dermatite alérgica, a fototóxica não requer contato prévio, e assim, pode manifestar minutos ou horas após a exposição solar.

Dermatite de contato fotoalérgica

A etiopatogenia é igual à da DCA, contudo a substância somente adquire propriedades antigênicas quando expostas à luz do sol, haja vista que desencadeará alterações na estrutura química da molécula. Alguns exemplos de substâncias fotoalérgicas são perfumes, AINES e anti-histamínicos.

DIAGNÓSTICO

A diagnose da dermatite de contato é realizada pela história clínica e pelo exame clínico. O exame histopatológico não é, no entanto, de modo geral utilizado na diagnose de rotina, tendo em vista que o quadro da doença é similar em todas as erupções eczematosas. Nesse sentido, entende-se pela história clínica o início das lesões, número de surtos apresentados, história de dermatite de contato, atividades ocupacionais, habituais e contato com químicos. Já o quadro clínico é caracterizado pela presença de lesão eczematosa em qualquer fase evolutiva, sendo que a localização da lesão, ocasionalmente, fornece os agentes suspeitos como desencadeantes da dermatite de contato. Nos casos de dermatite de contato alérgica e fotoalérgica, respectivamente, os testes de contato e o fototeste de contato confirmam o diagnóstico e determinam o agente responsável pelo quadro clínico da doença.

Quadro 1 - Principais alérgenos de acordo com a localização das lesões.

Localização	Principais alérgenos
Couro cabeludo	Tinturas, tônicos e loções, soluções permanentes, xampus, chapéu, touca de banho, grampos.
Orelha e região retroauricular	Perfumes, cosméticos usados no couro cabeludo, brincos, esmalte, armação de óculos, gotas auriculares, aparelhos auditivos.
Face	Esmalte de unhas, cosméticos, protetores solares, aeroalérgenos (poison ivy, ambrosia), materiais em suspensão no ar (pó de cimento, serragem, tintas, inseticidas), gotas nasais, medicação para acne, lâminas de barbear.
Pálpebra e regiões periorbitárias	Esmalte de unhas, cosméticos, colírios, líquidos para limpar lentes, aros de óculos.
Lábios e região perioral	Batons, esmalte de unhas, instrumentos musicais, piteiras, pastas de dentes, soluções para gargarejos, anestesias dentárias, gotas nasais e nebulizações.
Pescoço	Esmalte de unhas, perfumes, protetores solares, gravatas, golas de camisas, colares, aeroalérgenos, loções de barbear, casacos de pele ou lã, materiais em suspensão.
Tronco	Medicamentos tópicos, protetores solares, roupas (elásticos, náilon), plantas (poison ivy), cintos de metal.
Axilas	Desodorantes, perfumes, talcos, roupas, cremes depilatórios, lâminas de barbear.
Mãos e braços	Sabões e detergentes, alimentos, plantas, materiais usados na profissão (tintas, cimentos, gasolina, luvas, medicamentos), metais (anéis, moedas), tinta de jornal, canetas.
Genitais	Preservativos (borracha), plantas (transferidos pelas mãos), medicamentos tópicos, amaciante de roupas.
Região anal	Medicamento para hemorróidas, papel higiênico, sabões, amaciantes de roupa.
Membros inferiores	Medicamentos tópicos, roupas (meias de náilon), cremes depilatórios, objetos deixados nos bolsos (moedas, isqueiros)
Pés	Calçados, cimento, borracha, medicamentos tópicos, talcos.

Fonte: Adaptado de Grumach AS, 2001.

Teste de contato ou epicutâneos ou Patch-test (PT)

Os testes de contato são utilizados para confirmar o diagnóstico e buscar a causa da dermatite de contato. O teste consiste na aplicação de substância suspeita em pele não pilosa, de preferência na parte posterior do tronco, e eventualmente, face externa do braço. As etapas do processo de aplicação desse teste começam explicando ao paciente sobre os objetivos do teste, orientando sobre a impossibilidade de molhar o dorso no banho, caso seja essa a área de

aplicação, bem como a não realização de atividades que ocasionam sudorese intensa. Por fim, vale destacar o surgimento de prováveis sintomas locais, como prurido, e certificar que o paciente não exponha a área de aplicação à radiação UV até 15 dias anteriores à realização dos testes, uma vez que a radiação possui efeito imunossupressor.

Bateria ou série e tipos de contensores

A aplicação dos testes deve cumprir uma série de importantes etapas, sendo que a primeira delas é referente ao material utilizado no teste. Os componentes da bateria são preparados de maneira a se obter a melhor capacidade de penetração na pele, resguardando a pele de irritações.

Cada substância deve ser preparada em um veículo adequado, não existindo um que seja considerado ótimo para todos eles, sendo a vaselina sólida o veículo mais utilizado, por permitir boa oclusão, dar estabilidade aos alérgenos e possuir baixo custo. Contudo, vale a ressalva de que também existam outros veículos possíveis, como água, gel hidrofílico e solventes (como etanol, metiletilcetona).

Os contensores, que compreende o material onde são colocadas as substâncias a serem avaliadas devem ser verificados, vale destacar que existem diversos tipos de contensores, embora o comumente utilizado seja o Finn Chamber.

Para que os resultados sejam reproduzíveis, comparáveis e mantenham o alto nível de segurança a bateria ou série utilizada deve ser padronizada.

A Bateria Padrão Brasileira (FDA Allergenic - Rio de Janeiro - Brasil) contém 30 substâncias. Ela foi estudada e padronizada pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC).

Além da padronização dos antígenos testados, a bateria do GBEDC considera o posicionamento das substâncias como um importante fator na prevenção de testes falsos positivos.

Técnica dos testes de contato

Os testes devem ser aplicados na região posterior do tronco que, por ser uma área maior, possibilita a aplicação de várias substâncias. Ainda assim, pode-

se utilizar a porção superior dos braços e, em alguns casos, a porção superior das coxas.

Após aplicar os contensores, pode-se usar fitas adesivas de modo a fixar e impedir a perda de aderência dos testes, razão de resultados falso-negativos.

A leitura do teste é realizada em 48, 72 e 96 horas. As duas últimas leituras são de grande importância clínica, tendo em vista que, reações de sensibilização podem ocorrer até mais de 72 horas após o contato, bem como os testes que apresentaram resultados positivos em 48 horas podem se tornar negativos no intervalo 72-96 horas, significando, portanto, apenas irritação local pela oclusão do teste. Na interpretação, os resultados do teste são expressos em cruzes.

Quadro 2 – Leitura em cruzes do teste baseado no achado clínico.

Achado clínico	Leitura do teste
Eritema	+
Eritema e pápulas	++
Eritema, pápulas e vesículas	+++
Eritema, edema, vesículas confluentes com exsudação	++++

Fonte: Adaptado de Grumach AS, 2001.

Os resultados são, em muitos casos, de difícil interpretação no momento da leitura do teste, o que pode resultar em falso-positivos e falso-negativos. Sendo que, testes falso-positivos e testes falso-negativos ocorrem na ausência de reação alérgica verdadeira.

Quadro 3 - Principais causas de resultados falso-negativos e falso-positivos.

Causas de resultados falso-negativos	Causas de resultados falso-positivos
Baixa concentração da substância testada.	Uso de irritante primário.
Falta de umidade e fricção no local de aplicação do teste, presentes no local da dermatite.	Elemento testado fica concentrado na periferia do teste, levando à reação positiva apenas às margens do mesmo.

Causas de resultados falso-negativos	Causas de resultados falso-positivos
Algumas substâncias apresentam reação mais tardia (96 horas).	A substância testada é um metal (níquel ou cobalto), desencadeando reações pustulosas.
Uso de veículo inadequado para testar a substância.	Síndrome da pele excitada (angry back skin): é descrita quando o resultado dos testes de contato é positivo para várias substâncias de classes diferentes. Alguns fatores são facilitadores para o desenvolvimento desta síndrome, destacando-se dermatite eczematosa preexistente; teste epicutâneo fortemente positivo próximo a testes fracamente positivos; a interação entre reação inflamatória alérgica e por irritante primário. Assim, uma vez constatada a síndrome da pele excitada, as substâncias positivas devem ser testadas isoladamente.
Leitura com menos de 48 horas.	
Substância fotossensibilizante, sendo necessária luz ultravioleta para ocorrer sensibilização.	
Aplicação de corticóide tópico potente por tempo prolongado, no local de aplicação do teste.	

Fonte: Adaptado de Grumach AS, 2001.

Outras técnicas de testes de contato compreendem:

- **Teste provocativo de uso:** Confirma a presença de substância sensibilizante, de modo geral cosméticos. O produto é aplicado na dobra cubital, duas vezes ao dia, no prazo de uma semana. A reação positiva confirma o diagnóstico de dermatite de contato alérgica, desencadeada pela substância positiva no teste epicutâneo e presente no produto que foi utilizado.
- **Teste aberto:** Utilizado para materiais irritantes no teste fechado. O material utilizado é aplicado sobre a pele normal, geralmente na região retroauricular, duas vezes ao dia, durante dois dias.
- **Fototeste de contato:** Utilizado para substâncias fotossensibilizantes. Consiste na mesma técnica utilizada no teste fechado, contudo as substâncias são aplicadas em ambos os lados do dorso. Após 48 horas, os testes são retirados e a primeira leitura é realizada. Em seguida, um dos lados é coberto novamente e o outro lado é irradiado com ultravioleta A. Em seguida, após 24 horas, a segunda leitura é realizada. Compara-se, então, os resultados entre o local irradiado e o não irradiado.

Quadro 4 - Substâncias utilizadas no teste de contato para seus respectivos alérgenos.

Alérgenos	Substâncias
Borracha	Carba-mix Mercaptobenzotiazol PPD-mix Tiuram-mix
Medicamentos	Benzocaìna Neomicina Nitrofurazona Prometazina Quinolina Timerosol
Cosméticos	**Ácido paraaminobenzóico ou PABA (fotoprotetor)** Bálsamo do peru (xampus e loções capilares, sabões) Etilenodiamina Formaldeído Irgasan (desodorantes, antissépticos) Kathon-CG Lanolina (xampus, sabıes, cremes de beleza) Parabeno (conservante) Parafenilenodiamina (tintura de cabelo) Perfume-mix (perfumes) Propilenoglicol (conservante) Quaternium (conservante) Tolueno sulfonamida resina (esmalte de unha)
Metais	Bicromato de potássio Bicloreto de mercúrio Cloreto de cobalto Sulfato de níquel
Resinas	Butil-fenol-terciário Colofônio Resina epóxi
Plantas	anacardiáceas, do gênero *Rhus* (poison ivy) e *Lithraea* (aroeira) liliáceas (alho, cebola) limão e frutas cítricas

Fonte: Adaptado de Grumach AS, 2001.

DIAGNÓSTICO DE DERMATITE DE CONTATO EM CRIANÇAS

Em crianças, a dermatite de contato irritativa pode ser diagnosticada a partir de seus achados clínicos através da localização de áreas da pele que estão ressecadas, escamosas e pele eritematosa em crianças com histórico de exposição excessiva a água, detergentes ou suor em demasia. Diferente do adulto, o PT não é realizado rotineiramente em crianças com DCI.

O diagnóstico de DCA é realizado a partir da história clínica e a partir do PT. Para a realização do diagnóstico busca-se, a partir da história clínica, avaliar o histórico de exposição ao alérgeno e o padrão das erupções cutâneas. Para DCA procura-se um padrão de distribuição desordenado atrelado a uma má resposta à terapia. O que difere da dermatite atópica, já que esta possui um padrão de distribuição simétrico. É importante observar também os hábitos da criança e suas atividades realizadas para identificar possíveis exposições que sinalizam para o diagnóstico.

O PT é utilizado para tentar identificar antígenos específicos a partir da história clínica, embora também possa ser utilizado como fonte de diagnóstico. Encontrar o agente causador da alergia é importante para evitar futuras alergias, no entanto, quando se trata de plantas (*poison ivy* ou *poison oak*) o PT não é recomendado por poder desencadear reação extrema, bem como pessoas não sensíveis não terão resultados positivos no teste.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da DCA pode ser de difícil diferenciação tanto clinicamente quanto histologicamente, já que possui diversas condições dermatológicas que podem se assemelhar ao seu diagnóstico, como a dermatite atópica, a dermatite seborreica, a psoríase, o eczema desidrótico, o eczema numular, a dermatite herpetiforme e a micose fungóide e que, portanto, devem ser verificadas no seu diagnóstico diferencial. O teste de contato ou *patch test* (PT) é o teste padrão ouro para confirmação do diagnóstico de DCA, contudo um teste positivo para alguma substância alérgeno, não pode por si só excluir a possibilidade de dermatite de contato irritativa. Não existe teste específico para o diagnóstico de DCI, bem como é possível existir em coexistência com a DCA.

Tabela 5 - Principais diagnósticos diferenciais da dermatite de contato.

Doença	Características diferenciais
Dermatite atópica	História pessoal ou familiar de atopia Início em idade precoce Evolução crônica e recorrente Prurido intenso Distribuição típica das lesões consoante a faixa etária
Eczema Desidrótico	Lesões microvesiculares em base não eritematosa Localização palmar e plantas e/ou superfície lateral dos dedos, geralmente simétrica Prurido intenso
Eczema Numular	Não simétrico e não associado a xerose Característico da idade adulta
Dermatite seborreica	Placas vermelho-amareladas em áreas com grande número de glândulas sebáceas (couro cabeludo, pregas nasolabiais, glabela, região pré-esternal, canal auditivo externo e dorso) 2 picos de incidência: no primeiro ano de vida e após a puberdade
Psoríase	Placas de coloração branco-prateado, descamativas Sinal de Auspitz positivo
Dermatite Herpetiforme	Lesões polimórficas, vesiculares, papulares e com crosta Lesões mais frequentes nos cotovelos, joelhos e nádegas Imunofluorescência é diagnóstica: depósitos granulares de IgA
Micose fungoide	Evolução clínica insidiosa, com lesões iniciais semelhantes a eczema crônico Tipicamente afeta adultos Biópsia cutânea é diagnóstica

Fonte: Adaptado de Rosmaninho I, Moreira A, Silva JPM, 2016.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DERMATITE DE CONTATO EM CRIANÇAS

Nas crianças, o diagnóstico diferencial da DCI inclui dermatite de contato alérgica, dermatite atópica e ictiose. Os testes de contato para alérgenos ambientais relevantes são positivos em crianças com DCA. No caso da dermatite atópica toda a superfície da pele pode ser afetada, diferentemente da dermatite da pele seca, que normalmente afeta uma área determinada da pele.

A DCA possui sinais clínicos de diagnóstico similares a outras formas de dermatite, como a dermatite irritativa e a dermatite atópica. O diagnóstico diferencial para DCA inclui condições como:

- Celulite infecciosa, infecção da derme profunda e do tecido subcutâneo que apresenta sinais flogísticos como eritema em áreas da pele, edema e calor, não obstante acompanhado de linfangite e inflamação regional de linfonodos.
- Infecções por vírus do herpes simples, herpes zoster e impetigo.
- Erupção medicamentosa permanente.

TRATAMENTO

A abordagem necessária para o tratamento da dermatite de contato (DC) depende da extensão e da gravidade do quadro, além da identificação da área afetada. Os métodos terapêuticos são multifacetados e abrangem desde a educação em saúde, até a utilização de medicamentos e de fototerapia. Diante disso, a realização de um tratamento efetivo é essencial para melhorar a qualidade de vida do paciente e evitar futuras complicações.

Inicialmente, a identificação do agente causador é essencial para o manejo da patologia, pois a base do tratamento ideal consiste na remoção do contato responsável pela reação inflamatória. Isso pode ser feito por meio de uma análise detalhada do histórico do paciente ou por testes de contato, no caso de dermatite de contato alérgica (DCA). Após essa análise, é essencial a educação do paciente acerca dos mecanismos que desencadeiam a DC, abordando como evitar a substância causadora e quais são seus potenciais substitutos, além de métodos de proteção da pele, como o uso de luvas e de emolientes após a exposição.

Posteriormente, a continuidade do tratamento dependerá em que fase se encontra o quadro eczematoso, podendo ser classificada como aguda, subaguda ou crônica. Para manifestações cutâneas agudas, utiliza-se compressas úmidas com solução de Burow, água boricada ou água de Alibour 1/10 ou 1/20, que possuem função antisséptica. Além disso, é importante evitar situações que prejudiquem a barreira cutânea, alguns exemplos são: molhar e secar a pele repetidamente; uso excessivo de água quente e de sabonete; contato direto da pele com solventes, óleos e detergentes.

Em relação ao tratamento medicamentoso, são usados corticosteroides tópicos ou orais, imunomoduladores e anti-histamínicos. Os corticosteroides tópicos normalmente são utilizados como primeira linha para o tratamento de

DCA devido a sua ação anti-inflamatória. No entanto, seu uso prolongado não é recomendado pois causam diversos efeitos colaterais na epiderme como: atrofia, fotossensibilidade, envelhecimento precoce, perda da barreira cutânea e alterações de pigmentação.

Ademais, o tipo de corticosteroide utilizado depende da gravidade e do local das lesões. A potência desse medicamento varia de muito baixa para muito alta, de acordo com 7 categorias, e podem ser encontrados na forma de creme ou pomada. Para casos agudos e localizados em áreas sensíveis, como face e genitálias, são indicados corticosteroides tópicos não fluorados de baixa a média potência, como a hidrocortisona, aplicados uma ou duas vezes ao dia durante de uma a duas semanas. Já no caso de DC aguda nas demais áreas, corticosteroides fluorados mais potentes são eficazes, como a betametasona.

A DC é considerada aguda extensa, grave ou incapacitante quando envolve uma área maior que 20% do corpo ou quando envolve áreas muito sensíveis. Nesses casos, é recomendado a utilização de corticosteroides sistêmicos, como a prednisona, na dose de 0,5 a 1 mg/kg por dia de 14 a 21 dias, sendo que essa dose pode ser reduzida 50% por semana. Porém, caso a patologia esteja em fase crônica os corticosteroides sistêmicos não devem ser utilizados, sendo indicado o uso intermitente de corticosteroides tópicos de alta potência uma vez ao dia, em dias alternados, durante duas ou três vezes na semana.

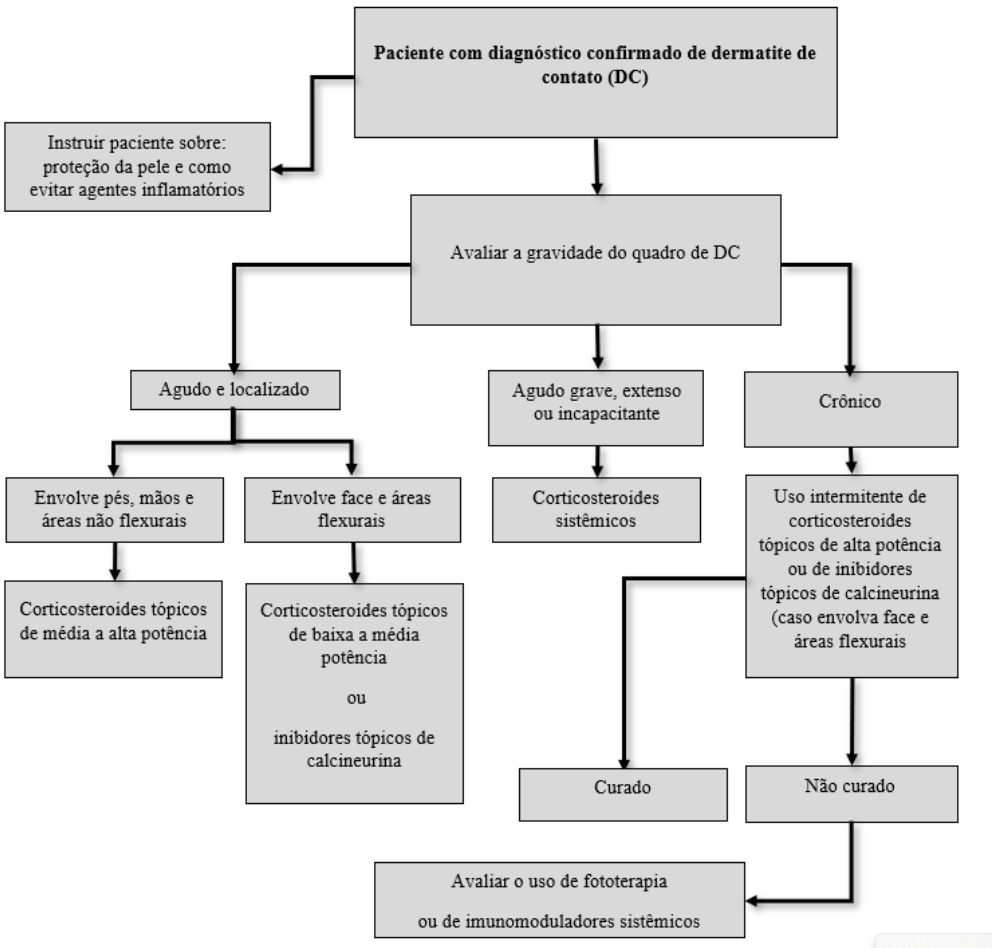
Outro tipo de tratamento farmacológico são os imunomoduladores tópicos, que podem substituir os glicoesteroides tópicos em casos de DC aguda em áreas flexurais ou na face e casos de DC crônica. Em comparação aos corticosteroides tópicos, esses fármacos possuem menor eficácia e causam menos efeitos adversos, como a atrofia em regiões sensíveis. Diante disso, o pimecrolimo e o tacrolimo são medicamentos dessa classe muito utilizados e atuam como inibidores da calcineurina.

Existem também imunomoduladores sistêmicos, como a ciclosporina, indicados apenas em casos crônicos, na dose de 2 a 3 mg/kg/dia via oral de 6 a 8 semanas. Esse medicamento é recomendado apenas em casos graves em que não existem outras opções de tratamento, pois o seu uso prolongado aumenta o risco de câncer e ele não deve ser usado junto com a fototerapia devido ao risco de câncer de pele.

A classe de medicamentos anti-histamínicos não é capaz de resolver o quadro inflamatório devido a participação insignificante de histamina e mastócitos na fisiopatologia da DC. Contudo, o seu uso demonstrou amenizar o prurido das lesões cutâneas.

Enquanto isso, a fototerapia também possui uma ação anti-inflamatória e imunossupressora, sendo comumente utilizada como tratamento de segunda linha. Essa abordagem terapêutica pode ser feita com raios ultravioleta A (PUVA) associado ao uso de psoralênico ou com raios ultravioletas B de banda estreita, dependendo da gravidade da doença. Ela é recomendada em casos mais resistentes aos medicamentos clássicos ou para pacientes córtico-dependentes, com o intuito de diminuir e retirar o corticoide sistêmico. Todavia, períodos prolongados são contraindicados pois pode levar a danos na pele como queimaduras, manchas, neoplasia, rugas, despigmentação e catarata.

Figura 1 - Fluxograma de tratamento da dermatite de contato em adultos



Fonte: Autores, 2023.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatite de contato (DC) ou dermatite eczematosa de contato é uma dermatose inflamatória, pruriginosa, causada pelo contato da pele com substâncias do meio ambiente. Segundo os critérios etiopatogênicos e clínicos, subdivide-se a DC em: dermatite de contato por irritante primário (DCIP), dermatite de contato alérgica (DCA), dermatite de contato fototóxica, dermatite de contato fotoalérgica. Com impacto socioeconômico grande, haja vista que representa uma das mais prevalentes doenças do trabalho. Seu diagnóstico é realizado pela história clínica e pelo exame clínico. Nos casos de dermatite de contato alérgica e fotoalérgica, respectivamente, os testes de contato e o fototeste de contato confirmam a patologia. Quanto aos métodos terapêuticos são multifacetados e abrangem desde a educação em saúde, até a utilização de medicamentos e de fototerapia. Diante disso, a realização de um tratamento efetivo é essencial para melhorar a qualidade de vida do paciente e evitar futuras complicações.

REFERÊNCIAS

Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, Pollock B, Clark SM. Dermatite alérgica de contato em crianças: o padrão de dermatite deve determinar o encaminhamento? Um estudo retrospectivo de 500 crianças testadas entre 1995 e 2004 em um centro do Reino Unido. Br J Dermatol. 2006; 154: 114-7.

Fernandes JD, Machado MCR, Oliveira ZNP. Quadro clínico e tratamento da dermatite da área das fraldas: parte II. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009, v. 84, n. 1, pp. 47-54.

Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with True Test. J Am Acad Dermatol. 1989;20:447-53.

Grumach AS. Alergia e imunologia na infância e na adolescência/ Anete Sevciovic Grumach. - São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. An Bras Dermatol. dezembro de 2013 ;88:879–88.

Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2021 Jul 15; 61(3):245–81.

Lindberg M, Matura M. Patch Testing. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, editores. Dermatite de contato, 5º. ed. Verlag: Springer; 2011. p. 439-64.

McCall BP, Horwitz IB, Feldman SR, Balkrishnan R. Incidence rates, costs, severity, and work-related factors of occupational dermatitis: a workers' compensation analysis of Oregon, 1990-1997. Arch Dermatol. 2005;141:713-8.

Mehta A, Nadkarni N, Patil S, Godse K, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology. 2016;82(4):371.

Motta AA, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20115/01 ;34(3):73–82.

Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. Medical Clinics of North America. 2020 Jan ; 104(1):61–76.

Rivitti E. Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

Robinson MK. Diferenças populacionais na estrutura e fisiologia da pele e suscetibilidade à dermatite de contato irritante e alérgica: implicações para testes de segurança da pele e avaliação de risco. Contact Dermatitits. 1999; 41: 65-79.

Rosmaninho I, Moreira A, Silva JPM. Dermatite de contacto: revisão da literatura. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 2016; 24 (4): 197-209

Sampaio SAP, Rivitti, EA. Dermatologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al. Contact dermatitis. Nature Reviews Disease Primers. 2021 May 27.

Tennstedt D. Testes de correção: indicações ou quando os testes devem ser realizados? Ann Dermatol Venereol. 2009; 136: 579-83.

Vozmediano JM, Hita JCA. Dermatite de contato alérgica em crianças. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2005; 19: 42-6.

CAPÍTULO
14

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: PRINCIPAIS DOENÇAS

Fábio Jean da Silva Gomes Filho
Lívia Maria Silva Farias
Carlos Henrique Santos Góis Filho
Marcos Reis Gonçalves
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO: COMPREENDENDO OS ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Os Erros Inatos da Imunidade (EII), também chamados de Imunodeficiências Primárias (IDP), são um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por um defeito na função de um ou mais componentes do sistema imunológico. Isso leva a um aumento da suscetibilidade a infecções, ao desenvolvimento de fenótipos de desregulação imunológica e à predisposição a quadros patológicos específicos, como autoimunidade, autoinflamações, alergias graves e doenças malignas.

Para entender a complexidade dos EII, é útil visualizar o sistema imunológico como um verdadeiro exército altamente organizado e eficiente na defesa do corpo humano. Ele não apenas combate micro-organismos invasores, mas também "vigia e controla" o aparecimento de células tumorais, bem como células e anticorpos que, de outra forma, poderiam agredir o nosso próprio organismo, como detalhado. Uma falha nesse sistema de defesa, seja por um componente em falta ou disfuncional, pode levar a uma gama variada de situações, desde formas leves até quadros graves e até fatais.

As falhas do sistema imunológico podem se manifestar como:

- Infecções com maior gravidade ou por germes não usuais;
- Doenças autoimunes, onde o sistema ataca o próprio corpo;

- Doenças autoinflamatórias sistêmicas, caracterizadas por inflamação desregulada;
- Crescimento de certos tipos de câncer;
- Alergias graves.

Essa compreensão abrangente da introdução já prepara o leitor para a complexidade e a diversidade das manifestações dos EII.

CLASSIFICAÇÃO DOS ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Existe uma divisão fundamental dos EII entre os grupos das **deficiências da imunidade inata** e **deficiências da imunidade adaptativa**. A imunidade inata é a primeira linha de defesa, com resposta rápida, enquanto a adaptativa é mais específica e tem "memória".

Dentro dos defeitos da imunidade inata, destacam-se os distúrbios de fagócitos, da sinalização mediada por Toll-like receptor (TLR) e das proteínas do sistema complemento. Já em relação aos defeitos da imunidade adaptativa, temos as síndromes de deficiência de anticorpos, imunodeficiência combinada (CID) e imunodeficiência combinada severa (SCID).

Além dessa divisão macro, a classificação mais abrangente e atual *da International Union of Immunological Societies* (IUIS) organiza os EII em 9 grupos principais, com base no setor do sistema imunológico primariamente comprometido e nas manifestações clínicas, refletindo a crescente complexidade e o avanço no entendimento dessas condições:

1. **Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral**: Casos em que tanto a produção de anticorpos quanto a função dos linfócitos T estão comprometidas.
2. **Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas**: Defeitos imunes que fazem parte de síndromes maiores, com múltiplas manifestações.
3. **Deficiências predominantemente de anticorpos**: Onde o principal problema é a produção ou função inadequada de anticorpos.
4. **Doenças de desregulação imunológica**: Caracterizadas por autoimunidade, autoinflamação ou linfoproliferação.

5. **Defeitos congênitos do número ou função dos fagócitos**: Problemas com células como neutrófilos e macrófagos, cruciais na eliminação de patógenos.
6. **Defeitos em distúrbios da imunidade intrínseca e inata**: Falhas em mecanismos de defesa que operam nas próprias células.
7. **Distúrbios autoinflamatórios**: Condições de inflamação sistêmica desregulada, frequentemente febris.
8. **Deficiências do complemento**: Falhas em proteínas que atuam como parte do sistema imunológico, auxiliando na lise de patógenos e na inflamação.
9. **Fenótipos de erros congênitos de imunidade**: Um grupo mais amplo para novas descobertas e condições atípicas.

Essa abordagem por grupos ajuda a organizar o pensamento diagnóstico e a entender a diversidade dos EII.

EPIDEMIOLOGIA: A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO

Os EII compreendem mais de 400 distúrbios distintos, com mais de 400 defeitos de genes diferentes listados na classificação clássica da IUIS. A distribuição e prevalência das EII são bastante variadas entre as populações. Embora ainda consideradas doenças raras, estudos nos Estados Unidos, por exemplo, indicam que elas acometem cerca de 1 a 2% da população.

No Brasil, infelizmente, a real frequência da distribuição na população ainda é significativamente subdiagnosticada. Um estudo multicêntrico confirmou essa realidade para a forma mais grave de EII, a SCID: em 15 anos (1996 a 2010), somente 70 casos foram diagnosticados em 23 centros de referência. Considerando a incidência estimada de um caso de SCID para 58.000 nascidos vivos, e uma média de 640.000 nascidos vivos/ano no período, estima-se que 165 casos de SCID deveriam ter sido diagnosticados anualmente, ressaltando a lacuna no diagnóstico precoce.

A incidência global de EII é de cerca de 1:10.000 nascidos vivos, e a maioria se manifesta na infância. Revisões sistemáticas globais dos registros de EII mostram que os **defeitos predominantemente de anticorpos** (51,9% a 45,1%) e as **imunodeficiências combinadas (CID)** (11,8% a 6,1%) são os grupos mais

frequentes mundialmente. A deficiência seletiva de IgA é a IDP mais comum, afetando cerca de 1:200 pessoas, enquanto as deficiências do complemento são mais raras (1:60.000 pessoas).

É crucial salientar que os EII resultam em morbidade e mortalidade significativas, incluindo o aumento das taxas de hospitalização. Muitos pacientes podem, lamentavelmente, evoluir para óbito antes mesmo que haja qualquer suspeita diagnóstica, sublinhando a urgência do reconhecimento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: OS SINAIS DE ALERTA

As características clínicas dos Erros Inatos da Imunidade são amplas e extremamente variadas, desde a suscetibilidade aumentada a infecções até a desregulação imune significativa, autoimunidade, inflamação, alergias graves e malignidades. Embora os quadros mais graves, com risco de morte, frequentemente se iniciem nos primeiros meses de vida, o que levava os EII a serem erroneamente associados a doenças exclusivas da infância, é fundamental reconhecer que **manifestações podem surgir em qualquer idade, incluindo a vida adulta**. Estudos mostram que as principais manifestações clínicas incluem:

- Infecções do trato respiratório (pneumonia, sinusite, otite média, faringite recorrente, infecções sinopulmonares);
- Infecções do trato urinário;
- Manifestações cutâneas (dermatite, psoríase, eczema e vitiligo);
- Infecções gastrointestinais.

No entanto, para uma abordagem mais prática e focada no diagnóstico precoce, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) compilou **10 Sinais de Alerta** para Imunodeficiência Primária, que servem como um guia valioso para clínicos e pediatras, tanto em crianças quanto em adultos. A presença de um ou mais desses sinais deve levantar a suspeita e motivar a investigação por um especialista:

Quadro 01: 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária.

10 SINAIS DE ALERTA EM CRIANÇAS	10 SINAIS DE ALERTA EM ADULTOS
01 • Duas ou mais pneumonias ao ano;	01 • Duas ou mais novas otites ao ano;
02 • Quatro ou mais otites no último ano;	02 • Duas ou mais novas sinusites no período de um ano, na ausência de alergia;
03 • Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses;	03 • Uma pneumonia por ano;
04 • Abcessos de repetição ou ectima;	04 • Diarreia crônica com perda de peso;
05 • Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia);	05 • Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas);
06 • Infecções intestinais de repetição/ diarreia crônica;	06 • Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção;
07 • Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune;	07 • Abcessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos;
08 • Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por microbactéria;	08 • Monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou em qualquer lugar;
09 • Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência;	09 • Infecção por microbactéria da tuberculose ou atípica;
10 • História familiar positiva de imunodeficiência.	10 • História familiar positiva de imunodeficiência.

Fonte: Adaptado de ASBAI, 2023.

PRINCIPAIS DOENÇAS: UMA VISÃO DETALHADA

Defeitos de Anticorpos

Estes são os EII mais comuns e merecem uma descrição aprofundada, incluindo a relevância do tratamento com imunoglobulinas, quando aplicável.

Deficiência Seletiva de IgA

É o déficit primário de anticorpos mais comum, definida pela Sociedade Europeia de Imunodeficiência como um nível sérico de IgA < 7 mg/dL (após os 12 anos de idade), na ausência de outras deficiências de imunoglobulinas. As manifestações clínicas são diversas e podem incluir:

- **Infecções pulmonares**: Majoritariamente por bactérias extracelulares encapsuladas, como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.
- **Alergias**: Incluem asma, dermatite atópica, rinite alérgica, urticária e alergias alimentares.
- **Doenças autoimunes**: Forte associação com doença celíaca, diabetes mellitus tipo 1, doença de Graves, púrpura, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso, artrite reumatoide sistêmica e tireoidite.
- **Distúrbios gastrointestinais**: Como doença celíaca, giardíase, hiperplasia linfoide nodular, colite ulcerativa, doença de Crohn, anemia perniciosa e adenocarcinoma gástrico e do cólon.

A patogênese exata ainda é desconhecida, mas diferentes etiologias podem estar relacionadas, como diferenciação terminal defeituosa de células B, anormalidades das células T, comprometimento das redes de citocinas e defeitos na mudança para células plasmáticas produtoras de IgA.

Agamaglobulinemia Congênita (Agamaglobulinemia Ligada ao X - XLA)

Também conhecida como Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA), é uma doença genética caracterizada pelo atraso ou bloqueio do desenvolvimento de linfócitos B maduros, resultando em níveis séricos de imunoglobulina ausentes ou muito baixos e falha na produção de anticorpos específicos. A patogênese está relacionada a mutações na linha germinativa no gene da tirosina quinase de Bruton (BTK), essencial para o desenvolvimento de linfócitos B.

Este é um quadro patológico associado à deficiência primária de anticorpos devido à redução severa do nível sérico de todos os tipos de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), bem como ausência de células B no sangue periférico. Manifestações clínicas incluem:

- Infecções respiratórias recorrentes;
- Complicações gastrointestinais;
- Infecções graves por Enterovírus;
- Autoimunidade;
- Neoplasias.

Tratamento: Para a agamaglobulinemia, o tratamento padrão é a reposição de imunoglobulina humana, o que é crucial para prevenir infecções graves e sequelas.

Imunodeficiência Comum Variável (ICV)

Pacientes com ICV apresentam hipogamaglobulinemia, ou seja, níveis séricos de imunoglobulinas (IgG e IgA ou IgM) abaixo de 300 mg/dL, além de respostas insuficientes a processos de imunização (vacinas) e quadros recorrentes de infecção do trato respiratório. Esta condição também está associada a doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, tumores e doenças autoimunes e alérgicas.

A patogênese da ICV é heterogênea e envolve alterações funcionais de diferentes tipos leucocitários, perfis de citocinas e defeitos moleculares distintos. Estudos imunológicos demonstram anormalidades fenotípicas e funcionais de células B, células T e células apresentadoras de antígenos, com mutações genéticas que afetam a cooperação entre células B e T no centro germinativo e vias de sinalização intrínsecas dessas células.

O tratamento também frequentemente envolve a reposição de imunoglobulinas.

Deficiência de Anticorpos Específicos Antipolissacarídeos

Esta condição é descrita pela permanência da imaturidade da resposta imunológica aos antígenos polissacarídeos, apesar de níveis normais de linfócitos B e de classes e subclasses de imunoglobulinas. A patogênese está vinculada a uma maior suscetibilidade às infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que possuem uma cápsula polissacarídica. Para combatê-las, são necessários anticorpos antipolissacarídeos que atuam como opsoninas, revestindo as bactérias e facilitando sua fagocitose por neutrófilos.

As manifestações clínicas mais frequentes são infecções de repetição do trato respiratório, como sinusites, otites, pneumonias e traqueobronquites, podendo também ocorrer meningites, osteomielites e septicemias.

Defeitos Imunológicos Combinados Celular e Humoral

Essa categoria é extremamente grave, e a distinção entre SCID e CID é vital.

Os defeitos imunológicos combinados celular e humoral ocorrem quando há produção de anticorpos e número de linfócitos (especialmente T) prejudicados. Estas disfunções compreendem um grupo de doenças relacionadas a condições infecciosas graves, causadas por vários tipos de agentes (bactérias, fungos, vírus).

A **Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)** é particularmente importante. Ela se diferencia das Imunodeficiências Combinadas (CID) por ser causada por variantes gênicas completas e penetrantes, com consequências funcionais severas, levando a uma suscetibilidade muito maior a infecções potencialmente fatais.

Essas disfunções imunológicas combinadas podem estar associadas a certas características clínicas, como infecções oportunistas (por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e reações adversas graves a vacinas de vírus ou bactérias atenuadas (a exemplo de sarampo, caxumba, rubéola e BCG), que são contraindicadas nestes pacientes.

Diagnóstico Precoce e Teste do Pezinho: É crucial ressaltar a importância do diagnóstico precoce da SCID. Conforme o **teste do pezinho ampliado** pode incluir a quantificação de TRECs (T-cell Receptor Excision Circles) e KRECs (kappa-deleting Recombination Excision Circles). Estes marcadores permitem detectar a SCID e a agamaglobulinemia, que são doenças graves. A SCID, se não tratada precocemente, pode ser fatal. O tratamento de escolha, o transplante de medula óssea, é mais bem-sucedido quando realizado antes do aparecimento de infecções, reduzindo drasticamente as complicações e melhorando o prognóstico.

Defeitos Congênitos do Número ou Função dos Fagócitos

A disfunção na imunidade fagocitária também está associada a uma maior suscetibilidade a infecções, haja vista o papel crucial dos fagócitos (como neutrófilos e macrófagos) na defesa do organismo através da destruição de

micro-organismos invasores e reparo tecidual. Pacientes com esses defeitos apresentam:

- Maior suscetibilidade para a formação de abscessos bacterianos e fúngicos na pele, pulmão e linfonodos.
- Dificuldade na cicatrização de feridas.
- Infecções pulmonares, hepáticas e ósseas.

Manifestações hematológicas também são comuns, como citopenias (anemia, neutropenia, trombocitopenia) induzidas por hemofagocitose, além de autoimunidades induzidas por desregulação do sistema imune adaptativo T e B. Outros quadros hematológicos incluem displasia mieloide, púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Evans, plaquetopenia com plaquetas pequenas, neutrofilia, eosinofilia, linfo-histiocitose hemofagocítica, linfomas e mielodisplasia.

Doenças de Desregulação Imunológica

As doenças associadas à desregulação imunológica são caracterizadas principalmente por manifestações de autoimunidade e/ou linfoproliferação. Isso ocorre devido a uma falha na autotolerância central ou periférica, levando à formação de autoanticorpos e consequente destruição tecidual anticorpo-específica. Dentre as doenças mais observadas, estão:

Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)

Distúrbio no qual as células imunes (linfócitos) não sofrem apoptose (morte celular programada) adequadamente, resultando em sua acumulação excessiva e proliferação descontrolada.

Poliendocrinopatia Autoimune com Candidíase e Distrofia Ectodérmica (APECED)

É uma rara doença autossômica recessiva causada por mutação no gene AIRE (regulador autoimune), que codifica uma proteína essencial para a indução de tolerância em células T no timo. A deficiência da proteína AIRE leva a uma falha na tolerância das células T e, consequentemente, a ataques

celulares (mediados ou não por anticorpos) que resultam na destruição de órgãos-alvo, manifestando-se com múltiplos problemas endócrinos, candidíase mucocutânea crônica e distrofia ectodérmica.

Síndrome de Chediak-Higashi

Um distúrbio genético autossômico recessivo ocasionado por uma mutação no gene regulador da proteína do transporte lisossomal (LYST ou CHS1), que afeta a síntese, transporte e fusão das vesículas citoplasmáticas. Isso impede a incorporação adequada de proteínas na membrana dos lisossomos, impactando o funcionamento de diversas vesículas citoplasmáticas, principalmente em melanócitos e células Natural Killers (NK). As formas mais graves estão associadas ao aparecimento na infância, com albinismo ocular ligado ao X, sinais oculocutâneos e sintomas comuns de outras síndromes hemofagocíticas, como febre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, hemofagocitose e infiltrações linfo-histiocitárias.

Grupo de Doenças com Desregulação da Imunidade Inata ou Autoinflamatórias

As doenças com desregulação da imunidade inata, também conhecidas como autoinflamatórias, são definidas pela ausência de linfócitos T autorreativos e de anticorpos específicos, distinguindo-as das doenças autoimunes. Podem ser monogênicas ou poligênicas, com herança e penetrância variáveis, e podem ter origem em células germinativas ou somáticas. Comum a esses casos, está o recrutamento de células que causam destruição tecidual para o local inflamado, ocasionadas pela liberação descontrolada de citocinas inflamatórias. Dentre as doenças associadas, existe uma divisão quanto ao tipo de síndrome:

Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)

É a síndrome clínica autoinflamatória monogênica mais comum. Nela, a ausência ou disfunção de uma enzima inativadora permite que um fator quimiotático (C5a), liberado por lesões subclínicas em mucosas, permaneça por tempo suficiente no corpo para acionar neutrófilos. Estes, por sua vez, liberam vários produtos que amplificam a resposta inflamatória. As manifestações clínicas

incluem febre recorrente (1 a 3 dias, entre 38ºC e 40ºC), dor abdominal localizada ou difusa, mudanças de hábitos intestinais, artralgia, artrite e dor torácica.

Defeito da Mevalonato Quinase (Mevalonate Kinase Deficiency - MKD)

Também uma síndrome clínica, relacionada à mutação do gene MVK. A mevalonato quinase é responsável por catalisar a reação do ácido mevalônico em ácido 5-fosfomevalônico. Sua deficiência compromete essa reação, levando ao acúmulo do substrato. As manifestações clínicas variam conforme a mutação, indo das mais brandas às mais graves, como surdez e alterações do sistema nervoso central. Comumente, observam-se linfadenopatia dolorosa, dor abdominal associada a vômitos e/ou diarreia, cefaleia e lesões cutâneas difusas. Pode haver aumento dos níveis séricos de IgA e IgD, e aumento da excreção de ácido mevalônico.

Defeitos do Proteassoma (Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes - PRAAS)

Síndromes que envolvem a função prejudicada do proteassoma e o acúmulo de proteínas ubiquitinadas, o que ocasiona uma resposta proteica não dobrada. Isso ativa vias de sinalização que levam à indução da resposta inflamatória do interferon tipo I. As manifestações clínicas, apesar da grande variedade, se relacionam a dermatoses neutrofílicas, com lesões em placas associadas a lesões purpúricas, eritema palpebral, lipodistrofia em face e articulações.

Deficiências do Sistema Complemento

O sistema complemento é um componente crucial da imunidade inata, formado por proteínas do plasma presentes no sangue e fluidos corporais. Ele atua em processos fisiológicos inflamatórios, remoção de células apoptóticas e complexos imunes circulantes. Por ser responsável pela primeira linha de defesa contra micro-organismos, a deficiência de uma destas proteínas pode ocasionar graves e raras infecções.

Fatores como a não rotina da dosagem de complemento em pessoas saudáveis e a ausência de sintomas clínicos evidentes em portadores heterozigotos de deficiências, dificultam a determinação precisa da incidência.

No entanto, estudos mostram que a associação entre o complemento e as doenças é marcada pela suscetibilidade a infecções, consequências de anormalidades na regulação do complemento e doenças inflamatórias.

As deficiências do sistema complemento podem ser hereditárias (com padrão autossômico recessivo, identificáveis pelo histórico familiar) ou adquiridas (por diminuição da produção, aumento do gasto ou autoanticorpos). Dentre algumas doenças associadas estão:

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

No LES, imunocomplexos (formados por autoanticorpos e autoantígenos) se alojam na parede de pequenos e médios vasos. A subsequente ativação do sistema complemento leva à ativação de mediadores da inflamação e a um processo de vasculite leucocitoclástica, causando necrose das paredes vasculares e dos tecidos nutridos por eles. Por se tratar de uma doença sistêmica, as manifestações clínicas são variadas, incluindo artrite, febre, problemas de pele (vermelhidão em "asa de borboleta", fotossensibilidade, queda de cabelo), fenômeno de Raynaud, úlceras na boca e nariz, cansaço, perda de peso, problemas renais, pulmonares e cardíacos, aumento de gânglios e depressão.

Síndrome Urêmica Hemolítica Atípica (SUHa)

Após infecção por bactérias (como *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga), uma toxina causa lesão na vascularização renal, estimulando a liberação de substâncias vasoativas e agregados plaquetários, formando edema e microtrombos. Isso aniquila os eritrócitos (que não conseguem atravessar os glomérulos renais) e desencadeia a síndrome. A sintomatologia depende dos órgãos acometidos, mas as manifestações clínicas mais comuns são anemia por hemólise (causando palidez intensa), plaquetopenia e acometimento renal (edema, oligoanúria, proteinúria, hematúria e insuficiência renal aguda).

Artrite Reumatoide (AR)

A ação de células T e B autorreativas leva à sinovite, infiltração celular e a um processo desordenado de destruição e remodelação óssea. A membrana sinovial, rica em citocinas pró-inflamatórias e proteases, juntamente com osteoclastos e

condrócitos, é responsável pela destruição articular. As manifestações clínicas concentram-se em dores articulares. O diagnóstico é confirmado com base nos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR).

Angioedema Hereditário (AHE)

Devido a uma deficiência do C1-INH (inibidor de C1-esterase), responsável por inibir as esterases C1r e C1s, a ativação do sistema complemento torna-se exacerbada. Isso leva a um aumento na produção de bradicinina, um dos principais mediadores do angioedema. A sintomatologia do AHE é semelhante à dos angioedemas mediados por bradicinina, com edemas recorrentes e súbitos na região dos lábios e/ou língua, dorso das mãos e dos pés, órgãos genitais e, em casos graves, vias aéreas e trato gastrointestinal.

Infecção por *Neisseria meningitidis* (NM)

Indivíduos com deficiência nos complementos tardios (C3 a C9) possuem maiores e expressivas chances de desenvolver doenças meningocócicas invasivas, pois esses componentes são cruciais no combate à *Neisseria*. Eles atuam na opsonização para fagocitose (atividade do C3b), inflamação para recrutamento de fagócitos (atividade do C3a e C5a) e bacteriólise através do complexo de ataque à membrana. As principais doenças são sepse e meningite. A sepse, com sintomas inespecíficos e evolução rápida, é a mais grave e pode levar a coagulopatia intravascular disseminada, hipovolemia, choque, perda de consciência e falência de múltiplos órgãos.

Quadro 02 – Associação dos principais Erros Inatos da Imunidade (EII) com suas características.

Classificação	Doença	Características associadas
Defeitos de anticorpos	Deficiência seletiva de IgA	Infecções pulmonares, doenças autoimunes, distúrbios gastrointestinais
Defeitos de anticorpos	Agamaglobulinemia congênita	Infecções respiratórias, complicações gastrointestinais, infecções por Enterovírus, autoimunidade e neoplasias.

Classificação	Doença	Características associadas
Defeitos de anticorpos	Imunodeficiência comum variável	Quadros recorrentes de infecção do trato respiratório, doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal, tumores e doenças autoimunes e alérgicas
Defeitos de anticorpos	Deficiência de anticorpos específicos antipolissacarídeos	Maior suscetibilidade a infecções por bactérias encapsuladas, como Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae
Defeitos imunológicos combinado celular e humoral	Imunodeficiência combinada	Produção de anticorpos e número de linfócitos prejudicados
Defeitos congênitos do número ou função dos fagócitos	Defeitos congênitos do número ou função dos fagócitos	Maior suscetibilidade para infecções, maior suscetibilidade para a formação de abscessos bacterianos e fúngicos na pele, pulmão e linfonodo, dificuldade na cicatrização de feridas
Doenças de desregulação imunológica	Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)	Células imunes não sofrem tanto apoptose quanto proliferação
Doenças de desregulação imunológica	Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica (APECED)	Ataques celulares, mediados ou não mediados por anticorpos, os quais levam a destruição de órgãos alvo
Doenças de desregulação imunológica	Síndrome de Chediak-Higashi	Formas mais graves estão associadas ao aparecimento durante a infância, sendo elas o albinismo ocular ligado ao X, sinais oculocutâneos e os sintomas comum de outras síndromes hemofagocíticas
Grupo de doenças com desregulação da imunidade inata ou autoinflamatórias	Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)	Febre de um a três dias, entre 38ºC e 40ºC, dor abdominal localizada ou difusa, mudanças de hábitos intestinais, artralgia, artrite e dor torácica
Grupo de doenças com desregulação da imunidade inata ou autoinflamatórias	Defeito da Mevalonato Quinase	Mais comuns: linfadenopatia dolorosa, dor abdominal associada à vômitos e/ou diarréia, cefaléia e lesões cutâneas difusas; Mais graves: surdez e alterações do sistema nervoso central;
Grupo de doenças com desregulação da imunidade inata ou autoinflamatórias	Defeitos do proteassoma	Dermatoses neutrofílicas, com lesões em placas associadas a lesões purpúricas, eritema palpebral, lipodistrofia em face e também articulações

Classificação	Doença	Características associadas
Doenças associadas as deficiências do sistema complemento	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	Imunocomplexos depositados em vasos com ativação do sistema complemento
Doenças associadas as deficiências do sistema complemento	Síndrome urêmica hemolítica atípica (SUHa)	Lesão na vascularização renal, anemia por hemólise, plaquetopenia, oligoanúria, hematúria, insuficiência renal aguda
Doenças associadas as deficiências do sistema complemento	Artrite reumatoide (AR)	Sinovite, infiltração celular e um processo desordenado de destruição e remodelação óssea
Doenças associadas as deficiências do sistema complemento	Angioedema hereditário (AHE)	Pacientes com deficiência do C1-INH
Doenças associadas as deficiências do sistema complemento	Infecção por Neisseria meningitidis (NM)	Pacientes com deficiência nos complementos tardios (C3 à C9)

Fonte: Autores, 2023.

DESMISTIFICANDO CRENÇAS POPULARES E REFORÇANDO A CIÊNCIA

Infecções de Repetição em Crianças: É Sempre Imunodeficiência?

É uma dúvida comum entre pais e até profissionais. O sistema imunológico da criança está em constante desenvolvimento até os 4 anos de idade. O convívio em ambientes coletivos, como creches, as expõe a uma grande quantidade de vírus, sendo normal que apresentem infecções leves (tosse, coriza, espirros, febre). Para crianças que frequentam creche, **até 12 resfriados por ano é considerado normal**, geralmente sem sinais de gravidade ou necessidade de antibióticos. A maioria das crianças com infecções de repetição é imunologicamente normal; uma pequena proporção tem alergia respiratória/atopia, e apenas uma fração mínima tem imunodeficiência real. Na dúvida, sempre se recomenda a avaliação individualizada.

O Exame de Vitaminas no Sangue Diagnostica Imunodeficiência?

Não. A dosagem de vitaminas no sangue (como vitamina D, que é frequentemente mencionada) **não é suficiente** para avaliar o funcionamento do

sistema de defesa ou diagnosticar uma imunodeficiência. Existem exames mais específicos e complexos para este fim. A avaliação pelo médico especialista é essencial para o reconhecimento e tratamento correto do problema.

Existe Remédio para "Melhorar a Imunidade"?

Esta é uma dúvida frequente. Não existe um "remédio" genérico que "melhore" a imunidade de forma inespecífica. Para casos diagnosticados de erros inatos da imunidade, o tratamento é feito com medicamentos especializados, como a reposição de imunoglobulinas (anticorpos) quando um defeito específico é encontrado. Há muitos tratamentos não comprovados oferecidos para "melhorar a imunidade" que carecem de evidência científica que comprove sua eficácia. O diagnóstico preciso por um médico especialista é fundamental.

ALIMENTOS E IMUNIDADE

Uma alimentação saudável, rica em alimentos naturais, frutas e vegetais, contribui com nutrientes essenciais para a saúde geral e, consequentemente, para uma melhor competência do sistema imunológico. Da mesma forma, uma dieta inadequada, baseada em alimentos ultraprocessados, interfere na saúde e na resposta do organismo às doenças. No entanto, não há "alimentos mágicos" que isoladamente "aumentem" a imunidade de forma significativa para prevenir doenças específicas como gripes ou resfriados. Alho, cebola, mel e gengibre, por exemplo, possuem qualidades nutricionais, mas não têm o poder de prevenir gripes e resfriados por si só.

MITOS SOBRE HIGIENE E HÁBITOS

- **Sabonetes antibacterianos**: Não possuem vantagem cientificamente comprovada em comparação com sabonetes comuns para o uso diário na proteção da imunidade. Seu uso é reservado para casos específicos sob orientação médica. Manter o hábito de lavar as mãos com sabonete comum é o mais saudável e benéfico.
- **Sorvetes e gelados**: Não há comprovação científica de que interfiram negativamente na imunidade.

- **Andar descalço**: Embora a "hipótese da higiene" e a do "microbioma" sugiram que a exposição a microrganismos ambientais possa fortalecer o sistema imunológico, não há evidências científicas sólidas de que andar descalço, como estratégia única, melhore diretamente a imunidade. Um estilo de vida saudável completo (contato com a natureza, alimentação natural, exercício, controle do estresse, sono adequado) sim, beneficia o sistema imunológico.
- **"Shots de imunidade"**: Misturas de nutrientes e vitaminas que, embora possam ser parte de uma alimentação saudável, não têm o poder de modificar a imunidade como um todo ou prevenir doenças específicas, sem evidência científica robusta.

VITAMINA C E GRIPE

A vitamina C desempenha um papel importante no funcionamento normal do sistema imunológico. Sabe-se que a deficiência severa de vitamina C, por baixa ingestão, pode aumentar a suscetibilidade a infecções. Contudo, **não há comprovação científica** de que a suplementação de altas doses de vitamina C seja benéfica para a função imunológica de indivíduos saudáveis, nem que previna resfriados comuns ou infecções virais na maioria das pessoas. O consumo adequado de vitamina C deve ser estimulado através de uma alimentação natural, rica em frutas (principalmente cítricas) e hortaliças.

LEITE MATERNO E IMUNIDADE

O leite humano é a fonte de nutrição ideal, contendo não apenas macronutrientes, mas também células do sistema imunológico e imunoglobulinas (anticorpos), principalmente a IgA. A IgA no leite materno protege as mucosas (vias respiratórias e digestivas), formando uma barreira contra infecções e sendo crucial para o recém-nascido, que ainda não produz IgA. A amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida, e continuada mesmo após a introdução alimentar, pode prevenir alergias (especialmente alimentares) e proteger a criança, inclusive aquelas com pais alérgicos. O leite de mães de prematuros é ainda mais concentrado em anticorpos.

FEBRE E ANTIBIÓTICOS

Não, nem toda febre significa infecção bacteriana que precisa de antibiótico. A maioria das infecções que apresentamos são virais e não respondem a antibióticos. Além disso, existem condições inflamatórias não infecciosas que podem causar febre, como doenças autoinflamatórias. O uso indiscriminado de antibióticos pode levar à resistência bacteriana e a efeitos colaterais desnecessários.

IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS PODEM INICIAR NA VIDA ADULTA?

Sim, essa é uma mensagem crucial para médicos generalistas e de outras especialidades. O início das manifestações de uma imunodeficiência primária ou erro inato da imunidade **pode ocorrer mais tarde, inclusive na idade adulta**. Isso se deve a diversos fatores genéticos e ambientais que podem influenciar a expressão da doença.

É importante diferenciar os EII de início no adulto das imunodeficiências secundárias (adquiridas), que podem ser causadas por infecções (como HIV), medicamentos que diminuem a imunidade (corticoides em altas doses e/ou por tempo prolongado, imunossupressores), alguns tipos de câncer ou seu tratamento, entre outras causas.

O diagnóstico pode ser tardio por falta de conhecimento ou porque os sintomas foram leves na infância e só se agravaram na idade adulta. Em algumas pessoas, os sintomas podem realmente se iniciar apenas na idade adulta, com manifestações de deficiência imunológica (infecções diversas, por vezes incomuns, recorrentes, persistentes e/ou graves) e/ou de desregulação imune (autoimunidade, autoinflamação, câncer, alergia grave), caracterizando um erro inato da imunidade de início no adulto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As considerações finais deste capítulo consolidam a vasta complexidade dos Erros Inatos da Imunidade (EII). A exploração de seus conceitos, classificação e principais doenças revela a diversidade de fenótipos clínicos, que incluem desde infecções recorrentes até autoimunidade, autoinflamação

e malignidades. O avanço do conhecimento, impulsionado por tecnologias genéticas e imunológicas, sublinha a indispensabilidade da vigilância clínica em todas as faixas etárias, visando ao diagnóstico precoce.

Compreender a amplitude dos EII, conforme detalhado neste capítulo, é fundamental para o manejo clínico. Assim, os próximos capítulos aprofundarão as estratégias e abordagens essenciais para o **diagnóstico** e o **tratamento** dessas desafiadoras condições.

REFERÊNCIAS

Aranda CS, Guimarães RR, de Gouveia-Pereira Pimentel M. Imunodeficiências combinadas. Jornal de Pediatria. março de 2021;97:S39–48.

Augusti R, Melo JOF, Melo MLOF, Delgado OT, Cedro WL, Rivera YR, et al. Considerações sobre erros inatos da imunidade – um desafio diagnóstico na pediatria. ALERGIA E IMUNOLOGIA: ABORDAGENS CLÍNICAS E PREVENÇÕES. julho de 2021 ;1(1):55–77.

Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. N Engl J Med. 20 de novembro de 1997;337(21):1548–9.

Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.

Castro BC, Santovenia JMB, Sánchez MAP, Duharte AB, Rodríguez RJR. Síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi: un nuevo epónimo para el síndrome de Chediak-Higashi. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 30 de julho de 2019;35(2).

De Martino L, Capalbo D, Improda N, D'Elia F, Di Mase R, D'Assante R, et al. Apeced: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. Front Immunol. 23 de outubro de 2013;4:331.

De Toni F, Souza EM de, Klassen G, Rigo LU, Steffens MB, Cruz CR da, et al. Detecção de Escherichia coli Shiga Toxigênica (Stec) através da amplificação dos genes Stx. Rev bras anal clin. 2004;73–7.

Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. Frontiers in Pediatrics. 2019;7.

Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M, Krüger E. Contribution of the unfolded protein response (Upr) to the pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes(Praas). Front Immunol. 2019;10:2756.

Errante PR, Condino-Neto A. Imunodeficiência variável comum: revisão da literatura. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20081/01;31(1):10–8.

Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. Cell. 3 de maio de 1996;85(3):307–10.

Forte WCN, Konichi RYL, Sousa FM, Mosca T, Rego AM, Goudouris ES. Deficiência de anticorpos específicos antipolissacarídeos. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20194/01;3(2):111–22.

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.

Goeldner I, Skare TL, Reason IT de M, Utiyama SR da R. Artrite reumatoide: uma visão atual. J Bras Patol Med Lab. outubro de 2011;47:495–503.

Goudouris ES, Segundo GRS, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth. Jornal de Pediatria. 2019 Mar ;95:49–58.

Hahn BH: Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology Vol 2. Fifth Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997, p. 1089-103.

Herrmann JB, Muenstermann M, Strobel L, Schubert-Unkmeir A, Woodruff TM, Gray-Owen SD, et al. Complement C5a Receptor 1 Exacerbates the pathophysiology of N. meningitidis Sepsis and is a potential target for disease treatment. Am Soc Microbiol. 2018;9(1):1755-72.

Mandey SHL, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. Hum Mutat. agosto de 2006;27(8):796–802.

Mendonça LO, Azzolini RK, Assis JP de, Franco A, Kalil J, Castro FM, et al. Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20177/01;1(3):263–71.

Ortuno F, Fuster J, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. Med Clin (Barc). 2010;135(11):512-8.

Solé D. Primary immunodeficiencies: diagnostic challenge? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):1-2.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2020;40:65.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. outubro de 2022;42(7):1473–507.

Tiri A, Masetti R, Conti F, Tignanelli A, Turrini E, Bertolini P, et al. Inborn errors of immunity and cancer. Biology (Basel). 9 de abril de 2021;10(4):313.

Vaisbich MH. Hemolytic-uremic syndrome in childhood. J Bras Nefrol. 2014;36(2):208–20.

Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metab. fevereiro de 2012 ;56:54–66.

Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity—recent advances in research on the pathogenesis. Inflammation and Regeneration. 25 de março de 2021;41(1):9.

Zerbini CAF, Fidelix TS de A. Conversando sobre lupus: um livro para o paciente e sua família. Conversando sobre lupus: um livro para o paciente e sua família. 1989;68–68.

Ziccardi RJ. Spontaneous activation of the first component of human complement (C1) by an intramolecular autocatalytic mechanism. J Immunol 1982;128:2500-4.

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Erros Inatos da Imunidade ou Imunodeficiências Primárias. São Paulo: ASBAI; 2023.

CAPÍTULO
15

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: DIAGNÓSTICO

Arlon Gravatá Almeida Lima
David Venâncio Mariano
Ytala Rodrigues Medeiros
Vinicius Carvalho Almeida
Rodrigo Félix de Oliveira Lúcio
Marcos Reis Gonçalves

INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos da Imunidade (EII) são resultados de alterações genéticas que cursam com uma diversidade clínica de sintomas, que podem ser de carácter infeccioso e não infeccioso e a expressão genética dependerá da idade e do tecido celular. Por essa vasta gama de manifestações, o diagnóstico de EII pode ser adiado por anos, sem fechamento de diagnóstico após inúmeras consultas em diversos especialistas. Nesse sentido, o reconhecimento e o diagnóstico precoce podem prevenir futuras infecções e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A anamnese a ser feita no paciente com suspeita de EII deve primeiramente incluir as informações acerca dos episódios infecciosos, levando em conta frequência, gravidade, local, duração, etiologia provável, resposta a intervenção terapêutica e possíveis complicações, além de comorbidades associadas, calendário vacinal do paciente e reações a vacinas atenuadas. O exame físico detalhado e a coleta de informações acerca do histórico familiar do paciente são fundamentais para prosseguimento com a suspeita de um EII. Após a realização dos exames iniciais, com avaliação geral do paciente, e mantendo-se a suspeita de EII, é necessária a investigação imunológica avançada.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas que indicam quadros de EII são variáveis, como referido anteriormente, fato que influencia no prognóstico dos pacientes acometidos. Dessa forma, é indispensável o médico generalista identificar casos suspeitos e encaminhar ao especialista para que seja realizado o diagnóstico precoce e, assim, assistir os indivíduos adequadamente. Nesse aspecto, a disseminação sobre os sinais de alerta, tanto para a população no geral quanto para os profissionais de saúde, é fundamental no processo.

É importante levar em consideração que o diagnóstico não é feito em uma faixa etária específica, pode ocorrer em crianças ou em adultos, porém existem divergências de sintomas entre as fases. Quando manifestados durante a infância, os EII apresentam sintomas mais agressivos e de rápida progressão, enquanto na maioria dos adultos expressam características leves a moderadas. Além disso, o histórico familiar é um aliado importante durante a investigação.

Dentre as manifestações clínicas mais comuns, pode-se citar as infecções, as quais se apresentam de forma recorrente, prolongada e com gravidade variável. A depender do nível de comprometimento do sistema imunológico, podem ser ocasionadas diferentes apresentações, bem como infecções de múltiplos sítios anatômicos, o que dificulta o sucesso terapêutico com tratamentos convencionais. Deve-se suspeitar de quadros de infecções invasivas e associadas ao retardo do crescimento. A natureza dos quadros, a exemplo de situações em que estão envolvidos os mesmos microrganismos ou patógenos de baixa virulência, exerce papel importante no rastreio. Também é pertinente avaliar se há resposta satisfatória à antibioticoterapia em situações de suspeita.

Outrossim, os EII progridem frequentemente com alterações imunológicas, o que pode acarretar em doenças autoimunes, autoinflamatórias e alergias. Dessa maneira, quadros alérgicos associados a infecções assumem relevância para suspeita de EII, principalmente quando são de início precoce, alta gravidade, com histórico familiar de autoimunidade, comprometimento cognitivo e atraso no desenvolvimento. O quadro a seguir demonstra apresentações clínicas comumente associadas a EII.

Quadro 1 - Manifestações não infecciosas associadas aos Erros Inatos da Imunidade

Tipos de Manifestações	Apresentações clínicas das manifestações
Cutâneas	Dermatite atópica, processo de cicatrização demorado, telangiectasias, urticária e angioedema sem presença de urticária;
Pulmonares	Asma com complicações, bronquiectasias, bronquiolite obliterante e doença intersticial pulmonar;
Gastrintestinais	Diarreia crônica não infecciosa, enteropatia autoimune, doença inflamatória crônica intersticial, doença celíaca e hepatite autoimune;
Hematológicas	Hemorragias e citopenias autoimunes;
Reumatológicas	Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil;
Endocrinológicas	Tireoidopatias, diabetes mellitus tipo 1 e hipoparatireoidismo;
Neurológicas	Desenvolvimento neuropsicomotor em atraso, encefalite autoimune, encefalopatia de início precoce, meningite asséptica e acidente vascular encefálico;
Outras	Neoplasias, alergia alimentar, aplasia tímica, ausência de amigdalas ou gânglios, desnutrição, dismorfismos, malformações;

Fonte: Adaptado de Guedes LC, et al., 2022.

A identificação de sinais de alerta constitui um importante aliado para o rastreio de EII. Existem 10 sinais de alerta, os quais constam no quadro a seguir, elaborados pela Fundação Jeffrey Modell juntamente com a Cruz Vermelha Americana, com o fito de conscientização para os profissionais de saúde.

Quadro 2 - Sinais de alerta para rastreio de imunodeficiência primária em crianças

Sinais de alerta para imunodeficiência primária em crianças
Duas ou mais pneumonias durante o último ano;
Quatro ou mais otites durante o último ano;
Estomatites de repetição ou monilíase;
Abscessos de repetição ou ectima;
Um episódio de infecção sistêmica grave;
Infecções intetsinais de repetição ou diarreia crônica;
Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune;
Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria;
Clínica sugestiva de síndrome relacionada a imunodeficiência;
História familiar de imunodeficiência;

Fonte: Adaptado de Guedes LC, et al., 2022.

O próximo quadro contém os sinais de alerta de imunodeficiência primária em adultos.

Quadro 3 - Sinais de alerta para rastreio de imunodeficiência primária em adultos

Sinais de alerta para imunodeficiência primária em adultos
Duas ou mais otites durante um ano;
Duas ou mais sinusites, sem a presença de alergia, durante um ano;
Uma pneumonia por ano em mais de um ano;
Diarreia crônica com perda de peso;
Infecções virais de repetição;
Necessidade de antibiótico intravenoso para tratar infecções;
Abscessos profundos na pele ou em órgãos internos;
Monilíase persistente ou infecção fúngica invasiva;
Infecção por mycobacterium tuberculosis ou atípica;
História familiar de imunodeficiência;

Fonte: Adaptado de Guedes LC, et al., 2022.

Existem ainda sinais de alerta para menores de um ano, os quais são apresentados no quadro seguinte.

Quadro 4 - Sinais de alerta para rastreio de imunodeficiência primária em menores de 1 ano

Sinais de alerta para imunodeficiência primária em menores de 1 ano
Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves;
Reações adversas ao bacilo Calmette-Guérrin (BCG);
Doença autoimune e/ou inflamatória;
Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de foco infeccioso;
Lesões cutâneas extensas;
Diarreia persistente ou crônica;
Cardiopatia congênita;
Atraso na queda do coto umbilical;
História familiar de erro inato da imunidade ou de óbito precoce por infecção;
Linfocitopenia, ou outra citopenia ou leucocitose persistente sem infecção;
Hipocalcemia;
Ausência de imagem tímica ao raio-x de tórax;

Fonte: Adaptado de Guedes LC, et al., 2022.

Diversas imunodeficiências não apresentam sinais entre os apresentados, sendo necessárias outras direções para a realização do diagnóstico, como a identificação do retardo do desenvolvimento pondero-estatural. Portanto, caracteriza-se os principais grupos de EII para a investigação da gênese do quadro. As deficiências celulares apresentam-se mais precocemente, afetando o crescimento. Os patógenos mais frequentes são micobactérias, pseudomonas, enterovírus e cândida. Pode cursar com diarreia e candidíase persistente. As deficiências humorais são expressadas no intervalo entre 5 a 12 meses ou no final da infância e envolvem infecções do trato respiratório, infecções gastrointestinais, artrites e meningoencefalites. Tem como microrganismos mais envolvidos *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *campylobacter*, enterovírus e giardia. As deficiências de fagócitos cursam com celulite, abscessos, adenite, periodontite, osteomielite e podem ser diagnosticadas de maneira precoce. Os principais agentes associados são *S. aureus*, *pseudomonas*, *serratia*, *klebsiella*, *candida*, *nocardia* e *aspergillus*. Por fim, as deficiências do complemento podem ser manifestadas em qualquer idade, tendo relação com *N. meningitidis* e *E. coli*. Progridem com meningite, artrite, septicemia e infecções sinopulmonares.

EXAMES LABORATORIAIS

Inicialmente, a avaliação laboratorial é realizada através de hemograma, dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), contagem de subpopulações de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD19 E CD56/16), dosagens de CH50 (Via clássica do Sistema Complemento), de AP50 (via alternativa) e de frações C3 e C4, além de teste DHR (dihidrorodamina) e NBT (nitroblue tetrazolium) que avaliam o metabolismo oxidativo dos neutrófilos. Outros exames específicos podem ser solicitados conforme a suspeita clínica, como sorologia para HIV e testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (PPD e varidases).

O hemograma fornece as informações acerca da presença de citopenias (anemia, plaquetopenia, linfopenia, neutropenia, monocitopenia), se há o quadro de leucocitose extrema, eosinofilia ou até alterações singulares como a presença de microplaquetas ou granulações citoplasmáticas em granulócitos. A linfopenia é evidenciada quando a contagem diferencial de leucócitos é menor que 1500 linfócitos/μL em adultos e menor que 2500-3000 linfócitos/

µL em crianças. Na SCID (Imunodeficiência combinada Grave em inglês), comumente observa-se a presença de linfopenia absoluta com valores menores que 2500 linfócitos/mm de sangue, com diminuição de linfócitos T CD3+ e hipogamaglobulinemia grave (IgG menor que 150 mg/dL).

O aumento da velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C-reativa (PCR) indica processo inflamatório/infeccioso subjacente. Nesse caso, para melhor avaliar doenças metabólicas como causa de imunodeficiências secundárias, é importante a coleta de bioquímica completa. Hipoalbuminemia e hipoproteinemia estão associados a quadros de desnutrição ou perda proteica — a hipoproteinemia é característica de um EII de anticorpos e evidencia clinicamente gamopatias ou infecções crônicas.

A dosagem de imunoglobulinas séricas (IgA, IgM, IgG e IgE) é importante para a avaliação da imunidade mediada por anticorpos e de alguns quadros associados a defeitos combinados de células B e T. Essa análise deve ser comparada com valores de referência para a idade, além da contagem de linfócitos. A dosagem de CH50 e AP50 avaliam a ativação das vias do sistema complemento, sendo a deficiência do complemento estimadas em 3 a 5% dos EII, a deficiência dos componentes iniciais (C1, C4 e C2) está relacionada às doenças autoimunes de baixa idade, enquanto a dos componentes terminais (C5, C6, C7, C8 e C9) é associada a infecções por *Neisseria*, em especial a bactéria *N. meningitidis*.

O quadro 5 apresenta de forma resumida alguns exames que podem ser solicitados com relação a suspeita diagnóstica:

Quadro 5 – Exames solicitados de acordo com a suspeita diagnóstica

Grupo de imunodeficiência suspeita	Avaliação laboratorial das imunodeficiências
Deficiências humorais	Dosagem de imunoglobulinas ou eletroforese de proteínas e observar ausência ou diminuição de fração gama; Avaliação da resposta de anticorpos: anticorpos para vacinas proteicas e polissacarídeas após vacinação; Quantificação de linfócitos B;

Grupo de imunodeficiência suspeita	Avaliação laboratorial das imunodeficiências
Deficiências celulares ou combinadas	Imunofenotipagem de linfócitos e quantificação (Hemograma) Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (administração intradérmica dos antígenos PPD e candidina) Dosagem de Citocinas, quantificação da expressão de receptores celulares por citometria de fluxo
Defeito de fagócitos	Contagem e avaliação da morfologia de neutrófilos Testes DHR e NBT
Defeitos do complemento	Complemento hemolítico total (CH50) Via alternativa: Dosagem AP50 Dosagem C3 e C4 Dosagem individual de cada proteínas do sistema complemento

Fonte: Adaptado de Guedes LC, et al., 2022.

Teste do Pezinho

É um exame obrigatório e preventivo obrigatório incluído no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Para a realização é preciso coleta de sangue do calcanhar do recém-nascido em papel filtro, no período entre 48 horas de alimentação proteica até 30 dias do nascimento.

Para a identificação dos EII, é realizado um rastreamento para imunodeficiências primárias, através da quantificação de TRECs (T-cell Receptor Excision Circles) e KRECs (Kappa-deleting Recombination Excision Circles), subprodutos gerados pela formação dos receptores de antígenos das células T e B, respectivamente. Dessa forma, é possível realizar a triagem neonatal de linfopenias e agamaglobulinemias, como a Síndrome de DiGeorge, ataxia-telangiectasia e Síndrome de Down.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diante da extensa sintomatologia desse grupo de doenças, é imprescindível que o clínico exclua causas subjacentes para chegar a um diagnóstico mais preciso. As imunodeficiências secundárias (ou adquiridas) são mais comuns que as primárias e possuem um amplo espectro de causas a serem devidamente avaliadas. Nesse sentido, é importante considerar fatores externos como desnutrição, distúrbios metabólicos (como diabetes mellitus), uso de imunossupressores (como os glicocorticoides), infecções (principalmente

virais, como HIV, HTLV, citomegalovírus e Epstein-Barr, por cursarem com invasão celular do sistema imune) e câncer disseminado (como leucemias).

Comorbidades que predispõem a instalação de infecções também precisam ser investigadas. Dentre as mais relevantes estão as atopias (hipersensibilidade a alérgenos ambientais); doença do refluxo gastroesofágico; malformações e alterações anatômicas (a exemplo da hipertrofia de adenoide); doenças crônicas, como a fibrose cística (gera discinesia ciliar) ou perdedora de proteínas, como a síndrome nefrótica.

O exame físico deve ser completo e atento para reconhecer no paciente as principais alterações clínicas das doenças e comorbidades adquiridas. No entanto, nem sempre a clínica é exuberante e podem não existir alterações. Logo, é necessário recorrer aos exames laboratoriais como, por exemplo, a sorologia para HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico de EII é um desafio, tendo em vista a abrangente apresentação sintomática, o que culmina em identificações tardias de quadros. As manifestações mais precoces tendem a expressar sintomas mais agressivos e de progressão mais rápida. Sendo assim, o diagnóstico prematuro e o encaminhamento ao especialista configuram-se como mecanismos eficientes para um bom prognóstico.

Os sintomas preponderantes nos casos de EII são episódios de infecções, que ocorrem com frequência e são prolongados, podendo estar associados ao comprometimento imunológico e, assim, ocasionar doenças autoimunes e quadros alérgicos. As expressões não infecciosas associadas a EII incluem manifestações cutâneas, pulmonares, gastrointestinais, hematológicas, reumatológicas, endocrinológicas, neurológicas e outras. Dentre os grupos de deficiências, pode-se citar deficiências celulares, deficiências humorais, deficiências de fagócitos e deficiências do complemento. Os sinais de alerta são importantes para rastreio de casos e são úteis tanto para conscientizar a população quanto os profissionais de saúde.

A investigação laboratorial pode ser realizada de acordo com a suspeita clínica, de acordo com o grupo de imunodeficiência que se tem suspeita. O teste do pezinho é uma ferramenta imprescindível para a prevenção. É

importante solicitar hemograma, dosagem de imunoglobulinas, contagem de subpopulações de linfócitos, dosagens de CH50 e de frações de C3 e C4, além do teste DHR para avaliação inicial. Ademais, deve-se descartar fatores como desnutrição, distúrbios metabólicos, infecções virais e câncer disseminado.

REFERÊNCIAS

Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaium A, Al-Saud B, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol. junho de 2016;137(6):1780–7.

Barreto IC, Barreto BA, Cavalcante EG, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):49-58.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. novembro de 2015;136(5):1186-1205.e1-78.

Greil J, Rausch T, Giese T, Bandapalli OR, Daniel V, Bekeredjian-Ding I, et al. Whole-exome sequencing links caspase recruitment domain 11 (Card11) inactivation to severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. maio de 2013;131(5):1376-1383.e3.

Guedes LC, Curi MCLB. Quando pensar em erros inatos da imunidade: alertas para investigação e encaminhamento ao especialista. Protocolo Clínico. Uberaba: EBSERH; 2022.

Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1o de julho de 2016 ;138(1):303-305.e3.

Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. outubro de 2016;138(4):957–69.

Rodrigues LS, Vernizzi CC, Ikuno CM, Menezes CT, Silva CMJ da, Carvalho LR de, et al. Considerações sobre erros inatos da imunidade - um desafio diagnóstico na pediatria. 2021 Jul 1;1(3):55–77.

Sullivan KE. Neutropenia as a sign of immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. janeiro de 2019;143(1):96–100.

CAPÍTULO
16

ERROS INATOS DA IMUNIDADE: TRATAMENTO

Guilherme Rodrigues Barbosa
Nicole Buzo da Cunha
Ana Clara Frutuoso dos Santos
Marcos Reis Gonçalves

INTRODUÇÃO

Há mais de 400 erros inatos da imunidade, também chamados de distúrbios da imunodeficiência primária (PIDD). A gravidade varia consideravelmente de acordo com o tipo de EII e com a manifestação. Quando os sinais surgem já na infância o risco de vida é maior que quando se inicia apenas na idade adulta. Pacientes portadores desses distúrbios são mais suscetíveis a infecções recorrentes e crônicas, causadas por diversos patógenos, sendo que cada tipo específico de EII pode ser mais suscetível a um agente específico.

Dessa forma, o manejo do paciente depende de um bom diagnóstico. O primeiro passo para o tratamento é a identificação da causa base, juntamente com possíveis fatores de risco e a gravidade, a fim de reduzir a morbidade. Logo em seguida, é necessário realizar o tratamento da infecção, caso haja, o mais rápido possível. Além de medidas profiláticas, visando evitar infecções iniciais. Ademais, em alguns casos é recomendado considerar o tratamento curativo, por meio do transplante de medula.

CUIDADOS GERAIS – PROFILAXIA

Pacientes com EII são mais suscetíveis a desenvolver infecções comuns e sofrerem mais com elas. Assim, quando o médico suspeitar de um erro inato do metabolismo, medidas protetivas devem ser utilizadas, buscando proteger

o indivíduo de uma futura infecção, por intermédio de medidas de isolamento, aconselhamento, vacinação e medicação. Os parâmetros a serem implementados vão depender justamente da gravidade.

Em casos de suspeita ou confirmação da forma grave da EII, é primordial a implementação de medidas de isolamento, prevenindo que o paciente seja contaminado por infecções possivelmente fatais. Esse isolamento pode ser feito em ambiente domiciliar ou hospitalar, cabendo ao médico levantar os riscos e benefícios. Dessa forma, é importante levar em consideração os riscos de infecção hospitalar, a situação socioeconômica e a facilidade ao acesso hospitalar em caso do aparecimento de alguns sintomas. Pacientes com imunodeficiência combinada grave (SCID) podem ser tratados em meio domiciliar enquanto aguardam o transplante de medula, mas uma série de cuidados devem ser tomados.

Com isso, em um cenário onde o paciente permaneça em casa, o médico precisa aconselhar os cuidadores e familiares sobre como manter a segurança do local, como a lavagem adequada das mãos antes de entrar em contato com o paciente. O grau de cuidado vai depender justamente da gravidade do EII. Em casos de uma deficiência moderada, os cuidadores devem trocar de roupa sempre que entrarem em contato com o meio externo antes de interagirem com o paciente. Além disso, a quantidade de visitantes ou pessoas que estão em contato com o paciente deve ser limitada, focando o mínimo possível e sempre atentar para a atualização do cartão de vacinação.

Ademais, é importante que as clínicas e hospitais evitem que o paciente fique sentado nas salas de espera, devendo ser dirigido assim que chega para uma sala separada ou consultório, sendo o ambiente higienizado desde o último paciente. Por fim, caso o paciente tenha que ficar em isolamento no hospital, ele deve ser colocado em uma sala de pressão positiva com filtração de partículas de ar de alta eficiência (HEPA) e todos os funcionários ao entrar precisam estar paramentados com luvas, jaleco e máscara, após a lavagem correta das mãos. Além disso, a quantidade de pessoas que entram na sala deve ser limitada.

Outro cuidado importante é a prevenção contra pneumonia por Pneumocystis jirovecii (PCP), doença que afeta imunocomprometidos e está associada a significativa morbidade e mortalidade. Apesar de se tratar de um

fungo, ele é altamente suscetível a antibacterianos e antiparasitários, sendo a principal substância utilizada a trimetoprima/sulfametoxazol. Além disso, outros medicamentos que podem ser usados são dapsona, pentamidina, atovaquona, pirimetamina, sulfadoxina e clindamicina e em combinação com primaquina. Essas medidas também são administradas em pacientes com HIV.

REPOSIÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS

A reposição de imunoglobulinas (IgG) é a terapia padrão para o tratamento de pacientes com erros inatos da imunidade por deficiência de anticorpos primários (DAP), Agamaglobulinemia, Hipogamaglobulinemia e em Síndrome de Hiper-IgM. Na síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) a reposição de imunoglobulinas auxilia na redução de quadros infecciosos até a realização do transplante.

Sua infusão é prioritariamente intravenosa, mas pode ser administrada por via subcutânea. Para uma adequada proteção contra infecções é necessária uma concentração sérica de IgG de mais de 500 mg/dL após a terapia com IgG. Contudo, estudos demonstram que uma concentração acima deste nível, resultado de doses mais altas de IgG intravenosa (IgIV), mostraram melhores resultados clínicos. Há também a infusão subcutânea de IgG (SCIG), que demonstrou resultados semelhantes e uma melhora na qualidade de vida do paciente pela conveniência de suas infusões domésticas.

A dose de escolha é de 400 mg/kg 1 vez por mês, porém, estudos comprovam que dose acima desse valor, chegando a 600 mg/kg/mês mostrou-se mais eficaz; o tratamento começa com baixas taxas de infusão, até atingir os valores séricos de IgG ideais, em torno de 500mg/dL. Alguns pacientes necessitam de doses ainda mais elevadas, de até 800 mg/kg/mês em alguns que não respondem bem às doses convencionais, em particular aqueles com doença pulmonar crônica e/ou sinusite crônica.

A SCIG pode ser aplicada em casa e, geralmente, pelos próprios pacientes. A dose habitual é de 100 a 150 mg/kg, 1 vez por semana. A dose deve sempre ser ajustada e a necessidade de doses adicionais é determinada pela resposta clínica e contagem de plaquetas. Com a SCIG, as reações locais são um risco, mas parece ter menos efeitos adversos sistêmicos.

MEDICAMENTOS

Na última década, o avanço do conhecimento acerca das vias do sistema imunológico e dos erros nelas contidos, pôde auxiliar no desenvolvimento de medicações para o tratamento mais preciso dessas doenças.

Quadro 1 - Principais medicamentos utilizados no tratamento de EII.

Medicamento	Ação	Usar imunodeficiência
Abatacept	CTLA4-IgG (age de forma semelhante à molécula CTLA4)	Haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA
Adalimumabe/Etanercept/ Infliximabe	Alfa anti-TNF	Vasculopatia associada a STING com início na infância, síndrome CANDLE, síndrome POMP, síndrome PAPA, síndrome Blau
Anakinra/Canakinumb/ Rilonacept	Anti-IL-1	Febre periódica associada à criopirina, síndrome de hiperIgD, deficiência de antagonista do receptor de IL-1
Baricinitibe / Ruxolitinibe	Inibidores de JAK	Síndrome STAT3-GOF, STAT1-GOF, CANDLE
Leniolisibe	Inibidor seletivo delta de PI3K	Síndrome PI3K-delta ativada
Rituximabe	Anticorpo monoclonal anti-CD20	Citopenias autoimunes (comuns em ICV e ALPS), doença pulmonar intersticial granulocítica e linfocítica
Sirolimus	Inibidor de mTOR	NLCR4-GOF, síndrome POMP, haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA, síndrome PI3K-delta ativada
Tocilizumabe	Anti-IL-6	STAT3-GOF

Fonte: Adaptado de Segundo GRS, Condino-Neto A, 2021.

Além disso, podem ser utilizadas as imunoglobulinas específicas, retiradas do soro de doadores com altos níveis de anticorpos específicos, como a imunoglobulina por citomegalovírus (CytoGam), por varicela-zóster (VariZIG) e o anticorpo anti-vírus sincicial respiratório (Palivizumab). O citomegalovírus (CMV) é a principal complicação em pacientes que realizaram transplante de órgãos sólidos, como pulmão e rim. Dessa forma, o CytoGam era muito utilizado em pacientes imunossuprimidos pós transplante, mas atualmente foi substituído pelo ganciclovir, usado mais como adjuvante de drogas antivirais. Já

a varicela pode causar infecções graves em indivíduos imunocomprometidos, sendo também importante o uso da VariZIG, visto que pacientes que recebem regularmente essa imunoglobulina são protegidos e não precisam de profilaxia passiva adicional para exposição à varicela. Caso, um paciente com EII seja diagnosticado com varicela, é essencial que ele fique isolado por no mínimo 5 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas. Enquanto o vírus sincicial respiratório (RSV) é o principal causador de doença respiratória inferior na infância. Desse modo, em pacientes graves, com alto risco, utiliza o Palivizumab para sua prevenção.

Terapia Antimicrobiana Profilática

A maioria dos EII leva a alterações nas vias imunes, o que resulta em uma maior susceptibilidade a patógenos invasores e oportunistas, sendo, por vezes, um único micro-organismo ou um grupo específico. O tratamento, portanto, vai diferir quanto à gravidade e o erro da via imune de cada paciente.

Terapia Antibiótica

As infecções são bastante comuns nos EII e o tratamento delas difere dos demais, sendo bastante complexos e exigindo o uso de medicamentos de largo espectro e por um tempo mais prolongado. Por isso, a profilaxia antibiótica é bastante utilizada nos erros inatos, visando reduzir a frequência e a gravidade das infecções e, por vezes, pode ser associada a uma profilaxia antiviral e antifúngica.

A profilaxia antibiótica é muito utilizada na doença granulomatosa crônica (DGC) e na imunodeficiência combinada grave (SCID). Atualmente o uso de Azitromicina em pacientes com defeito de anticorpos [imunodeficiência comum variável (ICV) e agamaglobulinemia] mostrou efeito benéfico, reduzindo o número de exacerbações anuais, uso de antibióticos e hospitalizações. Além dos EII mencionados, a profilaxia antibiótica é frequentemente oferecida a pacientes com hipogamaglobulinemia leve, deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) ou deficiência de subclasses de IgG, que não estão recebendo imunoglobulina. Nesses casos, os medicamentos são utilizados de acordo com cada caso, sendo prescritos em determinadas épocas do ano (principalmente no inverno) ou de

uso contínuo. O monitoramento deve ser constante e preciso pelo médico que acompanha o caso.

Quadro 2 - Esquema de antibioticoprofilaxia atualmente mais utilizados nos EII de acordo com a intenção de prevenção (patógeno):

Patógeno	Medicamento	Dosagem
Pneumocystis jirovecii	Sulfametoxazol--Trimetoprima (tratamento de escolha)	Lactentes > 4 semanas e crianças: 5 mg/kg/dia (2 doses - 3x/semana), máximo de 160mg/dia. Adultos e adolescentes: 80-160 mg/dia ou 160 mg 3x/semana.
	Dapsona	Lactentes e crianças: 2 mg/kg/dia 1x/dia (máximo: 100 mg/dia); Adultos: 100 mg 1x/dia ou 50 mg 2x/dia)
	Pentamidina	Crianças <5 anos: 9 mg/kg (máximo: 300 mg/dose): nebulização a cada 4 semanas. Crianças > 5 anos, adolescentes e adultos: nebulização de 300 mg a cada 4 semanas
***Staphylococcus* spp, Gram-negativo spp**	Sulfametoxazol--Trimetoprima (tratamento de escolha)	Lactentes > 4 semanas e crianças: 5 mg/kg/dia (2 doses diárias): máximo de 160 mg/dia. Adultos e adolescentes: 160 mg/dia.
	Amoxicilina	Crianças: 10–20 mg/kg por dia, dose única ou dividida em 2x (máximo: 875 mg/dia). Adolescentes e adultos: 875 mg.
	Ciprofloxacina	Crianças: 10 mg/kg/dose 2x/dia (máximo: 500 mg). Adultos: 500 mg.
	Amoxicilina e clavulanato	Crianças: 20mg/kg por dia em dose única ou dividida em 2x (máximo: 875 mg/dia baseado em amoxicilina). Adolescentes e adultos: 875 mg (baseado em amoxicilina)
***Mycoplasma* spp, *Streptococcus* spp**	Azitromicina	Crianças: 5–10 mg/kg/dose oral 3x/semana (máximo: 250 mg). Adolescentes e adultos: dose oral de 250 mg 3x/semana

Patógeno	Medicamento	Dosagem
Micobactoriose atípica	Azitromicina	Crianças: 20mg/kg/dose oral 1x/semana (dose máxima de 1200 mg/semana; pode ser administrado até 600 mg 2x/sem causar náusea em altas doses). Adolescentes e adultos: 1200 mg 1x/semana (ou 600 2x/semana em caso de náusea)
Aspergillus spp	Itraconazol	Crianças: 5 mg/kg/dia por via oral (dose máxima de 200mg). Adolescentes e adultos: 200 mg por via oral por dia.
Candida spp	Fluconazol	Crianças: 6mg/kg/dia por via oral (máximo 400 mg). Adolescentes e adultos: 400 mg/dia por via oral
HSV/VZV	Aciclovir	Crianças < 40 kg: dose oral de 600 mg 4x/dia. Crianças > 40 kg: dose oral de 800 mg 4x/dia. Adultos: dose oral de 800 mg 2x/dia
CMV	Valganciclovir	Crianças de 1 mês a 16 anos: dose oral (mg) = 7 × área de superfície corporal × depuração de creatinina. Adolescentes ≥ 17 anos e adultos com função renal normal: dose oral de 900 mg 1x/dia.

Fonte: Adaptado de Segundo GRS, Condino-Neto A, 2021.

Em relação à profilaxia antiviral, em épocas de influenza, deve-se considerar a vacinação dos pacientes imunodeficientes de alto risco e pessoas próximas. Ademais, pacientes com recorrência de herpes simples em casos de imunodeficiência específicas, como defeitos em células natural killers ou na sinalização de receptor 3 semelhante a toll, também são indicados para a profilaxia antiviral. Além desses, há indicação para pacientes com imunodeficiências combinadas e história de varicela ou citomegalovírus.

Outrossim, nos casos de distúrbios com alta suscetibilidade a infecções fúngicas recorrentes, como defeitos na interleucina 12/23/Th17 ou no

distúrbio de poliendocrinopatia autoimune do tipo I, com a presença de autoanticorpos antitocina, é necessário a profilaxia antifúngica, direcionada às espécies de Cândida.

Além disso, a vacinação é outro método de prevenção primordial, sendo necessária a discussão entre o médico e os familiares/cuidadores em relação aos seus riscos e benefícios. Pessoas com imunodeficiência moderada ou grave não podem tomar as chamadas vacinas vivas, onde o antígeno encontra-se apenas atenuado. No entanto, recomenda-se que familiares e pessoas próximas saudáveis tomem esse tipo de vacina, visto que os pacientes reagem bem à imunização de rebanho, para fornecer proteção secundária.

Ademais, como as pessoas com EII possuem uma maior suscetibilidade a desenvolver infecções e efeitos adversos às vacinas, em viagens devem ter cuidados redobrados. Dependendo do local a ser visitado, o paciente deverá usar apenas água mineral para consumo e lavar alimentos, evitar produtos frescos e comer alimentos mal cozidos. Também pode ser considerável a profilaxia medicamentosa e todo paciente com EII deve ter um tratamento de emergência.

Outro ponto importante é o cuidado com os componentes sanguíneos, visto que pacientes com imunodeficiência de célula T não podem receber sangue ou produtos que contenham linfócitos viáveis, devido ao risco de "doença enxerto contra hospedeiro fatal associada à transfusão". Isso ocorre em pacientes com imunodeficiência combinada grave ou outras doenças que afetam a função das células T, como a síndrome de Wiskott-Aldrich e a síndrome de diGeorge. Além disso, recomenda-se a redução de leucócitos, a fim de minimizar as chances da transmissão do citomegalovírus.

CUIDADOS COM AS INFECÇÕES

Indivíduos com erros inatos da imunidade são mais vulneráveis a desenvolver alguma infecção ou complicação. Dessa forma, é primordial o acompanhamento de perto do paciente, realizando o tratamento o mais rápido possível. Ademais, a abordagem é complexa visto que a disfunção imunológica pode se manifestar de diferentes maneiras, podendo ser suscetíveis a patógenos específicos.

As doenças infecciosas são as mais comumente encontradas nos EII, ocorrendo mesmo quando todas as medidas de proteção e cuidado são efetivadas. Assim, quando identificada infecção bacteriana, é fundamental que seja investigada sua etiologia, por meio de cultura, e que inicie a antibioticoterapia imediatamente. Como esses pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com antibiótico em comparação com adultos saudáveis, o tempo de terapia é mais prolongado, minimizando as chances de recidivas. Quanto à duração, não existe um padrão estabelecido, variando em cada situação, porém normalmente os imunologistas prescrevem períodos duas a três vezes maiores que o padrão, analisando cuidadosamente a resposta nas primeiras semanas.

Para direcionar o tratamento, a epidemiologia pode ser uma grande aliada do profissional da saúde, visto que, como já citado anteriormente, alguns EII específicos são mais vulneráveis a determinados tipos de infecções ou patógenos e em faixas etárias e locais característicos. É importante que o médico saiba identificar e realizar adequadamente o tratamento, para que haja melhores resultados clínicos.

Quadro 3 - Tipos de infecção.

Tipo de infecção	Definição e epidemiologia	Exemplos
Infecção bacteriana	-Defeitos celulares, no complemento e em anticorpos -Risco elevado em algumas épocas do ano, principalmente no inverno	-Deficiência tardia do complemento – *Neisseria* -Doença granulomatosa crônica - *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* e *Nocardia*
Infecção fúngica	-Comum em crianças -Doença granulomatosa crônica, Síndrome da hiperimunoglobulina M ligada ao X, Candidíase mucocutânea crônica, Deficiência de CARD9, pacientes com autoanticorpo do fator de necrose tumoral (TNF)	-Doença granulomatosa crônica – *Aspergillus* -Síndrome da hiperimunoglobulina M ligada ao X - *Pneumocystis jirovecii* e *Cryptococcus*

Tipo de infecção	Definição e epidemiologia	Exemplos
Infecções micobacterianas	-Suscetibilidade mendeliana a doença micobacteriana (MSDS): defeitos do eixo do interferon gama interleucina-12 e deficiência do modificador essencial do fator nuclear kappa-B (NEMO)	-Defeitos do eixo do interferon gama interleucina-12 - Bacilo de Calmette-Guérin, *Salmonella spp*, *Candida spp* -NEMO - *M. avium*
Infecção Gastrointestinal Crônica	-Imunodeficiência comum variável (CVID) e deficiências de anticorpos	-Enterovírus, Giardia, *C. jejuni* e salmonela.
Infecção Viral	-Imunodeficiência comum variável (CVID), crianças com defeito nas células, células natural killers e sinalização de patógenos inatos.	-Herpesvírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus varicella-zoster, adenovírus e papilomavírus humano (HPV) -Vírus herpes simplex 1 e 2

Fonte: Autores, 2023.

Recomenda-se a investigação etiológica na suspeita de qualquer infecção, podendo realizar o teste de cultura e testes moleculares, como PCR e sequenciamento de última geração (NSG), para a determinação da terapia a ser utilizada.

DOENÇAS PULMONARES

Já as doenças pulmonares são as principais causas de mortalidade e morbidade em indivíduos com EII. As manifestações pulmonares também podem ser através das bronquiectasias, formação de granuloma, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante e adenopatia mediastinal. Dessa forma, a investigação precoce e o monitoramento da progressão são essenciais. Essa triagem pode ser feita por meio de testes da função pulmonar e exames de imagem, como radiografia e tomografia. Nesses casos, o tratamento é direcionado a etiologia, podendo utilizar glicocorticoides inalatórios, fisioterapia e "imunossupressão em contexto de doença inflamatória".

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

As doenças gastrointestinais também são encontradas com frequência em pacientes com EII, manifestando-se como infecção, inflamação, má-absorção, formação de granuloma e distúrbios linfoproliferativos. Nesse contexto, o tratamento é baseado no tipo de erro inato da imunidade e no distúrbio gastrointestinal subjacente, por meio de antibioticoterapia prolongada ou, em casos mais graves, intervenção cirúrgica.

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA E MALIGNA

Os pacientes com EII também possuem um risco aumentado no desenvolvimento de doenças malignas, devido a fatores, como: desregulação imunológica; predisposição genética e eliminação viral prejudicada.

Defeitos no reparo do DNA estão associados a altas taxas de malignidade, como acontece na ataxia-telangiectasia, Síndrome de Bloom e deficiência de Artemis. Já na imunodeficiência combinada a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou HPV pode levar a doenças malignas, que, devido ao prejuízo da função do linfócito T citotóxico pode permitir o desenvolvimento da doença linfoproliferativa por EBV (EBV-LPD). Por isso, a triagem para EBV e HPV é recomendada em formas de EII com resposta antiviral prejudicada.

Em doenças com sensibilidade à radiação, recomenda-se evitar a exposição a radiações, devendo-se utilizar de outras modalidades de imagem.

Em casos de câncer, se possível, a terapia deve ser modificada, bem como nos casos de transplantes devido ao risco aumentado de toxicidade em pacientes com EII.

TRANSTORNOS DE HIPERSENSIBILIDADE

Diversas categorias de imunodeficiências carregam uma sensibilidade a alimentos, medicamentos ou alérgenos ambientais, por exemplo o eczema grave é uma manifestação frequente nas síndromes de Job, de Wiskott-Aldrich, de IPEX e na síndrome de Omenn.

Essa hipersensibilidade pode complicar nos pacientes que necessitem de medicamentos em terapias de longo prazo, como antibióticos crônicos. Podem

ocorrer mecanismos não mediados por IgE por alimentos ou exposição exógena, devendo atentar-se para essas peculiaridades, com uma monitorização frequente de pacientes que necessitem de tratamentos a longo prazo, antibioticoterapia massiva e cuidados com certos tipos de alimentos e ambientes.

AUTOIMUNIDADE

Pacientes com defeitos na imunidade inata, humoral e celular possuem um risco elevado de doença autoimune. Ela, por sua vez, pode impactar diversos órgãos e pode incluir hepatite, endocrinopatias, vitiligo, lúpus eritematoso sistêmico (LES), hipogonadismo, dentre outras.

O manejo é bastante semelhante ao já utilizado por outros pacientes acometidos por essa autoimunidade, porém em alguns casos a terapia pode ser alterada baseada no risco de infecções desses pacientes com EII. O diagnóstico genético pode auxiliar nessa terapia.

ENDOCRINOPATIAS

Além disso, pacientes com EII podem apresentar desregulações metabólicas/endócrinas, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite, deficiências no hormônio do crescimento (GH) e na adrenal. Ademais, as próprias infecções e outros desequilíbrios metabólicos podem levar a eventos emergentes e descompensação abrupta. Dessa forma, o manejo desses pacientes deve ser de forma agressiva, personalizada e multidisciplinar, focando no controle da infecção, no suporte metabólico e na modulação imunológica.

Em caso de paciente que apresenta um distúrbio autoimune de início recente, o médico deve suspeitar de EII, principalmente quando foge dos dados epidemiológicos, como a idade de início atípica, gravidade ou ter múltiplas manifestações autoimunes. Outrossim, quando o diagnóstico para EII já esteja confirmado, o paciente precisa estar ciente das sequelas imunológicas relacionadas a essa deficiência, sendo recomendado o rastreamento regular.

RECONSTITUIÇÃO IMUNE

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

A maioria dos EII ocorre devido a defeitos genéticos ligados às células sanguíneas, portanto a substituição delas por células saudáveis de doadores é o tratamento mais indicado. A decisão para o transplante parte após uma série de avaliações segundo os riscos e benefícios do TCTH e deve ser individualizado para cada paciente. O TCTH é essencial para os pacientes com SCID, pois se trata de uma emergência médica, já em outras Imunodeficiências Combinadas (Deficiência do CD40L, Defeitos do MHC, Deficiência de PNP) e na Síndrome de Wiskott-Aldrich o transplante é indicado mediante a gravidade e as manifestações da doença, bem como a presença de um doador apropriado. É indicado para a maioria dos pacientes com Defeitos de fagócitos (DGC, Deficiência de adesão leucocitária e Neutropenia congênita grave) e nas Doenças de desregulação imunológica se houver risco de morte. Nos pacientes com Defeitos de anticorpos o transplante de medula óssea somente é indicado quando a terapia de reposição de IgG não logra êxito e que ainda possuem sintomas graves. Por fim, nas Doenças autoinflamatórias e nas deficiências do complemento, geralmente o transplante não é indicado.

Reposição enzimática e terapia metabólica

A terapia de reposição enzimática (TRE) é uma terapia que consiste na reposição periódica, geralmente intravenosa, de uma enzima deficiente no organismo do paciente. A quantidade escassa de uma certa enzima faz com que haja o acúmulo de substâncias nocivas, gerando danos à saúde do indivíduo. A terapia de reposição enzimática é usada como tratamento para a mucopolissacaridoses, doença de Gaucher, doença de Fabry, Glicogenose tipo II, fibrose cística dentre outras. É um método bastante novo e ainda em estágios iniciais de estudos, além de ser bastante caro e longe da realidade da maioria das famílias.

Transplante tímico

Foi realizado com sucesso em bebês com Síndrome de DiGeorge completa e deficiência de caixa Forkhead N1 (FOXN1) o transplante de tecido tímico cultivado, o que mostrou reconstituição de linfócitos T em 5 a 6 meses sendo capazes de eliminar infecções pré-existentes e aquelas adquiridas posteriormente, mas que mostraram complicações autoimunes nos transplantados.

Terapias genéticas

A terapia gênica consiste na mudança genética de células-tronco hematopoiéticas autólogas do indivíduo em laboratório, com um vetor contendo o produto gênico corrigido, que será inserido novamente no indivíduo. Essa técnica se mostrou eficaz em alguns casos de SCID por deficiência de ADA, SCID ligada ao X, SWA e DGC, porém ainda está em fase de estudos. No entanto, possui uma vantagem em relação ao TCTH, pois não necessita de um doador compatível, o que reduz bastante o tempo de busca e de reações adversas.

MANUTENÇÃO DA SAÚDE

Outras atenções devem ser tomadas para a manutenção da saúde do paciente com EII, sendo então importante que haja os cuidados dentários, audiológicos, oftalmológicos e triagem para complicação de infecções, distúrbios inflamatórios e medicamentos.

Os granulócitos têm papel essencial para a saúde bucal, ou seja, defeitos nos neutrófilos ou nas células TCD4 Th17, trazem riscos dentários, como cárie, periodontite e perda dentária. Dessa forma, é necessário acompanhamento odontológico pelo menos duas vezes ao ano e uma higienização adequada, com escovação no mínimo duas vezes ao dia, uso do fio dental no mínimo uma vez por dia, pasta com flúor e escova de dente elétrica. Além de evitar bebidas açucaradas e radiografias dentais, devido à radiossensibilidade de algumas formas de EII.

Pacientes com erros inatos da imunidade possuem alto risco de perda auditiva, devido a isso é indispensável que passem por uma triagem audiológica e,

dependendo da doença, exposições e sintomas, realizem testes mais específicos. A infecção por citomegalovírus, como já citada anteriormente, é comum em pessoas imunossuprimidas e é uma das principais causas de perda da audição. Além disso, o profissional de saúde precisa tomar cuidado com o medicamento a ser prescrito, já que os aminoglicosídeos possuem potencial ototóxico, mas outros antibióticos como vancomicina, eritromicina e azitromicina estão associados a menor risco de perda auditiva. Ademais, algumas EII podem levar a perda auditiva por si só, como a relacionada com a deficiência de adenosina desaminase.

Assim como os cuidados audiológicos, todos os pacientes com EII precisam fazer exames oftalmológicos e, dependendo da doença, exposições e sintomas, realizar testes adicionais.

Ademais, pacientes com EII correm o risco de infecções nos olhos e complicações inflamatórias que podem afetar a visão. Portanto, todos esses pacientes devem, de rotina, realizar exames oftalmológicos de base, além de testes mais precisos de acordo com sintomas, riscos e sua doença.

Diversas infecções podem ser instaladas no olho, dentre elas:

- Retinite ou uveíte: Citomegalovírus, vírus do herpes simplex, varicela zoster.
- Coriorretinite: Toxoplasmose.
- Uveíte: Febre familiar do Mediterrâneo, dermatite neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e síndrome de temperatura elevada (CANDLE), síndrome de Blau, NOMID e síndrome periódica associada ao receptor 1 do fator de necrose tumoral (TRAPS).
- Doenças retinianas: Doença granulomatosa crônica.

CENTRAL DE APOIO

É importante que haja uma agregação do paciente com EII e a sociedade como um todo, porém trata-se de um desafio devido às doenças e hospitalizações constantes e ao consequente isolamento. Além do mais, deficiência cognitiva, neurológica e de desenvolvimento também podem estar associados a portadores desse distúrbio, como no caso da Síndrome de DiGeorge. Dessa forma, é essencial um tratamento e acompanhamento com psicólogo, psiquiatra e centros de apoio tanto para o paciente quanto para a família.

TESTE GENÉTICO E ACONSELHAMENTO

O geneticista ou conselheiro genético tem papel tanto no diagnóstico, pois pode haver ambiguidade ou incerteza, quanto na interpretação do exame genético para o correto aconselhamento, sendo importante para o decorrer da vida do paciente com EII, bem como de sua família. O sequenciamento genético parental deve ser oferecido às famílias de crianças com suspeita de EII para a confirmação da fase variante (cis ou trans) e auxílio na interpretação da patogenicidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os erros inatos da imunidade podem se manifestar na infância ou na idade adulta e fazem com que seu portador seja mais suscetível a infecções. A fim de evitar esses quadros é necessário que haja cuidados específicos que podem abranger desde o aconselhamento, passando pela vacinação, até o isolamento, o que deve obedecer a certos parâmetros que variam de acordo com a gravidade da EII. Também pode ser realizada a reposição de imunoglobulinas ou uso das diversas medicações que estão no mercado.

Além disso, a manutenção da saúde do paciente deve ser voltada para cuidados contra infecções através de medidas profiláticas como terapia antimicrobiana. Quando esses pacientes apresentarem alguma manifestação clínica, deve-se buscar o diagnóstico imediato de possíveis patologias que envolvem o sistema respiratório, gastrointestinal, endocrinológico assim como possíveis comorbidades autoimunes. Dessa forma, o paciente com EII deve estar rodeado tanto do apoio hospitalar quanto familiar durante toda sua vida.

REFERÊNCIAS

Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial virus infections. Rev Hosp Clin. junho de 2001;56:79–90.

Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-□ immunity. Semin Immunol. dezembro de 2014 ;26(6):454–70.

Davies EG, Cheung M, Gilmour K, Maimaris J, Curry J, Furmanski A, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. J Allergy Clin Immunol. dezembro de 2017;140(6):1660-1670.e16.

Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol. agosto de 2012;169(2):172–81.

Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. outubro de 2010;137(1):21–30.

Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1o de março de 2017;139(3):S1–46.

Segundo GRS, Condino-Neto A. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. Jornal de Pediatria. 1o de março de 2021;97:S17–23.

Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (Pcp) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 1o de outubro de 2014 ;2014(10):CD005590.

CAPÍTULO
17

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Nayane Mayse Barbosa Silva
Ranulfo Paranhos dos Santos Neto
Heytor Cesídio Gomes Grangeiro
Wandeck Emanuel Cardoso de Omena
Iramirton Figuerêdo Moreira

INTRODUÇÃO

Há cerca de 140 anos, os primeiros casos de angioedema hereditário (AEH) foram descritos pelo médico canadense William Osler. Desde então, sabe-se que o AEH é uma doença rara caracterizada por ser autolimitada, desfigurante, com episódios imprevisíveis e frequentes de edema. Esse edema possui caráter não inflamatório, assimétrico e de origem autossômica dominante, restringindo-se ao tecido subcutâneo ou submucoso, decorrente do aumento da permeabilidade vascular e da vasodilatação, provocando tumefação da região acometida. Cerca de 748 mutações já foram descritas, dentre as quais a maioria é heterozigota e essa heterogeneidade genética pressupõe parte da variabilidade das manifestações clínicas dessa doença.

Com duração de aproximadamente dois a cinco dias, o AEH envolve áreas bem delimitadas, de edema não pruriginoso e com sensação dolorosa ou de queimadura. Os locais acometidos são face, lábios, língua, laringe, faringe, extremidades e genitália. Nesse aspecto, a respeito da diversidade de regiões afetadas, um terço das crises se localizam mais precisamente na região abdominal, outro terço na região dos membros e os demais locais consistem, principalmente, no rosto, pescoço e genitais. Contudo, vale ressaltar que as áreas com manifestações clínicas mais graves se relacionam com as vias aéreas

superiores, por conta do risco de morte por asfixia e, outra região relacionada com a gravidade da doença, é o intestino.

EPIDEMIOLOGIA

Por ser uma doença rara e ainda pouco estudada em alguns países e regiões, a incidência e prevalência exatas de AEH são desconhecidas, contudo, estima-se que a doença afete cerca de um em cada 50.000 indivíduos em todo o mundo, acometendo diferentes grupos étnicos, representando 2% de todos os casos de angioedema.

O AEH geralmente se apresenta nas duas primeiras décadas de vida. Estudos demonstram que a faixa etária média do diagnóstico é de aproximadamente 8-10 anos. Porém, esses mesmos estudos demonstram que a idade média dos sintomas primariamente apresentados foi de 5,6 anos e seu diagnóstico é frequentemente retardado, com uma média de 1,4 a 8,5 anos após o início dos sintomas. Esse fato é bastante alarmante, uma vez que pacientes não diagnosticados possuem maior risco de vir a óbito, especialmente por asfixia decorrente de edema laríngeo, já que o médico, por não estar ciente da natureza da doença, indicará um tratamento inadequado e colocará a vida do paciente em risco.

Sabe-se que uma história familiar de angioedema ajuda no diagnóstico, entretanto, 25% dos casos são novas mutações espontâneas. Além disso, o comprometimento faríngeo é a principal causa de morte, levando à asfixia de 15% a 50% dos pacientes. O desconhecimento acerca da doença por parte de muitos profissionais da área da saúde culmina no subdiagnóstico do AEH, bem como no diagnóstico errado. Dessa forma, pacientes não diagnosticados e tratados inadequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40%.

FISIOPATOLOGIA

Sabe-se que o AEH resulta mais comumente de uma mutação no gene SERPING1 que decorre em função da deficiência do inibidor de C1 (C1-INH), induzindo a produção, em excesso, do mediador vasoativo bradicinina, que codifica a proteína inibidora de C1 esterase (C1-INH). O C1-INH também é reconhecido como um inibidor de várias proteases, incluindo a calicreína do

plasma, fatores de coagulação XII (FXII) e XI e plasmina. Com isso, o C1-INH, além de inibir o Sistema Complemento, participa na regulação dos sistemas de contato, coagulação e de fibrinólise.

Nesse contexto, em condições normais, quando há um nível adequado de inibidor de C1 no plasma, isso impede que haja a ativação excessiva do sistema complemento bem como a superprodução da bradicinina, cuja produção é mediada pelo sistema de contato. A ativação do sistema de contato começa através de superfícies carregadas negativamente que ativam o FXII. Quando o FXII é ativado (FXIIa) converte precalicreína em calicreína, a qual cliva cininogênio de alto peso molecular para produzir bradicinina.

A bradicinina é um vasodilatador pró-inflamatório que se liga ao receptor de bradicinina tipo 2 (B2R) nas células endoteliais e estimula a produção de óxido nítrico, consequentemente, gera a vasodilatação pela contração do citoesqueleto bem como o extravasamento de líquido do espaço vascular para o espaço intersticial e inchaço localizado. A bradicinina é rapidamente catabolizada para formas inativas, sendo a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) seu principal inativador. Por conseguinte, em pacientes que apresentam deficiência de inibidor de C1 há uma grande liberação de bradicinina e complemento de anafilotoxinas, tendo como efeito a elevação da permeabilidade endotelial e consequente edema.

Recentemente, três formas de AEH foram estabelecidas por especialistas da área, são elas:

- AEH com deficiência quantitativa de C1-INH: em que há uma diminuição para níveis menores que 50% dos valores de referência, resultando na redução da atividade da proteína funcional, enzima da superfamília SERPINA que age como serinoprotease;
- AEH com disfunção de C1-INH: no qual os níveis de C1-INH podem estar tanto normais quanto aumentados, entretanto com funcionamento proteico afetado por se tratar de uma proteína anômala;
- AEH com C1-INH normal, cujos sintomas clínicos se assemelham com o AEH com deficiência de C1-INH e está relacionado tanto com níveis elevados de estrogênio, principalmente em mulheres expostas por meio de terapia de reposição hormonal e ou uso de anticoncepcional

oral, quanto com mutações no gene que codifica o Fator de coagulação XII (FXII), componente da via do sistema complemento-lectina.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas do AEH geralmente se manifestam na primeira década de vida, sendo mais comum antes do final da segunda década. Clinicamente, pacientes com AEH possuem episódios frequentes de edema com caráter assimétrico e transitório, que envolve os tecidos subcutâneo e ou submucoso de diversos órgãos, além dos tratos gastrointestinal e respiratório. Estudos demonstram que o AEH não tem associação com o desenvolvimento de prurido, urticária e ou pápulas, característica de grande importância, pois serve para diferenciá-lo do angioedema secundário à liberação de histamina, contudo muitos pacientes referem uma sensação de queimação no local do edema.

Os locais mais acometidos pela doença são as extremidades, face, orofaringe, laringe, sistema digestório e genitália, entretanto outras apresentações clínicas, apesar de raras, podem surgir como retenção urinária, dor de cabeça intensa e pancreatite aguda. Por conseguinte, estudos demonstram que cerca de 5% das pessoas com AEH não possuem nenhum sintoma, enquanto 25% apresentam apenas sintomas de forma esporádica, evidenciando que tanto a frequência quanto a gravidade das crises diferem entre os pacientes.

Ao passo que os ataques abdominais podem provocar dores excessivamente intensas, devido a um edema visceral ou obstrução intestinal, levando com frequência à realização de cirurgias desnecessárias, os ataques laríngeos por provocar asfixia podem causar a morte dos pacientes e decorrem geralmente após trauma oral, como cirurgia dentária, mas também pode ocorrer espontaneamente. Além disso, apesar de a maioria das crises acontecerem de modo espontâneo, existem vários fatores desencadeantes, tais como: trauma local, cirurgias, processos infecciosos, estresse emocional, gravidez, menstruação, mudanças bruscas de temperatura, consumo de álcool, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), exercícios e o uso de estrogênio, seja por meio da terapia de reposição hormonal ou pelo uso de anticoncepcionais.

Uma fase muito importante e que pode causar o aumento considerável da manifestação da doença é a adolescência, pois é nesse período da vida que se evidencia a puberdade, principalmente as jovens do sexo feminino, passam por alterações hormonais e fisiológicas em decorrência dos ciclos menstruais e também do uso de contraceptivos orais que contém estrogênio.

É importante destacar que os pacientes que possuem AEH tem seus sintomas agravados na presença de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), assim como não reagem de forma satisfatória aos corticosteroides e ou anti-histamínicos, apresentando melhoras significativas com a utilização do bloqueador do receptor de bradicinina B2. Normalmente, cerca de 80% dos ataques hereditários de angioedema são precedidos por sintomas, essas manifestações clínicas são denominadas de pródromos e são caracterizadas por mudanças de humor, fadiga, sede, náuseas, dores de cabeça, dor muscular, articular e abdominal, eritema marginal bem como dormência transitória ou sensação de formigamento nas áreas afetadas. Além dos pródromos, alguns gatilhos podem também desencadear os ataques de AEH, tais como menstruação, puberdade, ansiedade e lactação.

Quadro 1 - Características do angioedema recorrente quanto ao mediador, aspectos clínicos e laboratoriais

Características do	AEH-C1-INH (tipos I e II)	AEH-nC1-INH	AEA-C1-INH	AE histaminérgico
Mediador	Bradicinina	Bradicinina	Bradicinina	Histamina
Quadro clínico	História familiar Trauma Início precoce Eritema serpiginoso pode ser pródromo	História familiar Trauma Mais tardio Mulheres Língua (AEH-PLG) Hematoma pode ocorrer	Doença de base Mais tardio	Sem história familiar Espontâneo Qualquer idade Urticas em 90% dos casos Localização preferencial em face/lábios

Características do	AEH-C1-INH (tipos I e II)	AEH-nC1-INH	AEA-C1-INH	AE histaminérgico
Exames laboratoriais	C4 baixo C1-INHq baixo/ normal ou aumentado C1-INHf baixo	C4 normal C1-INHq normal C1-INHf normal Exame molecular para pesquisa de variantes	C4 baixo C1-INHq baixo C1q baixo	C4 normal C1-INHq normal C1-INHf normal
AE= angioedema, AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência de Inibidor de C1, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com Inibidor de C1 normal, AEH-PLG = angioedema hereditário por mutação no gene do plasminogênio, C1-INHq = C1-INH quantitativo, C1-INHf = C1-INH funcional.				

Fonte: Adaptado de Campos RA et al., 2022.

Diante disso, é válido ressaltar que ataques hereditários de angioedema comprometem profundamente o bem-estar pessoal, social, profissional e mental dos pacientes. Essas manifestações clínicas podem impossibilitar que os pacientes façam caminhadas, desempenhem suas tarefas diárias, saiam de casa, compareçam a eventos familiares, sociais de trabalho ou escolares, participem de atividades físicas ou esportes e realizem viagens. Nessa perspectiva, ao fazer uma análise a longo prazo, percebe-se que os ataques dificultam o progresso tanto no âmbito educacional, quanto no profissional, como consequência do absenteísmo, refletindo na redução da produtividade e na perda de oportunidades.

Ao ter conhecimento acerca da doença os pacientes vivem frequentemente com um medo incessante de que uma crise apareça e com ela a possibilidade de asfixia, assim esses indivíduos passam por momentos de altos níveis de ansiedade e depressão. De modo que além de todos os transtornos físicos que a doença pode causar, a carga do angioedema hereditário afeta também a qualidade de vida dos pacientes e, consequentemente, afeta a família e os cuidadores.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Diante das manifestações clínicas que podem ser apresentadas pelo paciente como possível portador de AEH, até o diagnóstico definitivo, deve-se atentar para sinais suspeitos, coletando dados sobre a história familiar de casos recorrentes ou distantes, uma vez que em até 25% dos casos as manifestações

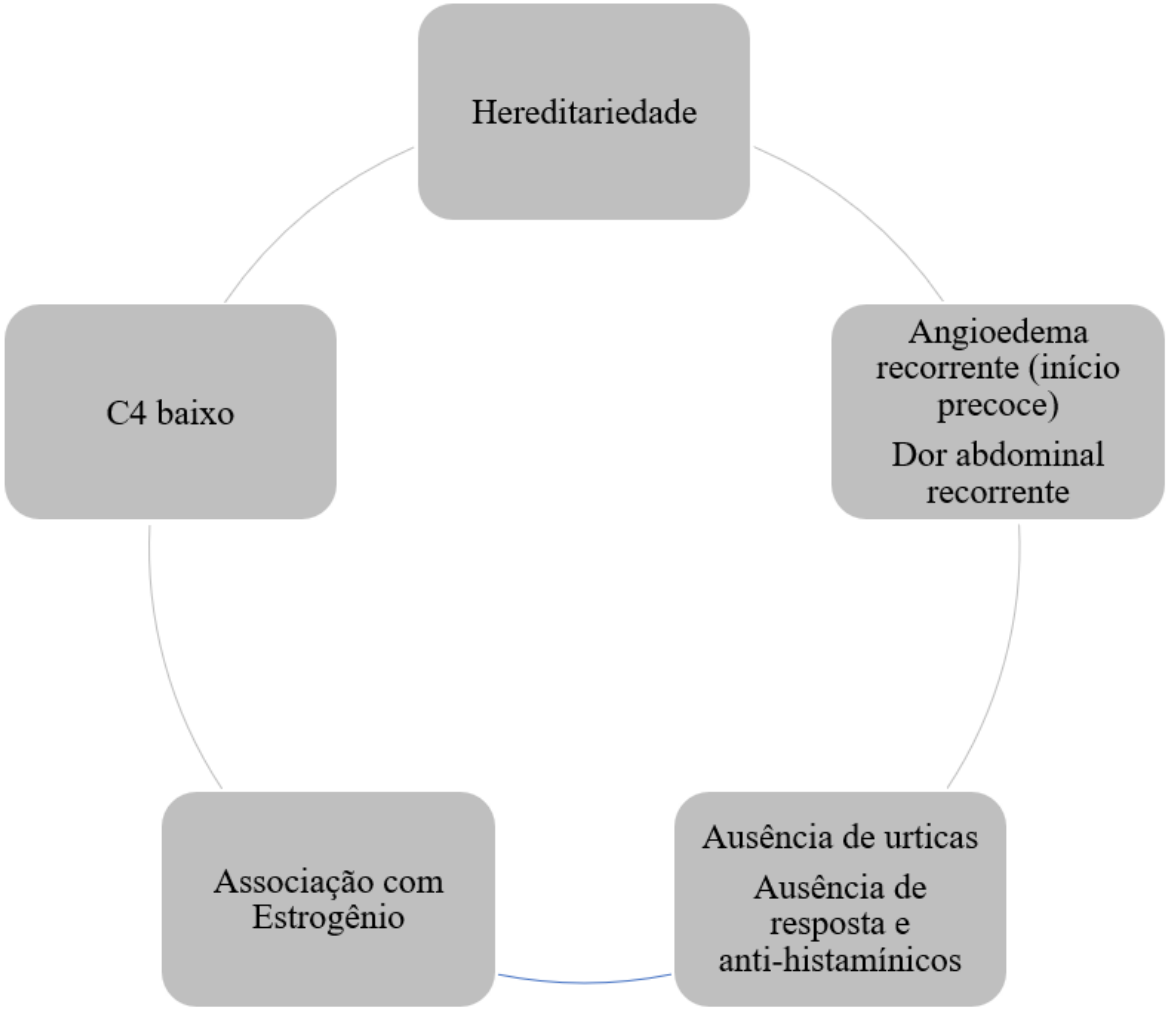
clínicas podem estar ausentes. É preciso também levar em consideração o intervalo de tempo que iniciou os sintomas, notar se o surgimento foi tardio bem como verificar a presença de características clínicas para identificação. Nesse sentindo, fatores como a frequência de surgimento dos sintomas é maior em pessoas do sexo feminino que fazem o uso crônico de medicamentos à base de estrogênio.

Alguns fatores na abordagem clínica valem ser ressaltados, como hereditariedade, nível de C4, angioedema de característica recorrente e com início precoce, ausência de resposta positiva a tratamento medicamentoso com anti-histamínicos, ausência de urticária e dor abdominal recorrente.

Para firmar o diagnóstico, exames laboratoriais podem ser solicitados e analisados de forma a descartar ou confirmar se o indivíduo é portador de AEH. Assim, deve ser feita uma triagem para a medição dos níveis de C4 no sangue que serve como marcador de doenças autoimunes e sinal de atividade de uma doença. Havendo a deficiência de C1- INH abaixo do esperado promulga uma ativação do Sistema de Complemento, provocando um consumo maior de C4, tal ação acontece independente se o paciente está ou não manifestando crises. Já a contagem de nível C3 é desprezível em portadores de AEH, porque se apresenta com características normais, esse fato se justifica, pois a produção dos níveis de C3 é intensa e existem fatores como H e I da via alternativa de complemento que são responsáveis pela regulação de seu consumo.

A coleta de exame de sangue serve para verificar os níveis de AEH -C1-INH, além de permitir medir a concentração no plasma, serve também para ajudar a diferenciar entre AEH com deficiência quantitativa de C1-INH, AEH com disfunção de C1-INH e AEH com C1-INH normal. Vale ressaltar que o teste genético é ideal por ser definitivo, entretanto em caso de emergência esses testes podem não estar disponíveis, de modo que o fornecimento de um diagnóstico precoce pode não estar pronto no tempo desejado. Já o uso de tromboplastina parcial e ativada por um tempo reduzido pode ajudar no diagnóstico, quando na ausência de C1-INH.

Figura 1 - Sinais de alerta para o diagnóstico de AEH-C1-INH



Fonte: Adaptado de Campos RA et al., 2022.

Por conseguinte, deve haver uma preparação no sistema de saúde que fará a abordagem dos pacientes desde a porta de entrada até a garantia de que há testes em disponibilidade para a realização dos exames.A avaliação dos níveis de C1-INH deve ser feita em laboratório de referência de análises, específico e de grande porte. Ao realizar o teste deve ser feita de forma rápida a análise para que não haja uma degradação dos componentes do complemento, como nem sempre há essa possibilidade de uma análise rápida, deve-se armazenar os testes de forma correta e realizar o transporte adequado, seguindo a metodologia recomendada para a execução dessas ações.

Em casos de suspeita de AEH por deficiência de C1-INH e haja uma permanência de níveis normais de C4, o teste deverá ser realizado novamente

quando o paciente apresentar um novo quadro clínico de crise decorrente do angioedema. Se o resultado do novo teste realizado for normal e os níveis de C1-INH estiverem dentro dos parâmetros e com relato de história familiar, pode-se considerar um diagnóstico de angioedema hereditário com C1-INH adequado.

Para construir os critérios diagnósticos de angioedema hereditário por deficiência de C1-INH deve ser considerado que o paciente atenda pelo menos a um critério bioquímico e a um critério clínico de caráter primário. De modo que a história clínica do paciente deve ser considerada como fator principal, especialmente em locais que é difícil o acesso para a realização de exames laboratoriais.

Critérios diagnósticos devem ser pautados em aspectos primários, secundários e bioquímicos:

- Nos aspectos primários, deve-se levar em consideração a presença de edema de laringe, dor abdominal sem origem específica superior a seis horas de sintomatologia, a presença de angioedema subcutâneo não inflamatório com o tempo superior a doze horas;
- Nos aspectos secundários, deve-se considerar os relatos de história de recorrência na família de casos de angioedema hereditário;
- Nos critérios bioquímicos deve-se observar a mutação no gene codificador de C1-INH, além da deficiência qualitativa e funcional do mesmo.

Quadro 2 - Critérios para diagnóstico do angioedema hereditário

Angioedema hereditário	Peso	Critério
AEH-C1-INH	Requerido	História de angioedema recorrente na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
	Requerido	C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (<50% do normal)
	Requerido	Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise)
	Suporte	Detecção de uma variante patogênica no gene SERPING1 (não é necessário para o diagnóstico) História familiar de angioedema recorrente Idade de aparecimento < 40 anos

Angioedema hereditário	Peso	Critério
AEH-nC1-INH	Requerido	História de angioedema recorrente, na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
	Requerido	Níveis de C4, C1-INH antigênico e funcional sem alterações ou próximos dos valores normais
	Requerido (um dos 2)	1) Demonstração de uma mutação associada com a doença OU 2) História familiar de angioedema recorrente e ausência de eficácia a terapia com altas doses de anti-histamínicos de segunda geração durante um mês no mínimo ou um intervalo esperado de três ou mais crises de angioedema, o que for mais longo
	Suporte	1) História de resposta rápida e duradoura a um medicamento que inibe bradicinina E 2) Angioedema visível documentado; ou em pacientes com sintomas abdominais, evidência de edema da parede intestinal documentado por TC ou RM
AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com inibidor de C1 esterase normal, RM = ressonância magnética, TC = tomografia computadorizada.		

Fonte: Adaptado de Campos RA et al., 2022.

TRATAMENTO

Para que haja sucesso no tratamento do paciente deve ser levado em conta os aspectos educacionais na promoção da informação quanto ao conhecimento sobre a doença tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde que devem estar preparados para esclarecer de forma adequada a importância de se fazer um acompanhamento. A prática investigativa nesses casos deve ser abordada para coletar informações sobre parentes de primeiro grau, além de indicar aconselhamento genético. Quanto mais conhecimento acerca da patologia, maior a probabilidade da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade, contribuindo também para a promoção do uso racional de medicamentos, evitando a exacerbação das reações.

A partir da utilização dos medicamentos apropriados, deve-se traçar estratégias terapêuticas com o objetivo de prevenir e reverter quadros clínicos adversos. O tratamento não medicamentoso também exerce uma função essencial para evitar casos de exacerbação, como por exemplo evitar situações de estresse ou exercícios físicos de alto impacto. A combinação desses dois

tipos de tratamento é indispensável, porque quando os pacientes de AEH estão no período de crise e não recebem tratamento adequado, ou seja, não há um manejo medicamentoso ideal, as manifestações clínicas duram entre 48 e 72 horas sem perspectiva de melhora do quadro clínico, pois o não entendimento acerca da doença leva os profissionais a prescreverem o uso de anti-histamínicos, epinefrina ou corticosteroides de forma inadequada.

O tratamento medicamentoso do AEH deve ser traçado a depender da melhor ocasião para a situação do paciente. Isso pode ser dividido em três partes: o tratamento a longo prazo, o tratamento profilático a curto prazo e o tratamento imediato, como será visto adiante.

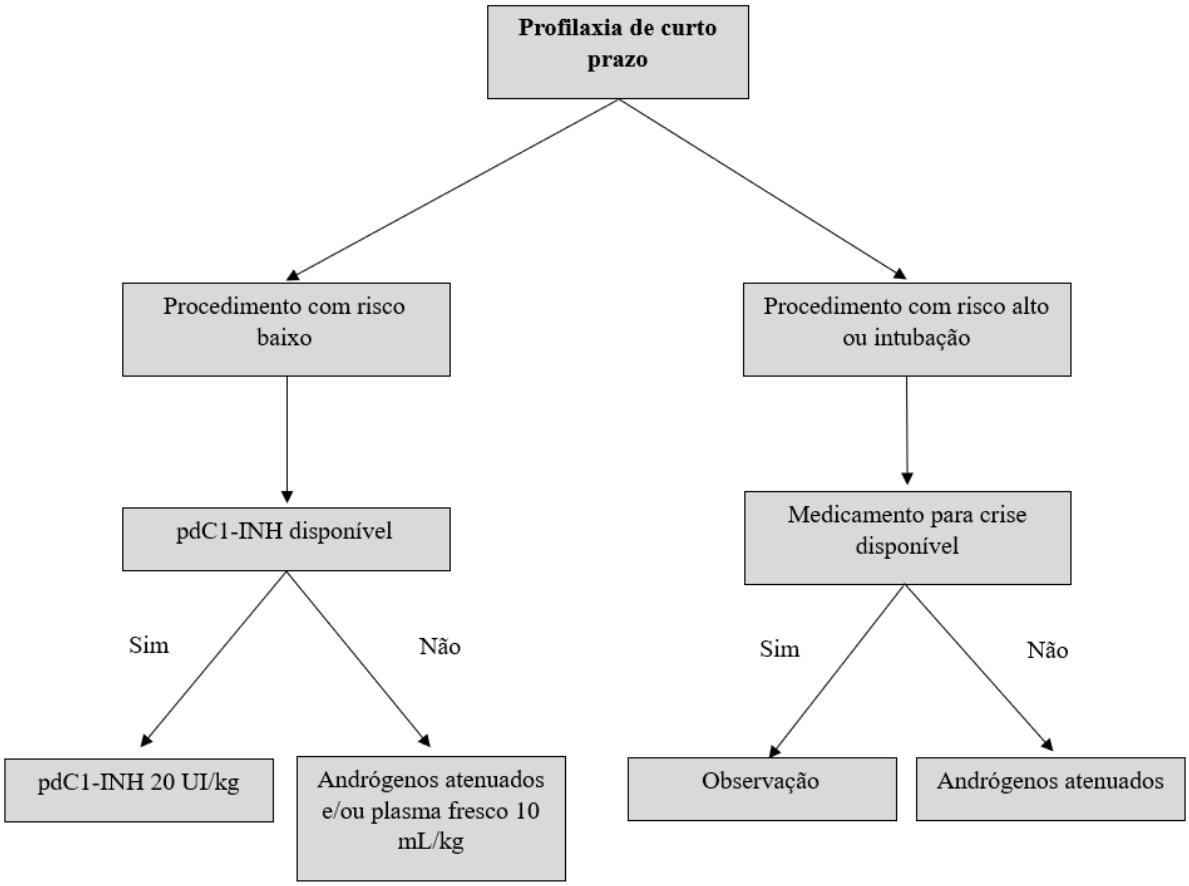
A terapia a longo prazo é recomendada para diminuir a gravidade das crises em pacientes que apresentam recorrência ou em até duas vezes na semana ou apresentam inflamação nas vias aéreas superiores. O ajuste de medicamentos será de acordo com o quadro clínico em resposta ao tratamento. Para o processo terapêutico personalizado faz-se o uso de medicamentos com o mecanismo de ação referente à inibição de C1 ou por meio da utilização do anticorpo monoclonal anti-calicreína (tratamento de primeira linha), e, também, a base de andrógenos anabolizante, como o danazol (tratamento de segunda linha). As reações adversas podem ser advindas através da quantidade de medicamento consumida e pode cursar com ganho de peso, virilização e hepatotoxicidade.

Estudos mostraram que parte considerável dos pacientes com AEH fizeram algum tipo de tratamento profilático, sendo que as drogas utilizadas para a realização dessa terapia restringiram-se à oxandrolona e ao ácido tranexâmico. Todavia, é válido ressaltar que algumas literaturas defendem a inefetividade do uso de ácido tranexâmico para profilaxia de longo prazo de AEH que tem como causa a deficiência de C1-INH, já que falta evidência da sua eficácia e um número pequeno de publicações encorajam o seu uso.

Já o tratamento medicamentoso profilático a curto prazo é feito por meio do uso de concentrado de C1-INH derivado de plasma (pdC1-IN), plasma fresco congelado e andrógenos atenuados. É recomendado para casos em que o paciente necessite passar por procedimentos cirúrgicos invasivos e que durante o processo também precisem fazer uso de intubação orotraqueal. Pautado no

risco que a ação do procedimento oferece e na disponibilidade de tratamento para a fase aguda.

Figura 2 - Fluxograma da profilaxia de curto prazo do angioedema hereditário



Fonte: Adaptado de Campos RA et al., 2022.

A terapia imediata vai variar dependendo da condição clínica apresentada pelo paciente. Caso apresente edema de membros periféricos, ou seja, em extremidades, os quais apresentam menor risco, pode-se fazer o uso de icatibanto ou concentrado do inibidor de C1 para diminuir o desconforto. Já para pacientes submetidos a tratamento com andrógenos pode dobrar a quantidade de consumo. Em situações de dor abdominal forte a saída é fazer o uso de analgésicos, antieméticos e espasmolíticos. Em caso de intubação pode se fazer o uso de administração de oxigênio e como medida profilática para manter as vias aéreas pérvias.

No que diz respeito ao tratamento em momentos de crise, um estudo mostrou que alguns pacientes fazem uso de algumas outros drogas, como a oxandrolona e o ácido tranexâmico, apesar de este não ser indicado em um cenário de crise, já que não há evidências da sua eficácia em ataques agudos de AEH, necessitando ser evitado.

Em algumas situações como gestação, é recomendado que nenhum tratamento prévio seja feito e o uso de andrógenos atenuados deve ser evitado. Para evitar uma anestesia geral, opta-se por uma analgesia local, já em crianças o tratamento de escolha recomendado é o grupo dos agentes antifibrinolíticos. Desse modo, é visível a situação problemática pela qual os pacientes com AEH, pois existe uma dificuldade imensa de ter uma terapêutica adequada para evitar e tratar os ataques associados à doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fato do AEH ser uma doença relativamente desconhecida entre os profissionais da saúde e não haver um consenso quanto ao manejo e tratamento adequado, corrobora com alto índice de casos subdiagnosticados e isso reflete na grande morbimortalidade associada ao AEH, uma vez que o intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o momento em que os pacientes são efetivamente diagnosticados é bastante longo e se for analisado o tempo no qual se é iniciado o tratamento correto após o diagnóstico, esse intervalo aumenta ainda mais, atingindo de maneira danosa a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto dos seus familiares.

Nesse sentido, é de fundamental importância que não só os médicos, mas também todos os demais profissionais da área da saúde tenham conhecimento acerca da apresentação clínica do AEH bem como dos exames laboratoriais de triagem que contribuem com a suspeita diagnóstica e sua consequente constatação. Sendo indispensável, uma capacitação e atualização constante das informações sobre diagnóstico e manejo desses pacientes, com o intuito de garantir uma vida o mais normal possível para os mesmos.

REFERÊNCIAS

Aygören-Pürsün E, Bork K. Hereditares Angioödem. Internista. setembro de 2019; 60(9):987–95.

Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The international/canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. Dezembro de 2019; 15(1):72.

Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy. Fevereiro de 2017; 72(2):320–4.

Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Angioedema hereditario. Medicina Clínica. Outubro de 2015; 145(8):356–65.

Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol. 16 de fevereiro de 2021; 31(1):1–16.

Campos R de A, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. Jornal de Pediatria. Março de 2021; 97:S10–6.

Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2022. 4/01;6(2):151–69.

Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2022. 4/01;6(2):170–96.

Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. Clinics. 2018; 73:e310.

Johnson NM, Phillips MA. New treatments for hereditary angioedema. Skin Therapy Lett. janeiro de 2018; 23(1):6–8.

Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. Br J Hosp Med. 2 de julho de 2019; 80(7):391–8.

Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: a review and update. Current Opinion in Pediatrics. Dezembro de 2019; 31(6):863–8.

Tenório JL, Silva NMB, Távora PM, Calumby RJN, Moreira RT de F, Moreira IF. Perfil clínico de pacientes com Angioedema Hereditário atendidos em um hospital escola da Cidade de Maceió, Alagoas. RSD. 23 de julho de 2021; 10(9):e16610917959.

Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary angioedema. Emergency Medicine Clinics of North America. Fevereiro de 2022; 40(1):99–118.

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Julho de 2021; 148(1):164-172.e9.

CAPÍTULO
18

VACINAÇÃO NO IMUNOSSUPRIMIDO

Álvaro Matheus Claudino do Amor Divino
Gleyciane da Conceição Alves Souza
Heytor Cesídio Gomes Grangeiro
Ana Beatriz Peixoto Firmino
Kathlyn Oliveira Nogueira
Marcos Reis Gonçalves
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

Pacientes imunocomprometidos possuem em comum a elevada suscetibilidade a desenvolver infecções, visto a incapacidade de desenvolver uma resposta imunológica efetiva e protetora a determinados antígenos. O número de indivíduos com comprometimento imunológico, tanto primário quanto secundário, tem crescido muito nos últimos anos, não só pela maior sobrevida de indivíduos com imunodeficiências primárias, infectados por HIV e com neoplasias malignas, mas também pelo aumento no número de transplantes hematopoiéticos e de órgãos sólidos e pelo uso crescente de medicamentos imunossupressores.

Os distúrbios de imunodeficiência são responsáveis por aumentar o grau de suscetibilidade dos portadores a infecções que são, na atualidade, preveníveis por vacinas. Desse modo, a questão da vacinação em pacientes imunocomprometidos é crítica e marcada por preocupações acerca da segurança e/ou eficácia do esquema de vacinação nesses pacientes. A vacinação é um método cientificamente comprovado como muito eficiente na indução da imunidade a determinado agente infeccioso e configura um dos grandes avanços em saúde pública, com redução da morbidade e mortalidade decorrentes da

grande variedade de doenças infecciosas. No entanto, ao indicar a vacinação a um paciente imunossuprimido, deve-se sempre considerar que ele pode não gerar uma resposta imune adequada ou que a vacina pode não ser a melhor conduta, uma vez que existe o risco de desenvolver complicações geradas pelos agentes que compõem os substratos vacinais.

Dentre os subtipos de vacinas, aquelas constituídas por partículas inativadas são, geralmente, seguras em pacientes imunocomprometidos. Entretanto, vacinas formuladas com material vivo (vacinas atenuadas) podem ser contraindicadas para alguns pacientes, sobretudo para aqueles que possuem um alto grau de comprometimento imunológico, devido ao risco de infecção grave pela própria cepa vacinal. Assim, a administração das vacinas deve ser feita de modo individualizado, avaliando-se sempre o risco/benefício.

Os Erros Inatos da Imunidade (EII), ou Imunodeficiências Primárias (IDP), são condições genéticas que afetam diversos componentes do sistema imunológico. Para a vacinação, o entendimento da **natureza específica da imunodeficiência** é crucial, pois as recomendações variam amplamente conforme o tipo e o grau de comprometimento imunológico do paciente. Orientações específicas devem ser solicitadas aos médicos responsáveis pelo cuidado da condição de base do paciente ou a profissionais com conhecimento e prática na prescrição de vacinas para indivíduos em situações especiais. Tais como:

- Determinar a condição imunológica;
- Avaliar com cuidado os riscos e benefícios;
- Seguir as recomendações vacinais mais recentes para o tipo de comprometimento imunológico;
- Vacinar antes de iniciar a imunossupressão sempre que possível;
- Vacinas inativadas são geralmente seguras;
- Vacinas de agentes vivos são geralmente contraindicadas;
- Considerar a avaliação da resposta à vacina por dosagem de anticorpos.

Os calendários de imunização elaborados para adultos e crianças com imunodeficiências primárias são anualmente atualizados e publicados por órgãos de saúde, como os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e organizações parceiras, assim como o calendário de imunização de crianças e adultos imunocompetentes. A necessidade de fazer um levantamento sobre

a vacinação em pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos reside no objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade por infecções evitáveis por vacina.

VACINAÇÃO EM CONDIÇÕES ESPECÍFICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO

As diretrizes de vacinação para pacientes imunossuprimidos variam significativamente dependendo do tipo e grau de imunodeficiência, da condição clínica e dos tratamentos em curso. É fundamental consultar os calendários de vacinação para pacientes especiais, como os publicados pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), que são atualizados anualmente.

Vacinação em Pacientes com Erros Inatos da Imunidade (EII)

Para pacientes com EII, as vacinas inativadas são geralmente seguras e devem ser administradas conforme o calendário vacinal existente. A indicação de vacinas atenuadas, entretanto, exige uma análise criteriosa do risco-benefício, e muitas vezes são contraindicadas.

- **Imunodeficiências Combinadas (Defeitos de Células T e B):** Pacientes com imunodeficiência combinada grave (SCID) ou gravemente comprometidos geralmente não devem receber vacinas vivas, como pólio oral, varicela, sarampo, caxumba, rubéola, rotavírus ou BCG, devido ao risco de doença grave pela cepa vacinal. As vacinas inativadas podem ter eficácia reduzida, especialmente se o paciente estiver em uso de imunoglobulinas.
- **Defeitos Predominantes na Produção de Anticorpos:** Pacientes com deficiência seletiva de IgA podem receber a maioria das vacinas, incluindo algumas vivas, com cautela. No entanto, a vacina oral contra a poliomielite não é recomendada em deficiências de anticorpos devido ao risco de poliomielite paralítica associada à vacina. A vacina inativada contra a poliomielite é segura. Para condições como a agamaglobulinemia (XLA) ou imunodeficiência comum variável (CVID), vacinas vivas são frequentemente contraindicadas. Vacinas inativadas podem ter eficácia limitada, sendo a vacina inativada contra influenza

uma exceção importante, pois pode induzir imunidade celular mesmo em pacientes em terapia de reposição de imunoglobulinas.

- **Defeitos de Células Fagocitárias:** Pacientes com Doença Granulomatosa Crônica (DGC) ou outras deficiências de fagócitos devem receber todas as vacinas inativadas de rotina. Vacinas bacterianas vivas, como BCG e Salmonella, são contraindicadas pelo risco de infecção disseminada. Vacinas virais vivas (sarampo, caxumba, rubéola, varicela) são geralmente seguras, a menos que haja defeitos associados em outras funções imunes.
- **Deficiência de Complemento:** Pacientes com deficiência de complemento, que têm células específicas intactas e imunidade humoral, podem receber todas as vacinas com segurança e eficácia. Recomenda-se vacinas para bactérias encapsuladas (pneumocócica, *Haemophilus influenzae*, meningocócica) devido ao risco aumentado de infecções graves.
- **Outros Erros Inatos da Imunidade:** Pacientes com deficiência de IRAK4 e MyD88 devem receber vacinação pneumocócica. Indivíduos com defeitos no eixo IL-12-IFN-gama não devem receber vacinas bacterianas vivas. Vacinas virais vivas são contraindicadas em defeitos nas vias do IFN-alfa e beta, e todas as vacinas atenuadas são contraindicadas em defeitos da via NF-□B.

Vacinação de Pacientes com Doenças Autoimunes

Pacientes com doenças autoimunes, especialmente aqueles em uso de medicamentos imunossupressores, devem ter sua vacinação cuidadosamente planejada.

- **Vacinas Inativadas:** São geralmente recomendadas para pacientes com doenças autoimunes e imunocomprometimento, sendo seguras mesmo em uso de corticosteroides em dose alta ou outras terapias imunossupressoras. A resposta, no entanto, pode ser reduzida.
- **Vacinas Atenuadas:** Não são indicadas para pacientes com deficiência imunológica grave, devido ao grande risco de propagação do vírus vacinal e recidiva da sua virulência. Pacientes que receberam altas

doses de corticosteroides não devem receber vacinas atenuadas e precisam aguardar um período de pelo menos três meses após a suspensão do tratamento.

Vacinação em Pacientes Recebendo Terapia com Imunoglobulina

A administração de imunoglobulinas (Ig) pode interferir na resposta às vacinas, especialmente as vivas.

- **Vacinas Inativadas:** O uso de imunoglobulinas geralmente não impede a administração de vacinas inativadas.
- **Vacinas Atenuadas (Vivas):** A administração de Ig pode interferir nas respostas do sistema imune às vacinas de microrganismos vivos, como sarampo, rubéola e varicela. Recomenda-se evitar o uso dessas vacinas por um período que varia de 3 a 11 meses após a administração da terapia com Ig, dependendo da dose administrada e da indicação da vacinação. Para outras vacinas vivas, como a de febre amarela, a interferência é menor ou ausente.

Vacinação no Paciente Oncológico

A vacinação é crucial para pacientes oncológicos, que têm maior probabilidade de desenvolver imunocomprometimento grave, aumentando o risco de morbidade e mortalidade por infecções.

- **Momento Ideal:** O melhor momento para a vacinação é antes do início da quimioterapia e de drogas imunossupressoras e, preferencialmente, antes da radioterapia. Revacinar pacientes após quimioterapia é geralmente desnecessário se as vacinas prévias estiverem atualizadas. Pacientes em remissão oncológica devem esperar um intervalo de três meses desde o fim do tratamento quimioterápico para receber vacinas vivas ou inativadas. Pacientes que receberam tratamento com terapia alvo anticélulas B (rituximab, alemtuzumab) devem esperar seis meses.
- **Vacinas Inativadas:** Devem ser administradas pelo menos duas semanas antes do início da quimioterapia. Evitar durante o tratamento devido à provável falha na resposta imunológica (e não ao risco de

infecção). Se administradas durante o tratamento, as doses só são consideradas válidas se anticorpos forem detectados posteriormente.

- **Tétano, Difteria e Pertussis (dTpa):** Reforço de tétano e difteria em todos os pacientes oncológicos. dTpa para aqueles nunca vacinados contra pertussis, preferencialmente antes do tratamento.
- **Influenza:** Recomendada anualmente para todos os pacientes oncológicos, incluindo aqueles sob radio e quimioterapia, exceto os que usam terapia alvo anticélulas B. A imunização da equipe hospitalar e familiares é também recomendada.
- **Pneumocócica (VPC e VPP23):** As vacinas VPC10/13/15/20 e VPP23 são recomendadas para todos os pacientes oncológicos antes do início da quimioterapia, dada a alta morbimortalidade de infecções pulmonares neste grupo.
- **COVID-19:** Todas as vacinas disponíveis para COVID-19 são consideradas inativadas (incluindo as de vetor viral não replicante) e não há contraindicação formal para imunocomprometidos.

- **Vacinas Atenuadas:** Pacientes sob quimioterapia ou terapia imunossupressora não devem receber este tipo de imunização. O tempo ideal para a vacinação é de pelo menos quatro semanas antes de iniciar a quimioterapia.
  - **Febre Amarela:** Se houver indicação epidemiológica, aplicar quatro semanas antes do início da quimioterapia ou três meses após o término. Se uso de terapia alvo anticélula B ou imunoterapia, esperar seis meses.
  - **Varicela e Zoster:** A vacina contra varicela deve ser aplicada em contatos soronegativos de pacientes com câncer. A vacina Zoster é indicada pelo maior risco em pacientes com câncer (especialmente linfoma de Hodgkin), aplicando-se pelo menos quatro semanas antes de qualquer quimioterapia.

Vacinação no Portador do HIV

A vacinação de indivíduos soropositivos é um fator protetor crucial contra doenças oportunistas.

- **Esquema Vacinal:** O esquema de vacinação segue o calendário nacional, desde que não haja imunodeficiência grave (contagem de linfócitos T-CD4+ > 200 células/mm³ para adultos e > 500 para crianças de 1 a 5 anos; ver tabela de níveis de imunocomprometimento).
- **Vacinas Inativadas:** São geralmente seguras. Recomenda-se Pneumocócica (23-valente e 13-conjugada), Meningocócica C, Hepatite B (4 doses), Hepatite A, HPV (até os 26 anos), Difteria e Tétano (dT) e Influenza.
- **Vacinas Atenuadas:** Febre amarela, sarampo, rubéola, caxumba e varicela são indicadas apenas para pacientes clinicamente estáveis e sem imunodeficiência grave (TCD4+ > 200 células/mm³). Em pacientes com imunodeficiência severa, a administração deve ser postergada até que se obtenha uma reconstrução imune satisfatória com terapia antirretroviral.

Quadro 1 – Principais alérgenos que compõem as vacinas.

Alérgeno	Vacinas
Anfotericina B	Raiva
Caseína	TaP, Tdap, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, TDaP/IPV/Hib/HepB, febre tifoide
Lactoalbumina	Tríplice viral (SCR [Serum Institute of India])
Ovo	Influenza, tríplice viral (SCR), tetraviral (V-SCR), febre amarela
Gelatina	Raiva, influenza, tríplice viral (SCR), tetraviral (V-SCR), varicela, encefalite japonesa, febre amarela, DTaP
Gentamicina	Influenza
Neomicina	Influenza, hepatite A, raiva, tríplice viral (SCR), tetraviral (V-SCR), varicela-zóster, TaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, hepatite A+B
Polimixina B	IPV, TaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, influenza
Timerosal	Influenza (frasco multidose), Hib, DT, hepatite B
Levedura	Hepatite B, hepatite A+B, pneumococo conjugada, HPV, meningococo ACWY
Látex	Como componente da seringa ou da tampa do frasco da vacina

Fonte: Adaptado de Vallada MG, Dorna MB, 2017.

Quadro 2 – Vacinas mais comuns e suas principais reações.

Principais vacinas de uso rotineiro associadas com reação de hipersensibilidade	Incidência de reações alérgicas	Observações
DTP/DTaP	Urticária (3,9/10.000 doses) Anafilaxia (1,3/1.000.000 doses)	Eventos adversos mais frequentes com o uso da vacina tríplice de células inteiras que a tríplice acelular
Influenza	Síndrome de Guillain-Barré (1 a 2/1.000.000 doses) Reação de hipersensibilidade imediata (10,7/1.000.000 doses) Anafilaxia (0,8/1.000.000 doses)	Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia ao ovo
Sarampo/Caxumba/Rubéola (SCR)	Reação de hipersensibilidade imediata (1,06/100.000 doses) Anafilaxia (1-3,5/1.000.000 doses)	Presença de proteína do leite em algumas marcas específicas
Varicela	Anafilaxia (1/1.000.000 doses)	Anafilaxia frequentemente associada à gelatina
Hepatite B	Anafilaxia (1,1/1.000.000 doses)	Relação causal entre anafilaxia e a vacina possível, mas não comprovada
Haemophilus Influenzae B	Não há descrição de reação anafilática associada à vacina	
Papilomavírus Humano	Prurido, exantema, urticária (1-9 /1.000.000 doses) Anafilaxia (1,7-2,5/1.000.000 doses)	Reação de hipersensibilidade imediata eventualmente associada a traços de levedura presentes na vacina ou ao polissorbato 80
Febre Amarela	Anafilaxia (0,8-1,8/100.000 doses)	Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia ao ovo

Fonte: Adaptado de Vallada MG, Dorna MB, 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacinação do paciente imunossuprimido é um tema de notória relevância e complexidade, exigindo condutas individualizadas baseadas na condição do paciente e nas recomendações mais atuais. A observação rigorosa da segurança e eficácia é primordial, especialmente devido à maior suscetibilidade a infecções e ao risco de eventos adversos graves com vacinas atenuadas.

Este capítulo forneceu uma visão geral das recomendações de vacinação para diversos grupos de pacientes imunossuprimidos. Compreender as particularidades de cada condição é essencial para garantir a proteção adequada desses indivíduos vulneráveis.

REFERÊNCIAS

Andrade J, et al. Guia de imunização sbim/sbi – hiv/aids 2016/2017 - sbim.

Anikeeva N, Somersalo K, Sims TN, Thomas VK, Dustin ML, Sykulev Y. Distinct role of lymphocyte function-associated antigen-1 in mediating effective cytolytic activity by cytotoxic T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 3;102(18):6437–42.

Ballalai I, Cavallero S, Petraglia T. Vacinação no paciente oncológico. Escola Brasileira de Oncologia. 2021.

Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD008983.

Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, Heyvaert N, Nelen M, Smans L, et al. Vaccination coverage of recommended vaccines and determinants of vaccination in at-risk groups. Hum Vaccin Immunother. 2020 Sep 1;16(9):2136–43.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (Acip). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 12 de outubro de 2012;61(40):816–9.

Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in hiv-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2014 Aug 1;28(8):397–410.

Cunha GH da, Galvão MTG, Medeiros CM de, Rocha RP, Lima MAC, Fechine FV. Vaccination status of people living with HIV/AIDS in outpatient care in Fortaleza, Ceará, Brazil. Braz J Infect Dis. 2016 Oct;20:487–93.

Drewes J, Langer PC, Ebert J, Kleiber D, Gusy B. Sociodemographic, hiv-related characteristics, and health care factors as predictors of self-reported vaccination coverage in a nationwide sample of people aging with hiv in germany. Int J Environ Res Public Health. 2021 May 4;18(9):4901.

El Ammar RF, Saadi RP, Crivelaro PC de F, Nunes Filho PRS. Imunização nos pacientes em tratamento oncológico. Acta méd (Porto Alegre). 2018;173–81.

Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Assen S van, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020 Jan 1;79(1):39–52.

Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. J Pediatr. 2006 Jun;148(6):842–4.

Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Autoantibodies in autoimmune diseases: clinical and critical evaluation. Isr Med Assoc J. 2016 Sep;18(9):519–24.

Liang JL. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices(Acip). MMWR Recomm Rep. 2018;67.

Luz KR da, Souza DCC de, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. Rev Bras Reumatol. 2007 Apr;47:106–13.

Mansouri D, Adimi P, Mirsaeidi M, Mansouri N, Khalilzadeh S, Masjedi MR, et al. Inherited disorders of the IL-12-IFN-gamma axis in patients with disseminated BCG infection. Eur J Pediatr. 2005 Dec;164(12):753–7.

McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):61.

McKinnon JE, Maksimowicz-McKinnon K. Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications. Translational Research. 2016 Jan 1;167(1):46–60.

Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012 Dec;30(4):249–58.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015 Nov;35(8):696–726.

Pinto LF da S, Vieira JV, Ronchi NR. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. Braz J Infect Dis. 2017 Oct; 21:515–9.

Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev. 2010 Oct;23(4):740–80.

Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. Pharmacol Res. 2015 Feb;92:23–30.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 idsa clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical Infectious Diseases. 2014 Feb 1;58(3):e44–100.

Santos ATO, Almeida TA, Bispo TCF, Cardoso ACC. Novos avanços relacionados ao hiv/aids. Revista Enfermagem Contemporânea. 2012 Dec 3;1(1).

Shah MK, Kamboj M. Immunizing cancer patients: which patients? Which vaccines? When to give? Oncology (Williston Park). 2018 May 15;32(5):254–8, C3.

Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1066–75.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):24–64.

Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, Luo Y, Sy LS, Hetcher RC, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. Clin Infect Dis. 2014 Oct;59(7):913–9.

Vallada MG, Dorna MB. Vacinação do paciente alérgico e imunodeficiente. In: Pastorino AC, Moschione Castro APB, Carneiro-Sampaio M. Alergia e Imunologia para o Pediatra. 3. ed. São Paulo: Manole, 2018.

van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One. 2009;4(4):e5234.

Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. Curr Opin Pediatr. 2018 Dec;30(6):806–20.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2025. São Paulo: SBIm; 2025.

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Erros Inatos da Imunidade ou Imunodeficiências Primárias. São Paulo: ASBAI; 2023.

Grumach AS, Goudouris ES. Erros inatos da imunidade: Como diagnosticar? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):S84-S90.

Vilela MM. Erros inatos da imunidade (EII) humana: deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs): se você suspeita, pode detectá-las. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):S67-S74.

CAPÍTULO
19

ALERGIA A HIMENÓPTEROS

Flavia Danielle Souza de Vasconcelos
Matheus Ramos de Barros
Anderson Fernandes Silva
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A fenomenologia das reações provocadas pelas ferroadas dos insetos da ordem Hymenoptera, que abrange abelhas, vespas e formigas, é notavelmente complexa. Estes insetos, conhecidos por suas contribuições cruciais para o equilíbrio ambiental e a vida humana (como polinização e controle biológico), possuem também a notável capacidade de produzir venenos com diversos componentes alergênicos, que são injetados por meio de suas ferroadas.

As reações a essas ferroadas podem variar desde manifestações locais até quadros sistêmicos graves, e até fatais. As reações sistêmicas, predominantemente, originam-se de uma resposta aguda, mediada pela imunoglobulina E (IgE), no contexto da hipersensibilidade do tipo I. Para o desencadeamento dessa resposta alérgica, uma exposição prévia aos componentes alergênicos do veneno do inseto é essencial, seja por ferroadas anteriores ou por exposição antigênica indireta.

A quantidade de veneno liberada durante uma ferroada varia significativamente entre espécies e até mesmo entre indivíduos da mesma espécie. Por exemplo, abelhas podem liberar de 50 µg a 140 µg de veneno por ferroada, enquanto a subfamília Vespinae (vespas) injeta quantidades menores. Essa diversidade na inoculação demonstra a complexidade dessas interações no que diz respeito às reações alérgicas.

EPIDEMIOLOGIA

A alergia ao veneno de insetos da classe Hymenoptera ainda apresenta relevante impacto epidemiológico. Estima-se que entre 0,15% e 8% da população geral tenha um histórico pessoal de reações sistêmicas. Nos Estados Unidos, as ferroadas de himenópteros são responsáveis por um número considerável de óbitos identificados anualmente, e taxas semelhantes são observadas em outras partes do mundo. O número real de reações fatais pode ser subestimado, uma vez que mortes súbitas que ocorrem ao ar livre podem ser confundidas com outros eventos clínicos, como ataques cardíacos ou acidentes vasculares cerebrais.

Cerca de metade dos pacientes que falecem por anafilaxia induzida por Hymenoptera desconhecia que possuía tal alergia. Muitos indivíduos que relatam sintomas sistêmicos prévios não procuram atendimento médico, sugerindo que a alergia ao veneno é frequentemente subdiagnosticada.

A alergia a veneno pode ocorrer em qualquer idade, mas reações mais graves e a maioria dos óbitos são observados na faixa etária adulta. Homens são afetados com maior frequência que mulheres, provavelmente devido a uma maior prevalência de ocupações ou atividades recreativas ao ar livre. Apicultores, por exemplo, possuem um risco significativamente maior. Pacientes com doenças cardiovasculares concomitantes e baixa tolerância ao estresse bioquímico e fisiológico estão em particular risco de anafilaxia grave e fatal.

CARACTERÍSTICAS DAS FAMÍLIAS DE HYMENOPTERA

A identificação do inseto responsável pela reação alérgica e de seu habitat é de suma importância para o diagnóstico, prevenção e tratamento adequados. As duas famílias de himenópteros alados mais frequentemente envolvidas em acidentes são Apidae (abelhas melíferas e zangões) e Vespidae (vespas). A família de himenópteros não alados, Formicidae (formigas de fogo ou lava-pés), também é relevante.

Os himenópteros geralmente ferroam em autodefesa ou para proteger seus ninhos. Suas ferroadas são dolorosas, e o paciente consegue perceber que foi ferroado, mesmo que não visualize o inseto. A identificação da espécie alada pode ser difícil, pois as lesões são semelhantes. A localização e aparência do

ninho ou colmeia, a geografia e o local da ferroada no corpo podem auxiliar na identificação.

Apidae

As abelhas africanizadas (híbridos de *Apis mellifera scutellata* com abelhas europeias) representam a maioria das abelhas na América do Sul. Em cada picada, uma abelha pode inocular entre 50 e 100 µg de veneno, podendo o conteúdo total do saco de veneno atingir cerca de 300 µg. Quando ferroam, as abelhas deixam o ferrão farpado e o saco de veneno presos na pele do indivíduo, o que resulta na morte da abelha por eventração.

O veneno de abelha contém componentes como fosfolipase A2 (Api m 1), hialuronidase (Api m 2), fosfatase ácida (Api m 3), melitina (Api m 4), apamina e peptídeos desgranuladores de mastócitos, além de aminas biogênicas. A fosfolipase A2 (12-15% do veneno seco) e a melitina são particularmente importantes devido ao seu potencial danoso, podendo lesar hemácias, leucócitos e células hepáticas, e atuar como bloqueadores neuromusculares, causando paralisia respiratória.

Vespidae

Também conhecidos como marimbondos, os vespídeos possuem espécies diversificadas, com hábitos solitários ou sociais. As vespas sociais são frequentemente agressivas na defesa de seus ninhos, que muitas vezes são construídos em ambientes domésticos, associando-se a acidentes. Vespas são capazes de injetar em torno de 1,7 a 3 µg de veneno em uma picada, podendo realizar múltiplas picadas sem morrer, pois geralmente não deixam o ferrão.

A composição do veneno de vespa é semelhante à das abelhas, mas seus efeitos são, em geral, de menor intensidade. Os alérgenos principais são a hialuronidase (Ves v 2), a fosfolipase A1 (Ves v 1) e o antígeno 5 (Ves v 5), além de peptídeos desgranuladores de mastócitos, cininas, fosfatase ácida e aminas biogênicas.

Formicidae

As formigas possuem uma grande diversidade de espécies e uma complexa organização social. Muitas espécies apresentam um ferrão abdominal interligado a glândulas de veneno. A picada dessas formigas pode causar intensa dor e complicações como necrose e infecção secundária.

Entre as formigas, destacam-se as da subfamília Myrmicinae, como as formigas-de-fogo ou lava-pés (gênero *Solenopsis*). O ataque dessas espécies geralmente ocorre em grupo, e cada formiga pode ferroar um indivíduo de 10 a 12 vezes, fixando a mandíbula na pele para efetuar picadas sucessivas. Isso frequentemente resulta em pequenas lesões duplas em um eixo central de muitas lesões pustulosas. Espécies como *Solenopsis invicta* (formiga lava-pés vermelha) e *Solenopsis richteri* (formiga lava-pés preta) são clássicas causadoras da manifestação pustulosa.

O veneno das formigas *Solenopsis* apresenta constituição diversificada, incluindo fosfolipase A1 (Sol i 1), Sol i 2 (maior parte do veneno) e antígeno 5 (Sol i 3 e Sol i 4). Além dos alérgenos, muitas formigas também podem apresentar componentes ácidos em seu veneno, que atuam como agentes citotóxicos.

FATORES DE RISCO

Diversos fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento de reações sistêmicas graves ao veneno de himenópteros:

- **Idade:** Reações mais graves são observadas em adultos, com a maioria dos óbitos ocorrendo nessa faixa etária.
- **Intervalo entre ferroadas:** Um menor tempo decorrido entre duas ferroadas aumenta o risco de uma reação sistêmica grave futura.
- **Espécie do inseto:** Abelhas são frequentemente associadas a reações mais graves.
- **Níveis de triptase sérica basal elevados:** Indicam maior risco de anafilaxia.
- **Doenças cardiovasculares e mastocitose sistêmica:** Aumentam a suscetibilidade a reações graves.

- **Uso de betabloqueadores:** Podem reduzir a eficácia da adrenalina no tratamento da anafilaxia.
- **Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA):** Podem agravar a hipotensão durante a anafilaxia.

FISIOPATOLOGIA

As reações alérgicas a ferroadas de Hymenoptera são complexas e podem ser classificadas em quatro categorias principais: reações locais, reações locais extensas, reações sistêmicas (anafiláticas) e reações tóxicas ou não imunológicas.

As **reações locais menores** estão intrinsecamente ligadas às propriedades farmacológicas do veneno. Por exemplo, a formação de pústulas decorrentes das ferroadas de formigas é atribuída à toxicidade dos componentes alcaloides presentes no veneno desses insetos.

Para o desencadeamento de uma resposta alérgica mediada por IgE (hipersensibilidade do tipo I), uma exposição prévia aos componentes alergênicos do veneno é essencial, seja por ferroadas anteriores ou por exposição antigênica indireta. Assim, em indivíduos previamente sensibilizados, um novo contato com o alérgeno resulta na ativação de mastócitos e basófilos. Essa ativação leva à desgranulação dessas células e subsequente liberação de mediadores pré-formados, como histamina, serotonina e fatores quimiotáticos, além de mediadores neoformados, como prostaglandinas e leucotrienos.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas decorrentes de picadas por himenópteros são classificadas segundo a imunogenicidade e a abrangência da disseminação do efeito tóxico do veneno. Podem ser tóxicas (com acometimento local ou sistêmico, não imunológicas) ou alérgicas (com acometimento local extenso, sistêmico ou anafilático).

Reações Tóxicas

- **Locais:** Após a picada, ocorre dor aguda local, acompanhada de prurido, eritema e edema, que geralmente se limitam e desaparecem

em algumas horas. No caso de picadas por formigas, a geração de pústulas é comum, com risco de infecções bacterianas secundárias.

- **Sistêmicas:** Ocorrem quando o indivíduo recebe múltiplas ferroadas, resultando na inoculação de uma grande proporção de veneno. Isso leva ao desenvolvimento de uma síndrome de envenenamento com quadro tóxico generalizado que pode causar distúrbios hidroeletrolíticos graves, alterações intravasculares, neurológicas e renais, com potencial significativo de óbito. As manifestações clínicas são semelhantes às alérgicas, dificultando a diferenciação.

Reações Alérgicas

- **Reação Local Extensa:** Caracteriza-se por um edema doloroso e eritema limitado à pele e tecidos subcutâneos contíguos ao local da inoculação do veneno. Geralmente, a área afetada tem mais de 10 cm de diâmetro, atinge o pico entre 24 a 48 horas e pode durar de 3 a 10 dias. Pode ser acompanhada de náuseas, vômitos e queda importante do estado geral, além de infecção secundária. Pacientes com histórico de uma reação local extensa geralmente apresentam o mesmo tipo de reação em ferroadas subsequentes. O risco de desenvolver uma reação alérgica sistêmica após uma reação extensa é estimado em aproximadamente 7%.
- **Reação Sistêmica ou Anafilática:** Caracteriza-se por ter início imediato (em minutos) e ser potencialmente grave, variando de manifestações leves a fatais. Envolve sinais e sintomas distantes do local da ferroada, acometendo mais de um sistema orgânico devido à liberação de mediadores pelos mastócitos (como histamina). A pele é comumente envolvida, mas sintomas respiratórios ou circulatórios são prevalentes. Em menor grau, o trato gastrointestinal pode ser acometido. Algumas das reações mais graves (ex: hipotensão súbita) podem ocorrer na ausência de achados cutâneos e ser refratárias a doses únicas ou múltiplas de adrenalina. A classificação de Müeller para reações sistêmicas é a seguinte:
    - **Grau I:** Urticária, prurido, mal-estar, ansiedade.

- **Grau II:** Sintomas do Grau I, mais pelo menos dois ou mais dos seguintes: angioedema, broncoconstrição leve, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e tonturas.
- **Grau III:** Sintomas do Grau II, mais pelo menos dois ou mais dos seguintes: dispneia, sibilância, estridor (os três indicam grau III mesmo quando aparecem isoladamente), disartria, disfonia, astenia, confusão, sensação de morte iminente.
- **Grau IV:** Sintomas do Grau III, mais pelo menos dois ou mais dos seguintes: hipotensão, choque, cianose, incontinência de esfíncteres e perda de consciência.

- **Reações Sistêmicas Tardias:** Raramente podem ocorrer, com patogenia desconhecida, manifestando-se como vasculites, polirradiculites e glomerulonefrites.
- **Reações Cutâneas Generalizadas:** Consistem em sinais e sintomas limitados à pele (como prurido, eritema, urticária e angioedema), que geralmente envolvem áreas distantes do local da ferroada. Reações que envolvem angioedema de língua ou laringe, com potencial para comprometer a via aérea, são geralmente excluídas desta categoria e consideradas reações anafiláticas.

Quadro 1 – Manifestações clínicas segundo o tipo de reação à picada de himenópteros.

Tipo de reação	Manifestações clínicas
Reação local	Dor, prurido, eritema e edema local, duração de algumas horas.
Reação local extensa	Dor, prurido, eritema e edema que cresce progressivamente nas primeiras 24-48 horas, podendo durar de 3 a 10 dias.
Reação Sistêmica (classificação de Müeller)	Início rápido. Grau 1: urticária, prurido, mal-estar, ansiedade. Grau 2: Sintomas do Grau I e pelo menos dois ou mais dos subsequentes: angioedema, broncoconstrição leve, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e tonturas. Grau 3: Sintomas do Grau 2 e pelo menos dois ou mais dos subsequentes: dispneia, sibilância, estridor (os três indicam grau III mesmo quando aparecem isoladamente), disartria, disfonia, astenia, confusão, sensação de morte eminente. Grau 4: Sintomas do Grau 3 e pelo menos dois ou mais dos subsequentes: hipotensão, choque, cianose, incontinência de esfíncteres e perda de consciência.

Fonte: Adaptado de Santos et al., 2012

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico preciso de uma reação ao veneno de Hymenoptera é essencial e baseia-se na história clínica detalhada e na pesquisa de anticorpos da classe IgE veneno-específicos. Essa investigação pode ser feita através de teste cutâneo (teste de puntura - prick test e/ou teste intradérmico) ou por teste *in vitro* (sorológico). Estes testes conseguem determinar a sensibilização prévia do paciente ao veneno. É importante salientar que a realização destes testes deve ser feita após pelo menos 3 a 4 semanas do evento agudo, para reduzir a probabilidade de resultado falso-negativo durante o período refratário.

História Clínica Detalhada

A anamnese deve ser abrangente, buscando informações como:

- **Circunstâncias da ferroada:** Há quanto tempo ocorreu, quantas ferroadas e em qual local do corpo. Uma ferroada na face, por exemplo, pode causar angioedema extenso como parte de uma reação local, enquanto o mesmo sintoma após uma ferroada em outro local do corpo indicaria uma resposta sistêmica.
- **Início e progressão dos sintomas:** Qual o tempo entre a ferroada e o início dos sintomas e quais foram os sintomas apresentados.
- **Identificação do inseto:** Embora nem sempre seja confiável, perguntar qual inseto foi responsável (abelha, vespa, formiga) e se deixou o ferrão.
- **Medicamentos em uso:** Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou betabloqueadores, que podem interferir na apresentação dos sintomas ou na resposta ao tratamento.
- **Tratamento e evolução:** Como a reação foi tratada e se houve sintomas tardios.
- **Histórico de ferroadas anteriores:** Se já houve ferroadas e quais sintomas se desenvolveram (local, local extenso ou sistêmicos).
- **Exposição ocupacional ou recreativa:** Se o paciente tem exposição regular a insetos da classe Hymenoptera.

Testes Laboratoriais

- **Testes Cutâneos (Prick Test e/ou Intradérmico):** São preferíveis como modalidade de teste inicial e devem ser realizados por médicos treinados. São positivos em 66% a 90% dos pacientes com história sugestiva. Concentrações acima de 1 mcg/mL não devem ser utilizadas para evitar reações irritantes falso-positivas.
- **Testes *in vitro* (Imunoensaio de IgE específica):** Embora um pouco menos sensíveis e geralmente mais caros, são valiosos em situações como: história clínica convincente de sintomas sistêmicos com teste cutâneo negativo; impossibilidade de realizar testes cutâneos (doenças cutâneas graves, uso de medicamentos que podem suprimir a resposta cutânea, como anti-histamínicos ou antidepressivos tricíclicos); ou quando os resultados dos testes cutâneos não são totalmente consistentes com a história clínica. Qualquer elevação é considerada positiva; o grau de positividade não prediz a gravidade da reação futura.

TRATAMENTO

O tipo de tratamento a ser realizado depende da gravidade e do tipo de reação que o indivíduo apresentou.

Reações Locais

Podem ser tratadas com compressas de água fria para reduzir a dor e o edema locais. Anti-histamínicos orais e analgésicos também são utilizados para reduzir a dor ou prurido. Infecções secundárias são raras em pessoas imunocompetentes, portanto, antibióticos não são rotineiramente indicados. Em ferroadas de formiga, pústulas formadas devem ser mantidas intactas.

Reações Locais Extensas

São tratadas de forma semelhante às reações locais, mas, em algumas ocasiões, podem ser mais graves e manifestar-se com edema e eritema extensos. Nesses casos, podem ser utilizados corticoides tópicos ou orais e anti-inflamatórios para controle da dor.

Reações Sistêmicas

O tratamento varia conforme o grau de gravidade. Reações generalizadas leves podem ser tratadas apenas com anti-histamínicos. Já nos casos graves, especialmente a anafilaxia (reação alérgica grave de início rápido com potencial fatal), o tratamento segue as diretrizes para anafilaxia de outras causas, sendo a **adrenalina (epinefrina) intramuscular** na região anterolateral da coxa a droga de escolha inicial. A dose é de 0,3 mL a 0,5 mL (para adultos) ou 0,01 mL/kg até o máximo de 0,3 mL (para crianças), em intervalos de 5 a 15 minutos, se necessário. Além da adrenalina, podem ser administrados anti-histamínicos injetáveis e corticoides por via parenteral, juntamente com cuidados de manutenção de vias aéreas pérvias e controle da pressão arterial.

Remoção do Ferrão

Abelhas possuem um ferrão farpado que se aloja na pele e se desprende do corpo do inseto junto com o saco de veneno. O veneno é liberado nos primeiros segundos após a ferroada. Se o ferrão puder ser removido imediatamente raspando-o com uma lâmina ou objeto similar, isso pode ajudar a limitar a quantidade de veneno injetada. Se o paciente chegar ao atendimento muito tempo após a ferroada, a remoção não é urgente, pois o veneno já terá sido expelido, mas os ferrões remanescentes devem ser removidos para evitar reações de corpo estranho. Formigas podem aderir à pele firmemente com suas mandíbulas, infligindo múltiplas picadas, e também devem ser removidas prontamente.

PROFILAXIA DAS REAÇÕES ALÉRGICAS

Pacientes que desenvolveram algum tipo de reação sistêmica após uma ferroada, especialmente anafilaxia, devem receber orientações cruciais antes da alta hospitalar. Devem ser informados de que a alergia ao veneno é um distúrbio potencialmente fatal, que avaliações adicionais são necessárias e que a imunoterapia com veneno está disponível para prevenir anafilaxia em ferroadas futuras. Além disso, devem ser instruídos a adquirir uma caneta autoinjetora de adrenalina, a mantê-la consigo e a saber como e quando usá-la.

Algumas precauções gerais também devem ser informadas aos pacientes:

- Evitar o uso de perfumes adocicados ou fortes que possam atrair insetos.
- Evitar andar descalço em jardins ou próximo a piscinas.
- Procurar usar botas em áreas rurais.
- Remover ninhos de insetos visíveis próximos à habitação, preferencialmente por profissionais.
- Armazenar alimentos em recipientes vedados e remover restos alimentares de superfícies.

Pacientes com suspeita de reação alérgica sistêmica após uma ferroada de Hymenoptera (de qualquer gravidade) devem ser encaminhados a um alergista e imunologista para determinar se são candidatos à imunoterapia com veneno.

Imunoterapia Específica com Veneno (VIT)

A imunoterapia é considerada um tratamento seguro e eficaz para evitar reações anafiláticas induzidas por ferroadas de himenópteros em pessoas com histórico de reações sistêmicas. A imunoterapia age modificando a resposta imune, sendo a única forma de mudar o curso natural da doença em pacientes que apresentaram reações sistêmicas.

A proteção contra reações anafiláticas recorrentes parece ser estabelecida na maioria dos pacientes dentro de uma semana após atingirem as doses de manutenção. Além de reduzir o risco de reações sistêmicas recorrentes, a imunoterapia melhora a qualidade de vida, reduzindo a ansiedade e permitindo que os pacientes participem de atividades ao ar livre. O risco de o paciente apresentar uma nova reação sistêmica é reduzido para menos de 5%, e mesmo os poucos pacientes que apresentam reações anafiláticas após a imunoterapia tendem a ter sintomas muito mais leves em relação à primeira reação. A imunoterapia é majoritariamente administrada por meio de uma série de injeções via subcutânea, geralmente por um período de três a cinco anos.

Quadro 2 – Fluxograma para o tratamento de alergia ao veneno de himenópteros.

Etapa	Ações
Diagnóstico de reação alérgica ao veneno de Hymenoptera	• Higienização do local • Retirada do(s) ferrão(ões) utilizando-se uma lâmina para raspagem • Analgésicos • Antibioticoterapia (se infecção secundária)
Tratamento Primário	• **Reação Local Leve (localizada):** Anti-histamínico oral • **Reação Extensa:** Anti-histamínico oral + Corticosteroides • **Reação Sistêmica:** ○ **Leve (Grau 1-2):** Anti-histamínico oral ○ **Moderada/Grave (Grau 3-4):** Adrenalina IM (1/1000) • Adultos: 0,3mg • Crianças: 0,01 mL ou 0,01 mg/kg (até 0,3 mL)
Tratamento Secundário	• **Caso o tratamento acima não funcione (para reações sistêmicas):** • Em conjunto: Anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, broncodilatadores, corticosteroides, suporte de oxigênio, aminas vasoativas
Pós-tratamento agudo	• Imunoterapia (se indicada)

Fonte: Autores, 2023.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo ofereceu uma compreensão aprofundada das reações alérgicas a ferroadas de insetos Hymenoptera, destacando sua complexidade, os mecanismos envolvidos e as diversas manifestações clínicas. A relevância epidemiológica sublinha a importância do reconhecimento e manejo adequados. A diferenciação entre os tipos de reações, a importância do diagnóstico preciso e as abordagens terapêuticas, incluindo a imunoterapia específica, são pilares fundamentais para a prática clínica. A vigilância e a educação do paciente são cruciais para a prevenção de reações futuras e a melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

Alves F, Machado C, Sampaio de Lemos ER. Formigas e vespas como problema de saúde pública / Ants and wasps as a public health problem / Las hormigas y

avispas como un problema de salud pública. J. Health NPEPS. 14º de março de 2017;2(1):122-9.

AMAT L. Alergia a himenópteros. Medicina Respiratória. 2010. v. 3, n. 2, p. 17-26.

Barnard J. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. Journal of Allergy and Clinical Immunology. novembro de 1973; 52(5):259–64.

Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. agosto de 2008 ;8(4):330–7.

Correa-Viana GR. Reatividade cruzada: alérgenos do veneno de P. paulista e de outros insetos Hymenoptera. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista. 2018. 42p.

Fernández F. Sistemática de los himenópteros de la Región Neotropical: Estado del conocimiento y perspectivas. 2006;

Fonseca AR, Batista DR, Amaral DP, Campos RBF, Silva CG. Formigas (Hymenoptera: formicidae) urbanas em um hospital no município de Luz, Estado de Minas Gerais. Acta Sci Health Sci. 1o de janeiro de 2010;32(1):29–34.

Franken HH, Dubois AEJ, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JGR. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. fevereiro de 1994;93(2):431–6.

Golden DBK. Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA. 14 de julho de 1989;262(2):240.

Golden DBK. Insect sting anaphylaxis. Immunology and Allergy Clinics of North America. maio de 2007; 27(2):261–72.

Graft DF. Insect sting allergy. Medical Clinics of North America. janeiro de 2006; 90(1):211–32.

Graif Y, Romanozelekha O, Livne I, Green M, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. Journal of Allergy and Clinical Immunology. junho de 2006;117(6):1435–9.

Hur W, Ahn SK, Lee SH, Kang WH. Cutaneous reaction induced by retained bee stinger. The Journal of Dermatology. dezembro de 1991;18(12):736–9.

Lemos CSFCL e. Anafilaxia a veneno de himenópteros em idade pediátrica: diagnóstico e orientação terapêutica [masterThesis]. 2014.

Levine MI, Nall TM. Pathologic finding in Hymenoptera deaths [Monografia sobre alergia a insetos / editada por Macy I. Levine, Richard F. Lockey]. 1986.

Marques MR de V, Araújo KAM de, Tavares AV, Vieira AA, Leite R de S. Epidemiology of envenomation by africanized honeybees in the state of rio grande do norte, northeastern brazil. Rev bras epidemiol. 2020; 23:e200005.

Mauriello P, Barde S, Georgitis J, Reisman R. Natural history of large local reactions from stinging insects. Journal of Allergy and Clinical Immunology. outubro de 1984;74(4):494–8.

Melo G, Aguiar A, Garcete B. Hymenoptra Linnaeus, 1758. In: RAFAEL, et al. Insetos do Brasil: diversidade e taxonomia. (Ed). Holos Editora. Ribeirão Preto. 2012; p. 553-612.

Ministério da Saúde, Brasil. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. agosto de 2007; 7(4):337–41.

Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. agosto de 2005; 5(4):343–7.

Pitchon R, Reis AP dos, Silva G de CG, Zogheib JB, Reis DP dos. Hymenoptera venom allergy: outpatient aspects and urgency. Revista Médica de Minas Gerais. 2014;24.

Pumphrey. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions: Lessons for management of anaphylaxis. Clinical & Experimental Allergy. agosto de 2000;30(8):1144–50.

Santos S, et al. Alergia a veneno de himenópteros na criança. Porto Alegre: Scientia Medica; 2012. v. 22, n. 4, p 203-207.

Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. agosto de 2009; 9(4):351–6.

Togni OC. Diversidade de vespas sociais (Hymenoptera, Vespidae) na mata atlântica do litoral norte do Estado de São Paulo [Dissertação de Mestrado]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista; 2009.

Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. CMAJ. 1o de maio de 1987;136(9):929–33.

Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med. 6 de dezembro de 1990;323(23):1601–3.

Watanabe A, Castro F. Alergia a Venenos de Insetos. 2. ed.. Manole; 2016.

Lomeu LC, Daniel LD, Miranda RPR, de Assis JP. Reações alérgicas a ferroadas de insetos da classe Hymenoptera: uma revisão de literatura. Arq Asma Alerg Imunol.

CAPÍTULO
20

IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

João Ignácio Oliveira Uchôa
Luis Edmilson Alves Cezar
Mariana Gonçalves Ferreira Moreira Portela
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A imunoterapia alérgeno-específica (IT) foi apresentada pela primeira vez como tratamento para doenças alérgicas respiratórias na Inglaterra pelos pesquisadores Leonard Noon e John Freeman, com o primeiro trabalho publicado sobre o tema no ano de 1911. Desde então, a IT é utilizada como forma de imunomodulação contra doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE). A IT é definida como a administração repetida de um alérgeno específico a um paciente com uma condição clínica alérgica, seja ela respiratória ou causada por algum alimento. Suas vias de administração mais conhecidas são: oral, sublingual (SLIT), intralinfática, subcutânea (SCIT), intradérmica e localmente na narina, tendo um amplo espectro de recomendação, podendo ser indicada em casos de asma, picadas de insetos e no aumento da tolerância a alimentos, por exemplo. O objetivo primordial da IT é aumentar a tolerância aos alérgenos, por meio de diversos eventos celulares e moleculares relacionados com a inibição precoce e tardia da responsividade alergênica, com consequente redução dos sintomas clínicos e da necessidade de prescrição farmacológica.

Apesar de ser um tratamento estabelecido, ainda existem pontos a serem elucidados na IT, como o manejo para uma tolerância mais definitiva. Por isso, pesquisas continuam a progredir no estudo dessa terapia, que vem se tornando uma opção cada vez mais viável para o tratamento de quadros alérgicos graves. Neste capítulo, serão abordados: a ação imunológica, a eficácia clínica atual

e as perspectivas futuras, os extratos alergênicos atualmente utilizados, as indicações clínicas, as contraindicações e os riscos associados à imunoterapia alérgeno-específica.

PADRONIZAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS

A padronização dos extratos alergênicos visa à manutenção da potência e da composição do produto. Essa potência é definida como a dose necessária para uma resposta clínica especificada. Além de ser de suma importância para o tratamento, a padronização dos extratos também é essencial para o diagnóstico, visto que a administração desses componentes causa no paciente uma reação de imunidade do tipo 2. Dessa forma, é fundamental ressaltar que os melhores resultados terapêuticos são obtidos quando a IT é realizada com o mesmo extrato utilizado na condução dos testes *in vitro*, como os ensaios de inibição da determinação sérica de IgE específica (ELISA e RAST). A utilização de extratos padronizados deve ser sempre priorizada em detrimento dos extratos não padronizados, uma vez que o uso daqueles proporciona uma redução da frequência e da gravidade das reações adversas decorrentes da imunoterapia.

MECANISMOS DE AÇÃO

A resposta alérgica exacerbada é mediada pela desregulação da imunidade do tipo 2, associada ao aumento na concentração sérica de IgE alérgeno-específica. A degranulação IgE-dependente de basófilos e mastócitos, após a reticulação, resulta na liberação de mediadores pré-formados, como a histamina. O contato desses mediadores com metabólitos sintetizados a partir do ácido araquidônico contribui para a inflamação alérgica, desencadeando os sintomas característicos da cascata de respostas mediadas por IgE.

Diante deste cenário, a imunoterapia alérgeno-específica atua por meio de diversos mecanismos para inibir a resposta alérgica em suas fases inicial e tardia. Inicialmente, observa-se a modulação de imunoglobulinas, favorecendo a produção de IgG com atividade bloqueadora para os alérgenos – com ênfase na subclasse de IgG4 – e desestimulando a produção de IgE alérgeno-específica. Competindo pelo mesmo sítio de ligação, a presença de mais IgGs favorece

sua ligação aos alérgenos em detrimento das IgEs, mitigando os efeitos da degranulação.

Contrariamente ao que se acreditava no passado, o simples desvio da resposta imune de Th2 para Th1 não é considerado o mecanismo-chave do sucesso da imunoterapia. Avanços recentes demonstraram que as alterações imunes resultantes da imunoterapia são explicadas principalmente pelo conhecimento das células T reguladoras (Treg) e células B reguladoras, e pelos mecanismos de tolerância periférica. As células Treg, em particular, têm um papel central na indução da tolerância imune, liberando citocinas supressoras como IL-10 e TGF-□, e expressando moléculas de superfície como CTLA-4 e PD-1 no microambiente. Essas ações resultam na modificação das respostas de células T e B, no aumento dos limiares de atividade para eosinófilos, basófilos e mastócitos, e na consequente limitação das cascatas inflamatórias, induzindo e mantendo um estado de anulação da resposta alérgeno-específica.

Nesse contexto, as células dendríticas (DCs) emergem como um alvo terapêutico fundamental. Alérgenos modificados, como os glicoconjugados com carboidratos derivados de *Saccharomyces cerevisiae*, são desenvolvidos para aumentar sua captação e apresentação pelas DCs através de receptores de carboidratos, como os receptores de manose e DC-SIGN. Essa estratégia permite que as DCs atuem tanto como imunoestimulantes quanto como vetores de entrega do antígeno, promovendo a geração de células T reguladoras (FOXP3+) e a produção de anticorpos bloqueadores potentes, enquanto ativam as DCs para um fenótipo tolerogênico. Curiosamente, o adjuvante convencional, o alúmen, pode comprometer as propriedades tolerogênicas induzidas por alguns desses conjugados alergoides-mananas. A maior absorção do alérgeno pelas DCs pode ainda otimizar o esquema de dosagem, permitindo um maior espaçamento entre as aplicações.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA

A imunoterapia alérgeno-específica é reconhecida como o único tratamento capaz de modificar o curso natural da doença alérgica, indo além do mero controle sintomático. A sua eficácia e segurança são amplamente documentadas por diversos estudos clínicos e meta-análises.

Eficácia: Por que o Paciente Melhora?

A eficácia da imunoterapia se manifesta de várias formas, culminando em uma melhora substancial da qualidade de vida dos pacientes. O principal motivo pelo qual o paciente melhora é a **indução de tolerância imunológica** ao alérgeno. Isso significa que o sistema imunológico do indivíduo "aprende" a não reagir de forma exagerada à substância que antes desencadeava a alergia.

Os principais benefícios da imunoterapia incluem:

- **Alteração do Curso Natural da Doença:** Diferente de medicamentos que apenas controlam os sintomas, a IT age na causa da alergia. Ela não só alivia os sintomas atuais, mas também pode prevenir a progressão da rinite alérgica para asma e o desenvolvimento de novas sensibilizações a outros alérgenos.
- **Redução dos Sintomas e da Necessidade de Medicação:** Pacientes em imunoterapia frequentemente experimentam uma diminuição significativa na frequência e intensidade dos sintomas alérgicos, levando a uma menor dependência de anti-histamínicos, descongestionantes nasais, corticoides inalatórios e outros medicamentos de resgate. Isso se traduz em menos efeitos colaterais e maior bem-estar.
- **Benefícios Sustentados:** Um dos grandes diferenciais da IT é que seus efeitos benéficos podem perdurar por anos mesmo após a interrupção do tratamento, caracterizando uma tolerância de longa duração.
- **Melhora da Qualidade de Vida:** Com menos sintomas e menor necessidade de medicamentos, os pacientes conseguem realizar suas atividades diárias com mais conforto, melhorar o sono, o desempenho escolar ou profissional e participar de atividades sociais e esportivas que antes eram limitadas pela alergia.

Estudos clínicos robustos demonstram a eficácia da IT em diversas condições:

- **Rinite Alérgica:** Evidências sólidas confirmam a redução dos sintomas nasais e oculares, melhoria da qualidade de vida e prevenção do desenvolvimento de asma.

- **Asma Alérgica:** Especialmente em casos de asma leve a moderada, a IT pode reduzir a hiper-responsividade brônquica, a frequência de exacerbações e a necessidade de medicação de controle.
- **Alergia a Veneno de Himenópteros (abelhas, vespas e formigas):** Neste caso, a imunoterapia é literalmente salva-vidas, prevenindo reações anafiláticas graves e fatais em pacientes sensibilizados, com uma taxa de proteção de até 95%.
- **Dermatite Atópica:** Embora mais complexa, há evidências crescentes da eficácia da imunoterapia em alguns subtipos de dermatite atópica, especialmente quando a doença está associada a sensibilizações específicas a aeroalérgenos.

Segurança: Minimizando os Riscos

A segurança da imunoterapia tem sido um foco constante de pesquisa e aprimoramento. Embora, como qualquer tratamento médico, existam riscos de reações adversas, estas são geralmente bem gerenciadas.

- **Reações Locais:** São os eventos adversos mais comuns, especialmente na imunoterapia subcutânea (SCIT). Incluem vermelhidão, inchaço e coceira no local da aplicação, que geralmente são leves e transitórios.
- **Reações Sistêmicas:** São menos frequentes, mas podem ocorrer. Variam de sintomas leves (urticária, prurido generalizado) a reações graves (anafilaxia). A ocorrência de anafilaxia é rara, mas é o principal motivo pelo qual a IT deve ser administrada sob supervisão médica e em ambiente preparado para atendimento de emergência. A taxa de reações graves foi drasticamente reduzida com a padronização dos extratos e os protocolos de segurança.
- **Segurança da SLIT:** A imunoterapia sublingual (SLIT) é geralmente considerada mais segura que a SCIT, com um perfil de efeitos adversos predominantemente local (coceira na boca, inchaço leve da língua) e um risco muito baixo de reações sistêmicas graves, o que permite sua administração domiciliar após a orientação médica.

Para otimizar a segurança, é fundamental que a imunoterapia seja:

- **Realizada por Especialista:** Um médico alergista e imunologista possui o conhecimento necessário para indicar, prescrever e acompanhar o tratamento, avaliando o perfil de risco-benefício individual de cada paciente.
- **Com Extratos Padronizados:** A utilização de extratos com composição e potência conhecidas e controladas é crucial para a previsibilidade da resposta e a segurança.
- **Seguindo Protocolos Estabelecidos:** Os protocolos de dose e administração são desenhados para minimizar riscos, com aumentos graduais da dose (fase de indução) e manutenção em doses terapêuticas.
- **Com Orientação ao Paciente:** A adesão do paciente e a compreensão sobre como gerenciar efeitos colaterais leves e reconhecer sinais de alerta são essenciais para a segurança do tratamento.

INDICAÇÕES: QUEM PODE SE BENEFICIAR?

A imunoterapia alérgeno-específica é indicada para pacientes com alergias mediadas por IgE, cuja sensibilização ao alérgeno foi confirmada por testes diagnósticos (cutâneos ou sanguíneos). A decisão de iniciar a IT deve considerar a gravidade dos sintomas, o impacto na qualidade de vida e a resposta a tratamentos farmacológicos convencionais.

Condições Clínicas Onde a Imunoterapia é Indicada:

Abaixo, detalhamos as principais indicações da imunoterapia, ressaltando os benefícios esperados para cada condição:

Condição Alérgica	Características e Indicações	Benefícios Esperados
Rinite Alérgica	• Rinite moderada a grave, persistente, que não é bem controlada com medicamentos. • Sintomas que impactam significativamente a qualidade de vida. • Pacientes que não desejam uso crônico de medicamentos. • Confirmação de sensibilização a aeroalérgenos clinicamente relevantes (pólen, ácaros, epitélios de animais, fungos).	• Redução duradoura dos sintomas nasais (coriza, espirros, congestão, coceira) e oculares. • Diminuição da necessidade de medicamentos. • Prevenção da progressão da rinite para asma. • Prevenção de novas sensibilizações. • Melhora da qualidade de vida.
Asma Alérgica	• Asma leve a moderada persistente, quando desencadeada por alérgenos específicos (ex: ácaros, pólen). • Sintomas não controlados adequadamente com terapia farmacológica. • Coexistência de asma e rinite alérgica. • Confirmação de sensibilização a alérgenos relevantes.	• Redução da hiper-responsividade brônquica. • Diminuição da frequência e gravidade das exacerbações asmáticas. • Melhora da função pulmonar. • Redução da necessidade de medicamentos de controle e de resgate.
Alergia a Veneno de Himenópteros	• Histórico de reação sistêmica (anafilaxia) a ferroadas de abelhas, vespas ou formigas de fogo. • Confirmação de sensibilização ao veneno específico. • Recomendada para pacientes de todas as idades, incluindo crianças, após um evento anafilático.	• Proteção de até 95% contra futuras reações anafiláticas graves e fatais. • Redução da ansiedade e medo de novas ferroadas. • Permite ao paciente retomar atividades ao ar livre.
Dermatite Atópica	Casos graves e persistentes de dermatite atópica, especialmente em crianças. • Quando há uma clara associação com sensibilização a aeroalérgenos (ex: ácaros, pólen) que contribuem para a exacerbação das lesões.	• Melhora da gravidade das lesões cutâneas. • Redução do prurido e da necessidade de corticosteroides tópicos.

Condição Alérgica	Características e Indicações	Benefícios Esperados
Alergia Alimentar	• Atualmente, a imunoterapia para alergia alimentar é uma área de pesquisa promissora, com aprovação para alérgenos alimentares específicos (ex: amendoim em algumas regiões). • Indicações são muito específicas e dependem da disponibilidade de produtos aprovados e da avaliação rigorosa de um especialista.	• Indução de tolerância oral ao alimento, permitindo o consumo seguro de pequenas quantidades. • Redução do risco de reações acidentais graves.

Vantagens da Imunoterapia: Por que escolher este tratamento?

A imunoterapia alérgeno-específica oferece benefícios que vão além do alívio temporário dos sintomas, tornando-a uma opção terapêutica de destaque.

- **Ação na Causa da Doença:** Ao invés de apenas mascarar os sintomas, a IT modula a resposta imune, corrigindo o desequilíbrio que causa a alergia.
- **Efeitos Duradouros:** Os benefícios da IT podem persistir por anos após a conclusão do tratamento, o que a torna uma solução de longo prazo em comparação com a medicação diária.
- **Redução da Progressão da Doença:** Em crianças com rinite alérgica, a IT pode prevenir o desenvolvimento de asma, e em pacientes com alergia ao veneno de insetos, previne a ocorrência de anafilaxia, mudando a história natural da doença.
- **Diminuição da Necessidade de Medicamentos:** Ao induzir tolerância, a IT reduz a dependência de fármacos sintomáticos, melhorando a qualidade de vida e diminuindo os custos e efeitos colaterais associados ao uso contínuo de medicamentos.
- **Prevenção de Novas Sensibilizações:** A modulação imunológica promovida pela IT pode inibir o desenvolvimento de novas alergias, um benefício importante em pacientes polissensibilizados ou com predisposição genética.

CONTRAINDICAÇÕES

Existem certos cuidados a serem tomados quanto à aplicação da imunoterapia. O manejo do alérgeno padronizado deve seguir um protocolo de aplicação reconhecido e ser aplicado quando outras alternativas forem esgotadas. Riscos elevados têm relação com a presença de alguma doença de base grave e não controlada, assim como enfermidades que reduzem as chances de sobrevida em casos específicos de reações sistêmicas graves, pois podem potencializar os efeitos colaterais da adrenalina. Pacientes com asma instável, grave ou em crise não podem ser indicados para IT. Ainda, segundo a Associação Brasileira de Imunoterapia & Sociedade Brasileira de Pediatria, existe contraindicação para pacientes que possuem doenças coronarianas – devido ao risco de apresentarem uma anafilaxia grave; utilizam betabloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) – por bloquear ou atenuar a resposta à epinefrina. Outras contraindicações formais são a presença de doenças autoimunes ou de imunodeficiências. Geralmente, não se inicia ou aumenta a dose da IT na gravidez, uma vez que o choque anafilático pode ser associado a trabalho de parto prematuro, hipoxia fetal e aborto espontâneo, embora possa ser continuada, caso iniciada antes do período gestacional.

EFEITOS ADVERSOS

Como todo tratamento, a IT apresenta efeitos adversos, porém, como não se trata de um único fármaco, os efeitos indesejáveis decorrentes da IT dependerão do extrato alergênico utilizado e de suas características. Em estudo realizado por Mafra et al., as reações adversas tinham, em sua grande maioria, eventos cutâneos, dentre estes: eritema no local de aplicação (SCIT) e prurido. Seguido por sintomas respiratórios, como: sintomas nasais, sibilância, tosse e coriza. E, por fim, alguns sintomas oculares, incluindo prurido e lacrimejamento. A maior parte dos sintomas era de gravidade moderada, correspondendo a um total de 57% dos efeitos adversos constatados. Não obstante, vale ressaltar que esses efeitos apareciam em um intervalo de tempo de até trinta minutos depois da aplicação local. É importante salientar que o estudo relatado incluiu pacientes que tinham diagnóstico de rinite, asma, conjuntivite alérgica ou dermatite atópica em tratamento com dose de manutenção de imunoterapia

a pelo menos três anos e que foram tratados com extrato de ácaros por via subcutânea (SCIT). Outros efeitos adversos relatados na literatura também estão intimamente relacionados com a forma de administração. De tal forma que, por via oral, existem casos de urticária relatados com extratos em altas doses, além de sintomas gastrointestinais leves. Por outro lado, a via nasal apresentou efeitos mais locais, como a rinite. Por último, a via brônquica não é recomendada dada sua falta de eficácia comprovada e ao risco de efeito adverso grave; desta maneira, tal via de administração fica restrita a estudos clínicos controlados.

ESTRATÉGIAS FUTURAS PARA ITA

As atuais pesquisas no campo da imunoterapia, que mostram resultados promissores, buscam encontrar novos imunoterápicos que tenham uma maior eficácia e segurança, ao passo que reduzem a duração do tratamento. Nesse contexto, surge a associação de anti-IgE e anti-IL4 (considerados biológicos) com a imunoterapia, sendo uma alternativa de tratamento amplamente pesquisada e já aprovada para tratamento de asma severa, urticária crônica idiopática e dermatite atópica severa. Na diversificação dos imunoterápicos, há aprofundamento no uso de alérgenos recombinantes, derivados hipoalergênicos e peptídeos. Os alérgenos recombinantes, por exemplo, são projetados para conter epítopos de células T e IgE dos alérgenos naturais. Embora possam, teoricamente, ter riscos de efeitos adversos semelhantes aos alérgenos naturais, o interesse na pesquisa e desenvolvimento dessas moléculas permanece alto, buscando-se otimizar sua segurança e imunogenicidade. Os derivados hipoalergênicos são modificações sequenciais de alérgenos, que reduzem a reatividade de IgEs, por um mecanismo de ativação de IgGs. Estudos ainda em estado pré-clínico e na fase III mostram resultados promissores. O uso de peptídeos, conforme a teoria, funcionaria para o aumento da tolerância, porém, resultados em pesquisas foram conflitantes. Ainda nas alternativas, já é descrito o uso de adjuvantes para aumento da imunogenicidade. A exemplo, há o alúmen, adjuvante mais consagrado, e a tirosina monocristalina, alternativa recente com rápida biodegradação e consequente redução da toxicidade, que age facilitando a resposta alérgica da IgG4 e melhora a secreção de IL-10 por células T. A conjugação direta de adjuvantes com alérgenos também se mostra promissora em ensaios pré-clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia alérgeno-específica permanece o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença alérgica, oferecendo uma abordagem com eficácia e segurança comprovadas. Os avanços no entendimento de seus mecanismos, especialmente o papel das células T reguladoras e das células dendríticas, e o desenvolvimento de novos adjuvantes, como os glicoconjugados, abrem novas perspectivas para otimizar os regimes de tratamento, reduzir a duração e melhorar a adesão dos pacientes. A constante pesquisa nesta área visa aprimorar a segurança e a eficácia, consolidando a imunoterapia como uma ferramenta indispensável no manejo das doenças alérgicas.

REFERÊNCIAS

Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:358-68.

Pfaar O, Bonini S, Cardona V, Demoly P, Jakob T, Jutel M, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. Allergy. 2018;73(Suppl104):5-23.

Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. Allergol Int. 2020 Oct;69(4):549-60. doi: 10.1016/j. alit.2020.08.002.

Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:157-64.

Pereira VAR, Aun WCT, Mello JF. Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):257-62.

Schülke S, Vieths S. Dendritic cell targeting with C-type lectins for improvement of allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):568-70.

Pfaar O, Creticos PS, Kleine-Tebbe J, Canonica GW, Palomares O, Schülke S. One Hundred Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Broad Look Into the Future. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May;9(5):1791-803. doi: 10.1016/j. jaip.2020.12.067. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3851. PMID: 33966868.

Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, van de Veen W, Akdis M, Akdis CA. Highlights of Novel Vaccination Strategies in Allergen Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am. 2020 Feb;40(1):15-24. doi: 10.1016/j.iac.2019.09.010.

Sheng KC, Pouniotis DS, Wright MD, Tang CK, Lazoura E, Pietersz GA, et al. Mannan derivatives induce phenotypic and functional maturation of mouse dendritic cells. Immunology. 2006 Jul;118(3):372-83. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02384.x.

Tada H, Nemoto E, Shimauchi H, Watanabe T, Mikami T, Matsumoto T, et al. Saccharomyces cerevisiae- and Candida albicans-derived mannan induced production of tumor necrosis factor alpha by human monocytes in a CD14- and Toll-like receptor 4-dependent manner. Microbiol Immunol. 2002;46(7):503-12.

Weinberger EE, Himly M, Myschik J, Hauser M, Altmann F, Isakovic A, et al. Generation of hypoallergenic neoglycoconjugates for dendritic cell targeted vaccination: a novel tool for specific immunotherapy. J Control Release. 2013 Jan 28;165(2):101-9.

Manzano AI, Javier Cañada F, Cases B, Sirvent S, Soria I, Palomares O, et al. Structural studies of novel glycoconjugates from polymerized allergens (allergoids) and mannans as allergy vaccines. Glycoconj J. 2016 Feb;33(1):93-101. doi: 10.1007/s10719-015-9640-4.

Bona C, Bot A. The 2011 Nobel Prize - honoring the memory of Dr. Ralph Steinman. Int Rev Immunol. 2011 Oct-Dec;30(5-6):233-4. doi: 10.3109/08830185.2011.630972.

Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, Cases B, Manzano AI, Diez-Rivero CM, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):558-67.e11

Benito-Villalvilla C, Soria I, Subiza JL, Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. Allergo J Int. 2018;27(8):256-262. doi: 10.1007/s40629-018-0069-8.

Benito-Villalvilla C, Soria I, Pérez-Diego M, Fernández-Caldas E, Subiza JL, Palomares O. Alum impairs tolerogenic properties induced by allergoid-mannan conjugates inhibiting mTOR and metabolic reprogramming in human DCs. Allergy. 2020 Mar;75(3):648-59. doi: 10.1111/all.14036.

Oliveira CH, Binotti RS. Uso de polissacarídeos em esquemas de imunoterapia. Rev bras alerg imunopatol. 2002;25(6):200-3.

Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, Kisand K, Rebane A, Subiza JL, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jan;149(1):212-22.e9. doi: 10.1016/j. jaci.2021.06.012.

Vigoritto MA, Pradez G. New perspectives in immunotherapy: the importance of dendritic cells in allergen-specific immunotherapy. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):499-503.

CAPÍTULO
21

ALERGIA OCULAR

Carlos Henrique Santos Góis Filho
Andrezza Lima Viana
Thiago Santiago Ferreira
Giovanna Hernandes Battagello
Cynthia Mafra Fonseca de Lima

INTRODUÇÃO

A alergia ocular, também chamada de conjuntivite alérgica (CA), faz parte de uma série de doenças caracterizadas pela hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE). Essa alergia é desencadeada, principalmente, por aeroalérgenos, como ácaros da poeira doméstica e pólen de gramíneas. Os principais sintomas dessa patologia envolvem olhos vermelhos, prurido ocular ou periocular e lacrimejamento. A CA, na maioria dos pacientes, associa-se a outros quadros alérgicos, como rinite, asma e dermatite atópica. Trata-se de uma patologia frequente, porém tem alto índice de subdiagnósticos.

Existem quatro camadas no olho que estão intimamente envolvidas nas reações imunológicas. A porção anterior, que é composta pelo filme lacrimal e conjuntiva, constitui a primeira barreira de proteção contra aeroalérgenos, substâncias químicas e agentes infecciosos. A esclera, que geralmente está envolvida em doenças do tecido conectivo. O trato uveal, que é o sítio de produção do humor aquoso e também é uma região altamente vascularizada. Normalmente, o trato uveal está envolvido em reações inflamatórias associadas ao depósito de complexos imunes. Por fim, a retina, que se trata de uma extensão do sistema nervoso central.

Dessa forma, nota-se que o olho é um órgão complexo e possui diversas características que conferem uma vulnerabilidade do ponto de vista alérgico.

Entre essas particularidades, destaca-se: uma rica vascularização, alta sensibilidade de seus vasos conjuntivais, grande quantidade de mastócitos e sede de produção de imunoglobulina E.

EPIDEMIOLOGIA

Devido a associação entre alergia ocular e rinite alérgica (RA), a maior parte dos dados epidemiológicos referentes à CA são de estudos sobre a RA. Ademais, essa patologia é frequentemente subdiagnosticada em pacientes que possuem RA e asma, pois os sintomas oculares são pouco valorizados. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 15 a 20% da população é afetada pela CA. Em pacientes com RA, a alergia ocular pode estar presente entre 30 a 70% dos casos. Os sintomas mais frequentes, de acordo com a maioria dos estudos, são lacrimejamento (74%), fotofobia (50%) e sensação de corpo estranho (37%).

FISIOPATOLOGIA

A conjuntiva do olho possui uma fina camada de filme lacrimal. Esse filme é dividido em uma parte lipídica externa, uma camada aquosa intermediária e uma camada mucoproteína interna. A camada aquosa intermediária contém proteínas imunologicamente ativas, como IgA, IgG, IgM, IgE, triptase, histamina e lactoferrina. Por conseguinte, a conjuntiva do olho está suscetível a diversas reações de hipersensibilidade.

A reação tipo I ocorre quando, em pacientes geneticamente predispostos, há uma produção de IgE específica contra um alérgeno. Devido a alta afinidade de IgE pelos mastócitos, ocorre a degranulação destas células e liberação de mediadores químicos. Esses mediadores, por sua vez, induzem efeitos biológicos resultando em prurido, lacrimejamento e hiperemia. Nota-se que o desenvolvimento de alergia ocular depende de fatores genéticos e ambientais, visto que necessita de uma predisposição genética e do contato com alérgenos específicos no ambiente.

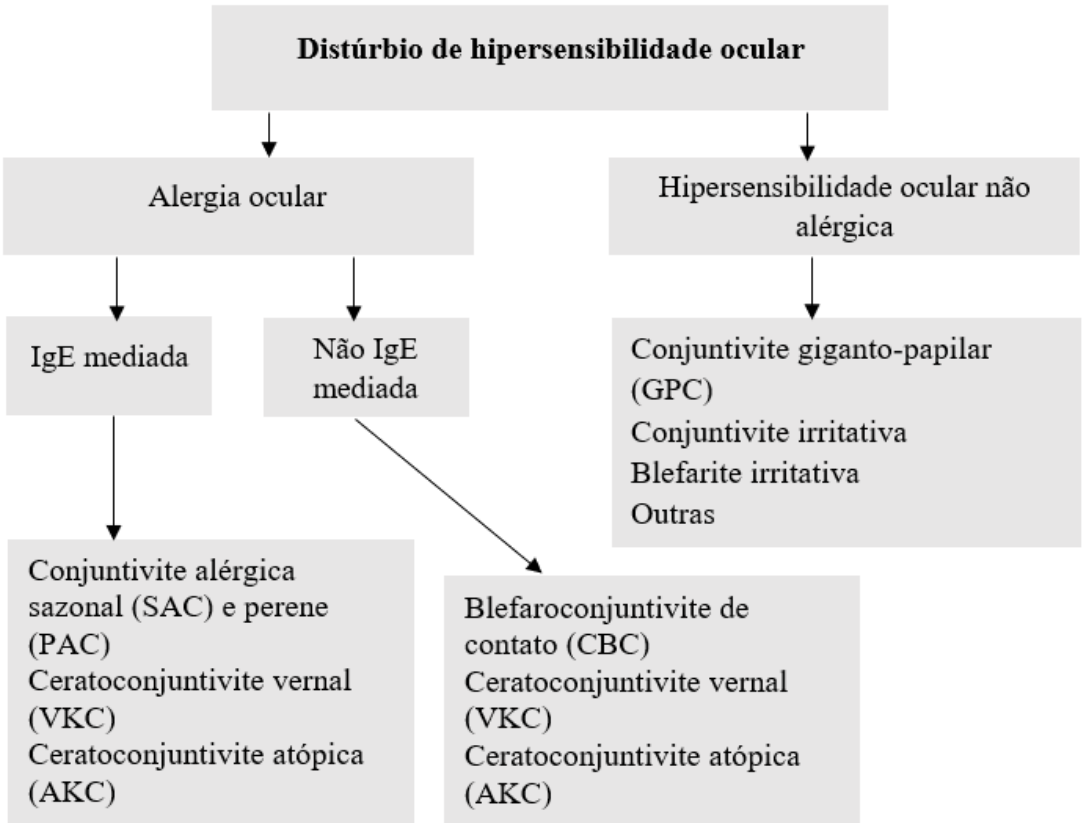
Ainda nesse filme lacrimal, devido a presença de diversos tipos de anticorpos, é possível que ocorra demais tipos de reações de hipersensibilidade. No caso de reações de hipersensibilidade tipo II, são mediados por imunoglobulinas das classes IgG e IgM ligados a células ou tecidos específicos.

Nas reações tipo III, a ligação antígeno-anticorpo ocorre no soro. Por fim, as reações tipo IV são, principalmente, mediadas por células T e têm início 48 horas após a lesão inicial. Compreender esses diferentes mecanismos permite entender as diferentes manifestações clínicas de alergia ocular e as diferenças dos principais tipos.

CLASSIFICAÇÃO

A partir das manifestações clínicas, é possível classificar a alergia ocular em seis apresentações, são elas: conjuntivite alérgica sazonal (CAS), conjuntivite alérgica perene (CAP), ceratoconjuntivite vernal (CCV), conjuntivite papilar gigante (CPG), ceratoconjuntivite atópica (CCA) e blefaroconjuntivite de contato (BCC).

Figura 1 - Classificação dos distúrbios de hipersensibilidade ocular.



Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais frequentes de alergia ocular são: prurido ocular e periocular, que pode variar desde uma coceira leve até um prurido intenso; hiperemia conjuntival; lacrimejamento; secreção ocular clara; sensação de visão embaçada; sensação de corpo estranho nos olhos; fotofobia; inchaço das pálpebras; olhos doloridos ou sensíveis; olheiras também podem estar presentes.

As manifestações clínicas podem ser classificadas por sua temporalidade, como esporádicos ou persistentes. Os esporádicos compreendam a duração menor ou igual a quatro dias por semana ou menor que quatro semanas seguidas. Enquanto os persistentes duram por mais de quatro dias por semana e mais que quatro semanas seguidas. Quanto à intensidade do desconforto ou à interferência nas atividades diárias causada por esses sintomas, pode-se classificar em manifestações leves, moderadas ou graves.

Quadro 1 - Classificação dos sintomas por sua temporalidade.

Classificação	Duração dos sintomas
Esporádicos	Duram menor ou igual a 4 dias por semana OU menor ou igual a 4 semanas seguidas
Persistentes	Duram mais que 4 dias por semana ou mais que 4 semanas seguidas

Fonte: Adaptado de Mourão EMM, 2023.

Quadro 2 - Classificação dos sintomas por sua intensidade.

Intensidade	Características
Leves	Sinais e sintomas não incomodam. Sem desconforto visual. Não interferem nas tarefas escolares e no trabalho. Não dificultam as atividades do dia a dia, leitura e/ou esportes.
Moderados (de 1 a 3 itens)	Sinais e sintomas incomodam. Tem desconforto visual. Interferem nas tarefas escolares e no trabalho. Dificultam as atividades do dia a dia, leitura e/ou esportes.
Graves (todos os itens)	Sinais e sintomas incomodam. Tem desconforto visual. Interferem nas tarefas escolares e no trabalho. Dificultam as atividades do dia a dia, leitura e/ou esportes.

Fonte: Adaptado de Mourão EMM, 2023.

Conjuntivite alérgica sazonal (CAS)

A conjuntivite alérgica sazonal, também conhecida como febre do feno, é um tipo de alergia ocular que se destaca pela sua natureza autolimitada, evidenciando sintomas típicos da conjuntivite alérgica aguda em um período determinado. Entre os sintomas, destaca-se, principalmente, a coceira intermitente, além da presença de vermelhidão conjuntival, lacrimejamento, edema palpebral e pequena hipertrofia papilar da conjuntiva tarsal. Esta condição é desencadeada por uma hipersensibilidade do tipo I mediada por IgE, frequentemente associado a rinite alérgica e/ou asma.

A sazonalidade climática exerce um papel fundamental na incidência e no desencadeamento das manifestações clínicas relacionadas à CAS. Essa influência é justificada pela variação dos fatores ambientais ao longo do ano. A prevalência da condição é mais notável durante as estações da primavera e outono, uma vez que nesses períodos ocorre um aumento predominante nos níveis de pólen.

Conjuntivite alérgica perene (CAP)

A conjuntivite alérgica perene é uma condição crônica, uma vez que se manifesta por uma reação mediada por IgE a alérgenos que permanecem presentes ao longo de todo o ano, como ácaros, baratas, pelos de animais, esporos de fungos. Assim, a CAP apresenta sintomas persistentes, geralmente de intensidade leve, que podem ser agravados por exposições mais prolongadas ou intensas aos alérgenos. Além disso, esses sintomas podem ser exacerbados por fatores irritantes inespecíficos.

Ceratoconjuntivite vernal (CCV)

A ceratoconjuntivite vernal é uma apresentação clínica rara, persistente e severa da alergia ocular. Surge com maior frequência em regiões de clima quente e está intrinsecamente associada a indivíduos ou famílias com histórico de atopia, afetando crianças e adultos jovens. Observa-se frequentemente uma associação entre a ceratoconjuntivite vernal e condições como asma, eczema

ou rinite alérgica sazonal, sendo comum que a maioria dos pacientes apresente uma ou mais dessas afecções.

Os sintomas característicos da CCV incluem prurido ocular bilateral intenso, lacrimejamento, queimor e fotofobia, apresentando um curso autolimitado e diferentes subtipos, como o limbal, o tarsal e o misto. Em todos esses subtipos, existe a possibilidade de desenvolvimento de úlceras de proteção, nas formas mais graves. A CCV é desencadeada por reações de hipersensibilidade tanto do tipo I quanto do tipo IV. Essas reações envolvem a participação de mastócitos, eosinófilos e linfócitos T, especialmente o subtipo Th2.

Ceratoconjuntivite atópica (CCA)

A ceratoconjuntivite atópica consiste em uma condição inflamatória crônica, caracterizada pelo comprometimento persistente bilateral que afeta as pálpebras, a conjuntiva e, potencialmente, a córnea. É considerada uma das complicações oftalmológicas mais graves da dermatite atópica, representando um maior risco de cegueira.

A CCA apresenta como característica típica a presença de lesões eczematosas nas pálpebras, que tendem a engrossar, endurecer e fissurar, frequentemente acompanhadas por inflamação, maceração e formação de crostas, caracterizando uma blefarite crônica. A CCA pode estar associada à colonização palpebral por *Staphylococcus aureus* e disfunção da glândula meibomiana. Sua complicação mais grave envolve o desenvolvimento de ceratopatia com neovascularização, que pode desencadear cataratas, herpes simples, ceratocone, fibrose conjuntival e descolamento da retina.

Na patogênese da CCA, estão implicados mecanismos mediados por IgE, Th2 e Th1. É frequente observar antecedentes familiares de outras doenças atópicas com elevados níveis de IgE sérica.

Blefaroconjuntivite de contato (BCC)

A blefaroconjuntivite de contato é uma reação alérgica não mediada por IgE, manifestada na pele das pálpebras, podendo ou não envolver a área extraocular e afetar a conjuntiva. É desencadeada por diversas substâncias, muitas vezes associada ao uso repetido de medicação ocular, resultante da

toxicidade ou sensibilização de contato aos constituintes dos medicamentos, especialmente os conservantes. Da mesma forma, pode ser desencadeada por produtos aplicados em outras regiões, como cabelo ou unhas, que foram inadvertidamente transferidos para os olhos.

Os sintomas mais predominantes incluem prurido e sensação de queimação nas pálpebras, frequentemente acompanhados de edema, eritema, eczema ou liquenificação na pele palpebral. Ao exame físico, também é possível observar hiperemia conjuntival e presença de papilas.

Conjuntivite giganto-papilar (CPG)

A conjuntivite giganto-papilar é uma inflamação iniciada por hipersensibilidade não alérgica, resultado do contato frequente de produtos com a superfície ocular. Este contato ocorre mais comumente com lentes de contato, produtos de limpeza e conservantes, próteses oculares, suturas pós-operatórias, fivelas esclerais expostas, bolhas filtrantes de glaucoma e ceratopatia de banda elevada.

A etiologia da CPG é multifatorial, sendo associada principalmente ao uso de lentes de contato. O tipo e composição da lente pode ser um fator responsável pela incidência da resposta imune, uma vez que dependendo da composição do aparato oftálmico, diferentes respostas imunológicas podem ser desencadeadas. Além do tipo de lente, outros fatores influenciam e estão associados a uma maior incidência de CPG, como a substituição das lentes de contato, aumento do tempo de uso, má higiene das lentes, aumento do tamanho da lente e ajuste inadequado.

A CPG apresenta sintomas como prurido ocular, sensação de corpo estranho, visão turva e produção de secreções mucosas. Os pacientes desenvolvem uma reação papilar na pálpebra superior, podendo ou não estar associada à queratopatia. Além disso, os estágios iniciais da CPG podem ser assintomáticos, embora os sinais precoces possam ser identificados por meio de uma avaliação com lâmpada de fenda. A recuperação da CPG geralmente ocorre ao remover o agente causador, como por meio da interrupção do uso de lentes de contato.

Quadro 3 - Características dos principais distúrbios de hipersensibilidade ocular: CAS, CAP e CCV.

Características	CAS	CAP	CCV
Incidência	++++	++	+
Apresentação	Intermitente	Persistente	Persistente com exacerbações intermitentes
Mecanismo Imunológico	IgE	IgE	IgE/Não IgE
Contexto clínico	Rinite alérgica	Rinite alérgica	Atopia
Idade/sexo	Início: infância/ adulto jovem	Início: infância/ adulto jovem	++ Crianças, sexo M. (M/F=3/1); resolução > 20
Pálpebras	Edema	Edema	Edema, ptose
Conjuntivite	Papilas	Papilas	Papilas gigantes
Córnea	-	-	Nódulo de Horner-Trantas, úlceras, CPS

Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

Quadro 4 - Características dos principais distúrbios de hipersensibilidade ocular: CCA, BCC e CPG.

Características	CCA	BCC	CPG
Incidência	+/-	-	-
Apresentação	Crônico	Crônico com exacerbações intermitentes	Persistente
Mecanismo Imunológico	IgE/Não IgE	Não IgE	Não alérgico
Contexto clínico	Dermatite atópica	+- Dermatite contato em outros locais	Sem atopia
Idade/sexo	++ Adultos (18-50 anos)	++ Mulheres de meia idade ou mais velhas (F/M=2/1)	-
Pálpebras	Eczema/blefarite	Eczema	-
Conjuntivite	Papilas gigantes	Hiperemia	Papilas gigantes
Córnea	Nódulo de Horner-Trantas, úlceras, CPS	-	Raro

CAS = conjuntivite alérgica sazonal. CAP = conjuntivite alérgica perene; CCV = ceratoconjuntivite vernal. CCA = ceratoconjuntivite atópica. BCC = blefaroconjuntivite de contato. CPG = conjuntivite gigantopapilar. CPS = ceratite pontilhada superficial.

Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

DIAGNÓSTICO

Ao lidar com um paciente com suspeita de alergia ocular, deve-se buscar a origem etiológica para determinar se os sintomas são decorrentes de uma condição primária ou se são secundários a outras patologias. Dessa forma, durante a anamnese é importante investigar uma série de informações que podem ajudar no diagnóstico.

Quadro 5 - Informações que devem ser investigadas durante a anamnese.

Informações que devem ser coletadas durante a anamnese
Duração dos sintomas, sua evolução e recorrência.
Fatores que os exacerbam.
Apresentação uni ou bilateral.
Tipo de secreção: seroso, mucoso, purulento, filamentoso, entre outros.
Exposição a diferentes ambientes e/ou substâncias.
Hábito de friccionar os olhos.
Uso de lente de contato: uso do regime, tipo de lentes, higiene, líquidos de limpeza, entre outros.
História pessoal e familiar de alergias, como asma, eczema, atopia, entre outros.
Uso de medicamentos tópicos e/ou sistêmicos.
Comprometimento imunológico: imunossupressão, quimioterapia, transplantes, entre outros.
Doenças sistêmicas: atopia, síndrome de Stevens Johnson, câncer, entre outros.
Exposição à fumaça do tabaco: fumante ativo ou passivo, uso de drogas ilícitas.
Ocupações e hobbies, exposição a poluentes do ar, viagens, hábitos de exercício, dieta, entre outros.

Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

O exame físico desse paciente pode ser útil para identificar sinais e sintomas que podem corroborar ou afastar o diagnóstico de alergia ocular. A presença de linfadenopatias regionais, principalmente pré-auriculares, pode falar a favor de alguma doença infecciosa. Na pele, deve-se buscar sinais de rosácea, eczema, seborreia, entre outros. Nas pálpebras e anexos, deve-se investigar sinais de inflamação, descoloração, ulcerações, nódulos e/ou perda de cílios. Ademais, deve-se buscar sintomas, como hiperemia, presença de folículos e papilas, aderência de pálpebras, prurido, irritação, dor, fotofobia, visão turva, epífora (lacrimejamento excessivo), entre outras manifestações. O uso da lâmpada de fenda (biomicroscópio) também pode ser útil para realizar um exame físico mais completo das estruturas acometidas.

De forma geral, o diagnóstico das diferentes conjuntivites alérgicas é clínico e a sua etiologia deve ser investigada através da pesquisa de IgE específica para alérgenos suspeitos. Pode-se utilizar TC alérgico ou a pesquisa de IgE específica no soro, ambos têm a capacidade de identificar alergia aos alérgenos investigados. Pode ser feito os dois tipos de testes simultaneamente, com objetivo de complementar o outro.

O teste de provocação conjuntival com alérgenos é usado para investigar doenças de hipersensibilidade ocular externa mediadas por IgE. O objetivo deste teste é provocar os sinais e sintomas da conjuntivite alérgica quando exposto a um determinado alérgeno. Se durante a provocação ocorrer uma hiperreatividade conjuntival específica ao alérgeno, pode-se confirmar o alérgeno testado como a causa etiológica da alergia ocular. Esse método diagnóstico é utilizado, principalmente, para casos de suspeita de conjuntivite alérgica sazonal e perene.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas da alergia ocular são comuns a uma variedade grande de patologias. Por conseguinte, é necessário buscar na história clínica fatores que corroboram com o diagnóstico de conjuntivite alérgica. Entre outras possíveis causas dos sinais e sintomas encontrados na alergia ocular, destaca-se: disfunção do filme lacrimal, infecções subagudas e crônicas, doenças autoimunes e inflamatórias. O olho vermelho, por sua vez, está

presente em quase todas as formas de conjuntivite, porém pode estar associado ao comprometimento de outras estruturas do olho, como em casos de esclerite, uveíte e glaucoma agudo.

TRATAMENTO

Inicialmente, deve ser implementado o tratamento não farmacológico que consiste em orientações gerais sobre a patologia, como o prognóstico da alergia ocular e suas complicações quando o controle é inadequado. O paciente deve ter cuidados básicos com sua visão, como evitar a fricção dos olhos. O uso de colírios de lágrimas artificiais ou soluções oculares sem conservantes podem ser benéficos para diluir e remover antígenos da superfície ocular. A lavagem frequente dos olhos com água corrente deve ser contraindicada, pois pode contribuir com a instabilidade da camada lacrimal.

Os pacientes que fazem uso de lentes de contato devem interromper o seu uso em períodos sintomáticos, pois sua utilização facilita a adesão de alérgenos na superfície das lentes. Os agentes de limpeza e soluções de armazenamento da lente devem ser isentos de conservantes. Essas medidas básicas, associadas a uma limpeza adequada das lentes, contribuem com o tratamento farmacológico, proporcionando um melhor alívio de sintomas.

Após a confirmação do diagnóstico etiológico da alergia ocular, deve-se realizar o controle ambiental, limitando a exposição do paciente ao alérgeno que desencadeia os sintomas. A redução de gatilhos inespecíficos, como a exposição ao sol, vento e água salgada, também contribui para prevenção de novas crises alérgicas.

O tratamento farmacológico da alergia ocular tem objetivo de fornecer alívio dos sintomas. Os anti-histamínicos orais são uma boa opção, porém possuem um tempo de início de ação prolongado. Os antagonistas H1 de segunda geração, por sua vez, possuem a vantagem de causar menor efeito sedativo e menos efeitos anticolinérgicos quando comparado com os antagonistas H1 de primeira geração. É preferível o uso de medicamentos com atividade anti-histamínica e bloqueadora de mastócitos, visto que conferem um alívio sintomático com início de ação rápida e ação modificadora da doença.

O tratamento farmacológico da alergia ocular tem objetivo de fornecer alívio dos sintomas. Os anti-histamínicos orais são uma boa opção, porém possuem um tempo de início de ação prolongado. Os antagonistas H1 de segunda geração, por sua vez, possuem a vantagem de causar menor efeito sedativo e menos efeitos anticolinérgicos quando comparado com os antagonistas H1 de primeira geração. É preferível o uso de medicamentos com atividade anti-histamínica e bloqueadora de mastócitos, visto que conferem um alívio sintomático com início de ação rápida e ação modificadora da doença.

Descongestionantes tópicos, também fazem parte do tratamento farmacológico, visto que reduzem sintomas, como eritema, congestão vascular e edema palpebral. Esse efeito se deve pela ação vasoconstritora local. Apesar do alívio dos sintomas, esses descongestionantes não possuem efeito preventivo da resposta alérgica. O uso crônico é contraindicado, pois pode levar a instabilidade do filme lacrimal e irritação da conjuntiva. Os melhores resultados sintomatológicos foram encontrados com o uso combinado de anti-histamínico e vasoconstritor quando comparado ao uso deles separadamente.

Corticosteroides tópicos devem ser guardados como arma terapêutica para casos agudos mais graves, requerendo terapia de 3 a 5 dias. O uso crônico dessa medicação para distúrbios oculares só deve ser realizado com acompanhamento de um oftalmologista, visto que a administração local pode aumentar a pressão intraocular. Ademais, os corticosteroides tópicos estão associados à predisposição de infecções virais, por conseguinte, deve-se evitar naqueles pacientes com suspeita de exposição viral ou conjuntivite unilateral.

A imunomodulação tópica, através de inibidores de calcineurina tópicos, é usada como agente poupador de corticoides em casos de ceratoconjuntivite vernal e ceratoconjuntivite atópica dependentes de corticoides. A ciclosporina A e o tacrolimo são as drogas de escolha para essa substituição. Já a imunomodulação sistêmica fica resguardada para casos refratários e com risco de perda de visão por ceratoconjuntivite atópica. A principal droga para imunomodulação sistêmica é a ciclosporina, porém outras opções alternativas incluem azatioprina e micofenolato de mofetil.

Alguns pacientes não se sentem confortáveis com a necessidade de utilizar com frequência ou diariamente fármacos por via oral ou tópico para

controlar os sintomas. Dessa forma, a IT é uma opção viável na alergia ocular mediada por IgE e com alérgenos definidos. A IT deve ser usada em conjunto com todas as formas de tratamento farmacológico e não farmacológico, com intuito de tornar o paciente assintomático mais rapidamente. A principal via de aplicação de alérgenos na IT é a subcutânea, porém a IT sublingual também é uma alternativa segura.

O uso de biológicos na conjuntivite alérgica ainda vem sendo estudado e, até o momento, ainda não há indicação formal para o seu uso. As principais medicações que estão sendo estudadas são omalizumabe e o dupilumabe. Outros tratamentos alternativos são descritos na literatura, porém existem estudos escassos para sua indicação. Entre esses tratamentos alternativos, destaca-se: terapia com plantas medicinais, medicina ayurvédica indiana, acupuntura, medicina energética, uso de probióticos.

Em pacientes com manifestações graves da alergia ocular e com difícil controle, pode ser interessante a assistência de um psicólogo, visto que os sintomas possuem impacto direto em sua qualidade de vida e a patologia impõe limitações para esses pacientes. Dessa forma, é válido adotar uma abordagem multiprofissional com o médico especialista, o psicólogo e apoio familiar.

Quadro 6 - Visão geral do tratamento de alergia ocular.

Intervenção terapêutica	Racional clínico	Agentes farmacológicos	Comentários
Afastamento	Efetivo, simples	-	> 30% dos sintomas
Compressas frias	Diminui estímulo nervoso, reduz vasodilatação	-	Efetivo para sintomas leve a moderado
Lágrimas livres de conservantes	Lavagem	Lagrima artificial	Extremamente recomendado, confortável e seguro
Anti-histamínico e estabilizadores de mastócitos tópicos	Alívio no prurido	Olopatadina, cetotifeno	Anti-histamínico e estabilizador de mastócito
Estabilizadores de mastócitos tópcios	Seguros e efetivos	Cromoglicato	Alívio de sintomas leve a moderado

Corticosteroides tópicos	Alívio de todas as respostas inflamató-rias, incluindo erite-ma, edema e prurido	Loteprednol	Apropriado para curtos períodos. Evitar em infecções virais
Imunoterapia subcutânea ou sublingual	Identifica e modula a sensibilidade alérgica	-	Adjunto, além de tratar a rinite alérgica
Anti-histamínicos orais	Levemente efetivo no prurido	Sempre de 2º geração	Pode causar olho seco e piora dos sintomas

Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

AVALIAÇÃO DO CONTROLE

Hodiernamente, há uma escassez de questionários clínicos que possam auxiliar na avaliação da graduação dos sintomas oculares, por conseguinte, a avaliação torna-se dependente do observador. Recomenda-se que o médico, independente da ferramenta utilizada, conheça os pontos fortes e fracos do método. De forma geral, deve-se avaliar a persistência dos sintomas oculares, qual a frequência que eles aparecem e o quanto está impactando nas atividades diárias do paciente.

Quadro 7 - Critérios de controle de alergia ocular.

Critério	Controlado (todos abaixo)	Não-controlado (pelo menos 1 presente)
Sintomas oculares (prurido, lacrimejamento, desconforto visual)	Sem sintomas ou poucos sintomas ou menor ou igual a 2 dias/semana	Qualquer intensidade por mais de 2 dias/semana
Escala visual analógica	< 5 cm	> 5 cm
Hiperemia (escala de Efron)	0-1	2-4

Fonte: Adaptado de Chong-Neto HJ, et al., 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alergia ocular é uma condição caracterizada pela hipersensibilidade mediada por IgE, desencadeada por aeroalérgenos como ácaros da poeira doméstica e pólen. Pode estar associada a outras condições alérgicas, como rinite, asma e dermatite atópica. O olho é suscetível a reações imunológicas

devido à sua rica vascularização, sensibilidade vascular, presença significativa de mastócitos e produção de IgE. O desenvolvimento da alergia ocular depende de fatores genéticos e ambientais, exigindo predisposição genética e exposição a alérgenos específicos.

As manifestações mais frequentes de alergia ocular incluem prurido ocular e periocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, secreção ocular clara, visão embaçada, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, inchaço das pálpebras, olhos doloridos ou sensíveis, e presença de olheiras. Esses sintomas podem ser classificados quanto à temporalidade — esporádicos ou persistentes — quanto à intensidade do desconforto ou interferência nas atividades diárias — leves, moderados ou graves. A partir disso, a alergia ocular se manifesta em seis apresentações principais: conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica perene, ceratoconjuntivite vernal, conjuntivite papilar gigante, ceratoconjuntivite atópica e blefaroconjuntivite de contato.

O diagnóstico das conjuntivites oculares é clínico e deve ser feito por meio da coleta direcionada da anamnese, realizar um exame físico detalhado do olho e anexos. O médico deve sempre levar em consideração diagnósticos diferenciais, visto que os sintomas da alergia ocular podem mimetizar outras patologias distintas. Posteriormente, deve-se realizar o diagnóstico etiológico e identificar qual alérgeno é responsável pelas manifestações clínicas. Para isso, pode ser utilizado TC alérgico ou a pesquisa de IgE específica no soro.

O tratamento de alergia ocular consiste, primeiramente, em medidas gerais, como cuidados básicos com os olhos, evitando a fricção e associando o uso de lágrimas artificiais sem conservantes. Recomenda-se o controle ambiental reduzindo gatilhos específicos e inespecíficos. O médico deve orientar o paciente sobre sua patologia e seu prognóstico. O uso de medicamentos envolve anti-histamínicos orais, bloqueadores de mastócitos e descongestionantes tópicos. Em casos mais graves pode ser necessário o uso de corticosteroides tópicos e imunomoduladores. Por fim, a imunoterapia pode ser indicada para pacientes com alergia ocular mediada por IgE e com alérgeno desencadeador bem definido.

REFERÊNCIAS

Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. Arch Ophthalmol 1990;108:84–88.

Abelson MB, McLaughlin JT, Gomes PJ. Antihistamines in ocular allergy: are they all created equal? Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:205–211.

Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Surv Ophthalmol 1993;38(Suppl):141–148.

Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. Drugs 2005;65:215–228.

Bielory L. Alergic and Imunologic Disorders of the Eye. In Middleton Jre, rEED ce, Ellis EF, Adkinson JrN, Yunginger JW, Busse WW, ed Allergy – principles and practice, 5th ed. Missouri: Laura DeYoung/ 1998. P. 1148-1159.

Botelho, PBM et al. Ceratoconjuntivite alérgica e complicações no segmento ocular anterior de pacientes. Arq Bras Oftalmol 2003;66:25-8.

Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for care of contact dermatitis. Br J Dermatol 2001;145:877–885.

Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466–476.

Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a metaanalysis of randomized clinical trials. J Dermatolog Treat 2010;21:144–156.

Chong-Neto HJ, Cepeda A, Moreira AS, Leonardi A, Rosário C, Solé D, et al. Diretriz latino-americana sobre o diagnóstico e tratamento da alergia ocular - em nome da sociedade latinoamericana de alergia, asma e imunologia(Slaai). Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20221/01;6(1):4–48.

Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Mechanisms of antihistamines and mast cell stabilizers in ocular allergic inflammation. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2002;1:167–180.

Diallo JS. Tropical endemic limboconjunctivitis. Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop 1976;53:71–80.

Donshik PC, Ehlers WH, Ballow M. Conjuntivite papilar gigante. Immunol Allergy Clin. Norte. Am 2008;28(1):83–103.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832–836.

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813–824.

Leonardi A, De Domincis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Oct;7(5):429-35.

Mourão EMM. Alergia ocular. Rio de Janeiro, RJ: Mariola Comunicação; 2023.

Palmares J, Delgado L, Cidade M, Quadrado MJ, Filipe HP. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. Eur J Ophthalmol 2010;20:257–264.

Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. Ophthalmologica 2006;220:229–237.

Rosário CS, Cardozo CA, Chong-Neto HJ, Chong-Silva DC, Riedi CA, Rosario-Filho NA. Entendendo a alergia ocular. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 20201/01;4(1):78–84.

Smith AF, Pitt AD, Rodruiguez AE, Alio JL, Marti N, Teus M et al. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. Ophthalmic Epidemiol 2005;12:233–242.

Vieira T, Lopes C, Pereira AM, Araujo L, Moreira A, Delgado L. Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy -an approach in four clinical cases. Allergol Immunopathol (Madr) 2012;40:172–180.

CAPÍTULO
22

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Mariana Gonçalves Ferreira Moreira Portela

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica do esôfago, caracterizada pela infiltração predominantemente eosinofílica da mucosa esofágica e por sintomas de disfunção esofágica. Ao contrário do que se pensava no passado, a EoE não é uma manifestação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), mas sim uma entidade clínica e fisiopatológica distinta, reconhecida como uma condição imunomediada ou antígeno-mediada. A prevalência e a incidência da EoE têm aumentado globalmente nas últimas décadas, o que pode ser atribuído tanto à maior conscientização e capacidade diagnóstica quanto a fatores ambientais e genéticos.

A presença de eosinófilos no esôfago é fisiologicamente incomum. Quando estes são detectados em número significativo, indica uma condição patológica. A compreensão de que o esôfago é um órgão imunogênico ativo, capaz de responder a estímulos e antígenos específicos, tem sido fundamental para o avanço no entendimento e manejo da EoE. Esta doença afeta tanto populações pediátricas quanto adultas, apresentando manifestações clínicas variadas de acordo com a idade.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da esofagite eosinofílica é complexa e envolve uma interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A doença ocorre como resultado de uma reação imunogênica a diversos antígenos, comumente encontrados em alimentos e no ar.

Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição a esses antígenos desencadeia uma resposta imunológica desregulada. O processo inicia-se com a interação do sistema imune com alérgenos, levando à ativação de células T auxiliares tipo 2 (Th2). Essas células Th2 liberam uma série de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13). A IL-5, em particular, é crucial para a produção, recrutamento e ativação de eosinófilos. A interleucina-13, por sua vez, estimula a produção de eotaxina-3, uma quimiocina potente que recruta eosinófilos para a mucosa esofágica. A expressão excessiva de eotaxina-3 na mucosa esofágica é uma característica marcante da EoE.

Uma vez recrutados para o esôfago, os eosinófilos liberam proteínas e mediadores que causam inflamação e dano tecidual. Entre esses mediadores, destaca-se o fator de crescimento transformador beta (TGF-), que é um importante mediador da remodelação tecidual. O TGF- contribui para o desenvolvimento de fibrose e disfunção da musculatura lisa do esôfago, que se manifestam clinicamente como disfagia e impactação alimentar. A exposição repetida aos antígenos agrava essa remodelação e fibrose.

Existe uma forte correlação entre a EoE e a atopia. Muitos pacientes com EoE apresentam histórico de condições atópicas, como asma, rinite alérgica, dermatite atópica e alergias alimentares. Acredita-se que a EoE possa ser uma manifestação tardia da "marcha atópica", um fenômeno em que as manifestações alérgicas se desenvolvem sequencialmente ao longo da vida. Geneticamente, estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram genes como o TSLP (linfopoietina estromal tímica), localizado na região 5q22, que estão associados à predisposição para a doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da esofagite eosinofílica são heterogêneas e variam consideravelmente de acordo com a faixa etária, refletindo a progressão da doença e o tipo de disfunção esofágica. A suspeição clínica é crucial, pois alguns pacientes podem apresentar endoscopia com aspecto normal.

Em **crianças menores e lactentes**, os sintomas tendem a ser inespecíficos e podem incluir:

- Dificuldades alimentares (recusa alimentar, seletividade)
- Vômitos frequentes
- Dor abdominal
- Baixo ganho de peso ou falha de crescimento pondero-estatural
- Irritabilidade durante as refeições

Em **crianças maiores, adolescentes e adultos**, as manifestações mais comuns refletem a disfunção motora e a remodelação fibrosa do esôfago, tais como:

- **Disfagia:** Dificuldade para engolir, principalmente alimentos sólidos. Este é o sintoma mais comum em adultos.
- **Impactação alimentar:** Sensação de que o alimento "parou" no esôfago, frequentemente necessitando de intervenção médica de emergência para remoção. Este é um sintoma de apresentação comum em pacientes com EoE não diagnosticada.
- Dor torácica ou epigástrica que não melhora com antiácidos.
- Pirose (azia) resistente ao tratamento padrão para DRGE.
- Disfunção do esôfago, como sensibilidade aumentada à temperatura dos alimentos.

É importante notar que muitos pacientes com EoE adotam hábitos compensatórios, como mastigar os alimentos de forma excessiva, ingerir líquidos durante as refeições ou evitar certos alimentos, o que pode atrasar o diagnóstico. Além disso, a presença de outras condições atópicas, como asma, rinite alérgica sazonal, dermatite atópica ou alergias alimentares, deve aumentar a suspeita de EoE, dada a forte associação entre essas condições.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esofagite eosinofílica é estabelecido por uma combinação de achados clínicos, endoscópicos e histopatológicos, além da exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica.

- História Clínica:

A suspeita clínica surge a partir das manifestações típicas, como disfagia ou impactação alimentar, especialmente se há histórico de atopia ou se os sintomas são refratários ao tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBPs) em dose otimizada e por tempo adequado (8 a 12 semanas).

- Endoscopia Digestiva Alta (EDA):

A EDA é fundamental para o diagnóstico e acompanhamento. Embora cerca de 10-25% dos pacientes com EoE possam apresentar um esôfago com aspecto normal à endoscopia, existem achados macroscópicos que são altamente sugestivos da condição:

- **Corrugação da mucosa:** Presença de rugas ou anéis longitudinais.
- **Sulcos longitudinais:** Estrias verticais na mucosa esofágica.
- **Anéis fixos ou traquealização:** Anéis concêntricos que conferem ao esôfago um aspecto anelado, semelhante à traqueia.
- **Placas ou exsudatos esbranquiçados:** Pontos ou placas esbranquiçadas na mucosa.
- **Estritura ou estenose:** Estreitamento do lúmen esofágico.
- **Fragilidade da mucosa:** Mucosa com aspecto de “papel crepom” que pode rasgar facilmente.

Durante a endoscopia, é imperativo coletar biópsias em múltiplos níveis do esôfago (proximal, médio e distal). Recomenda-se um mínimo de seis fragmentos para aumentar a acurácia diagnóstica, devido à distribuição heterogênea dos eosinófilos. Biópsias do antro e duodeno também devem ser consideradas para excluir outras causas de eosinofilia gastrointestinal.

- Histopatologia:

O critério diagnóstico patológico para EoE é a presença de **≥ 15 eosinófilos por campo de grande aumento (CGA)** na biópsia esofágica. Outros achados histológicos que apoiam o diagnóstico, embora não sejam exclusivos, incluem:

- Microabscessos eosinofílicos (aglomerados de eosinófilos).

- Hiperplasia da camada basal.
- Alongamento das papilas.
- Camada superficial de eosinófilos.
- Grânulos eosinofílicos extracelulares.
- Fibrose subepitelial.

- Exclusão de Outras Causas:

Um passo crucial no diagnóstico da EoE é a exclusão de outras condições que podem causar eosinofilia esofágica. As mais importantes incluem:

- **Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE):** Distinguir EoE de DRGE pode ser desafiador. Embora a EoE possa coexistir com a DRGE, o critério de resistência a IBPs por 8 a 12 semanas era usado anteriormente para diferenciá-las. Atualmente, a resposta aos IBPs é considerada um tratamento para EoE, dada sua capacidade anti-inflamatória, e não um critério de exclusão para o diagnóstico.
- **Acalasia.**
- **Doenças Inflamatórias Intestinais** (como Doença de Crohn).
- **Síndrome Hipereosinofílica.**
- **Doença Celíaca.**
- **Reações a Medicamentos.**
- **Infecções** (fúngicas, parasitárias).

- Exames Laboratoriais Complementares:

Não há um exame laboratorial específico que diagnostique a EoE. No entanto, alguns achados podem ser úteis:

- **Eosinofilia periférica:** Pode estar presente em até 50% dos pacientes, mas é um achado inespecífico.
- **Níveis elevados de IgE sérica total:** Frequentes em pacientes com EoE, refletindo o componente alérgico, mas também inespecíficos.
- **Testes alérgicos:** Embora a EoE não seja uma alergia IgE-mediada clássica, testes cutâneos de puntura (prick test) ou testes de IgE

sérica específica para alimentos e aeroalérgenos podem identificar sensibilizações que são relevantes na estratégia de tratamento dietético.

TRATAMENTO

O tratamento da esofagite eosinofílica visa controlar os sintomas, reduzir a inflamação eosinofílica na mucosa esofágica e prevenir a remodelação tecidual e o desenvolvimento de estenoses. As abordagens terapêuticas incluem estratégias dietéticas, farmacológicas e, em alguns casos, endoscópicas.

1. Tratamento Dietético

Esta abordagem é particularmente eficaz em pacientes com histórico de atopia alimentar.

- **Dieta de Eliminação Dirigida por Teste:** Identificar e eliminar alimentos específicos que desencadeiam a reação, baseando-se em testes de sensibilização (prick test, IgE específica) ou na observação clínica de reações.
- **Dieta de Eliminação Empírica (6-food elimination diet - SFED):** Envolve a remoção dos seis alimentos mais comuns associados à EoE: leite de vaca, trigo, ovo, soja, amendoim/castanhas e frutos do mar/crustáceos. Após um período de eliminação e melhora clínica/histológica, os alimentos são reintroduzidos sequencialmente, com endoscopia e biópsia a cada reintrodução para identificar o(s) alérgeno(s) causador(es).
- **Dieta Elementar:** Consiste em uma fórmula à base de aminoácidos, totalmente isenta de proteínas alergênicas. É a dieta mais eficaz, mas também a mais restritiva e de difícil adesão, frequentemente necessitando de sondas para nutrição.

2. Tratamento Farmacológico

- **Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs):** São frequentemente a primeira linha de tratamento. Atuam não apenas na supressão ácida (útil para casos concomitantes de DRGE), mas também possuem

propriedades anti-inflamatórias diretas, reduzindo a infiltração eosinofílica. A dose usual varia de 20 mg a 40 mg, uma ou duas vezes ao dia.

- **Corticosteroides Tópicos (Deglutidos):** São a base do tratamento anti-inflamatório direto no esôfago. Os mais utilizados são a fluticasona (em suspensão oral ou spray inalatório deglutido) e a budesonida (em suspensão oral viscosa ou comprimidos orodispersíveis). Esses medicamentos atuam localmente, com mínima absorção sistêmica, reduzindo a inflamação. A duração inicial do tratamento é geralmente de 8 a 12 semanas. O principal efeito adverso é o risco de candidíase esofágica, que pode ser minimizado com higiene oral adequada.
- **Corticosteroides Sistêmicos:** São reservados para casos graves, refratários a outras terapias ou para o tratamento de complicações agudas (ex: impactação alimentar grave). Seu uso é limitado devido aos efeitos colaterais sistêmicos a longo prazo.
- **Biológicos (Terapias Alvo):** Representam uma nova era no tratamento da EoE, visando bloquear vias inflamatórias específicas. Medicamentos como o dupilumab (um anticorpo anti-IL-4/IL-13) já demonstraram eficácia e estão aprovados para EoE em algumas regiões. Outros biológicos, como os que bloqueiam a IL-5 ou outras citocinas, estão em pesquisa avançada.

3. Tratamento Endoscópico

- **Dilação Esofágica:** Indicada para pacientes que desenvolvem estenoses ou anéis esofágicos sintomáticos, causando disfagia persistente apesar do controle da inflamação. A dilatação deve ser realizada com cautela e, idealmente, após o tratamento da inflamação, para minimizar riscos como perfuração.
- **Remoção de Impactação Alimentar:** Em casos agudos de obstrução esofágica por bolo alimentar, a remoção endoscópica é necessária.

A escolha da estratégia terapêutica é individualizada, considerando a idade do paciente, a gravidade dos sintomas, os achados endoscópicos e histológicos, as sensibilizações alérgicas e a preferência do paciente. O acompanhamento

regular, com reavaliações clínicas e endoscópicas (com biópsias), é essencial para monitorar a resposta ao tratamento e ajustar a terapia conforme necessário, visando à remissão clínica e histológica da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esofagite eosinofílica é uma doença crônica e complexa que exige uma abordagem multidisciplinar e um alto grau de suspeição clínica. O avanço do conhecimento em sua fisiopatologia, diagnóstico e opções terapêuticas tem transformado o prognóstico dos pacientes, permitindo um controle mais efetivo dos sintomas e a prevenção de complicações a longo prazo. A identificação precoce e a instituição de um tratamento adequado são cruciais para melhorar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

Roussel JM, Pandit S. Eosinophilic Esophagitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA. 2021 Oct 5;326(13):1310-8.

Dall'Agnol L, Souza PS, Bernhardt C, Ferrari F. Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa. Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):135-41.

Lomeu LC, Daniel LD, Miranda RPR, de Assis JP. Esofagite eosinofílica: uma revisão de literatura. Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(1):21-9.

Hirano I, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(6):1776-86.

Lucendo AJ, et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to diagnosis and management. World J Gastroenterol. 2022;28(41):5914-5936.

Schoepfer AM, et al. Update on the Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(2):415-427.

Dellon ES, et al. Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Review of Recent Advances. Gastroenterology. 2023;164(6):951-965.

Rothenberg ME, et al. Eosinophilic Esophagitis in 2023. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(1):1-10.

AUTORES ORGANIZADORES

Iramirton Figuerêdo Moreira

Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Residência Médica em Pediatria, Alergia e Imunologia. Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBA. Mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de Alagoas. Doutorado em Patologia Ambiental e Experimental pela Universidade Paulista. Professor Associado II da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas – Setor de estudo saúde da criança e do adolescente. Médico Alergista e Imunologista do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes HUPAA/EBSERH/UFAL. Ex-Presidente da ASBAI Alagoas (2021-2022)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima

Graduada em Medicina pela UNCISAL. Residência Médica em Clínica Médica, Alergia e Imunologia. Título de especialista em Clínica Médica e em Alergia e Imunologia. Mestrado pela Faculdade de Medicina da USP. Research Fellowship no Johns Hopkins Asthma and Allergy Center. Docente do curso de graduação em Medicina do CESMAC-AL e Docente do curso de graduação em Medicina da UFAL. de Alagoas. Médica Alergista e Imunologista do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes HUPAA/EBSERH/UFAL. Presidente da ASBAI Alagoas (2025-2026).

Renato Leão Praxedes Araújo

Graduado em Medicina pela Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO (2014), Pediatra com Residência Médica na Casa de Saúde Santa Marcelina (2020) e Alergologista e Imunologista com Residência Médica no Instituto de Assistência Médica ao Servidor Estadual de São Paulo (HSPE/IAMSPE – 2022). Atualmente é Alergologista e Imunologista do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Pediatra Emergencista do Hospital HMAR-Rede Dor, professor titular do curso de medicina do Centro Universitário CESMAC e professor convidado do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Tem experiência em Medicina, com ênfase em Pediatria e Alergia e Imunologia.

Marcos Reis Gonçalves

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (2005) e mestrado em Saúde da criança e do adolescente pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina

de Ribeirão Preto (2015). Atualmente é pediatra do Hospital Geral do Estado Professor Osvaldo Brandão Vilela, professor assistente I, tempo parcial do Centro Universitário Tiradentes – UNIT – AL. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria e Alergia e Imunologia. Presidente da Sociedade Alagoana de Pediatria. Membro do Departamento Científico de Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Membro do Departamento Científico de Imunoterapia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Membro do Departamento Científico de Ligas Acadêmicas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.

Carlos Henrique Santos Góis Filho

Médico pela Universidade Federal de Alagoas | Residente em Medicina da Família e Comunidade pela Universidade Tiradentes de Sergipe | Pós-graduando em Endocrinologia e Metabologia pela faculdade CENBRAP

AUTORES

Adriana dos Reis Guimarães
Médica pela Universidade Federal de Alagoas | Residente em Medicina da Família e Comunidade pela instituição Fundação Educacional Jayme de Altavila - Feijal/Cesmac

Alessa Moísa Barros Costa
Médica pelo Centro Universitário CESMAC

Álvaro Matheus Claudino do Amor Divino
Médico pelo Centro Universitário CESMAC

Amanda Rodrigues Soares Ramos
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Alagoas

Ana Beatriz Leite Aragão
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Ana Beatriz Peixoto Firmino
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Ana Carla de Albuquerque Pinto
Médica pelo Centro Universitário CESMAC

Ana Clara Frutuoso dos Santos
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Ana Karine França Martins
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Ana Vitória da Silva Abatti
Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Alagoas

Anderson Fernandes Silva
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Andrezza Lima Viana
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Arlon Gravatá Almeida Lima
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Arlyson Diogo Souto Bezerra
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Arthur de Carvalho e Castro
Acadêmico de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano - Campus Belo Horizonte (Unifenas-BH)

Beatriz Pereira Braga
Médica pela Universidade Federal de Alagoas

Bruna Milena de Araújo Bezerra
Médica pela Universidade Federal de Alagoas

Caroline Magalhães Tenório Rocha Sobrinho
Médica pelo Centro Universitário CESMAC

Cecília Guimarães Barcelos
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

David Venâncio Mariano
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Eduardo Nascimento da Silva
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Evelyn Amorim Dias Passos
Médica pela Universidade Federal de Alagoas | Residente em Medicina da Família e Comunidade pela UNCISAL

Fábio Duarte Carneiro Filho
Acadêmico de Medicina

Fábio Jean da Silva Gomes Filho
Acadêmico de Medicina do Centro Universitário CESMAC

Flavia Danielle Souza de Vasconcelos
Bacharel em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Médica generalista atuante na Estratégia de Saúde da Família

Gabriela Melo Rocha Pinto
Médica formada pelo Centro universitário de Maceió (UNIMA-AFYA)

Giovanna Hernandes Battagello
Médica

Gleyciane da Conceição Alves Souza
Médica

Guilherme Rodrigues Barbosa
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Gustavo Mattos Papa Alcantara
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Heytor Cesídio Gomes Grangeiro
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Isabelle Ataíde Correia Lima Brandão
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Janaína Cibele de Oliveira Bezerra
Médica pela Universidade Federal de Alagoas. Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Santa Casa de Misericórdia de São Miguel dos Campos - AL

João Ignácio Oliveira Uchôa
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

João Rubens Ribeiro Figueira
Médico pelo Centro Universitário CESMAC

José Márcio da Silva Lima
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Joseane da Silva
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Julio César Campos López
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Kamal Hermínio da Silva
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Karla Eduarda Silva Ferreira
Médica pela Universidade Federal de Alagoas

Kathlyn Oliveira Nogueira
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Kristhyellen Victória do Nascimento Oliveira
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Leonardo dos Santos Oliveira
Médico

Lívia Maria Silva Farias
Acadêmica de Medicina

Lucas Barbosa Patricio Ferreira de Lima
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Luis Edmilson Alves Cezar
Acadêmico de Medicina

Marcella do Nascimento Tenório Cavalcante
Médica pela Universidade de Maceió - Unima | Residente de Clínica Médica pelo Hospital Memorial Arthur Ramos - Rede D'or

Maria Eduarda Gleife Leite de Novaes
Médica pelo Centro Universitário CESMAC

Maria Eduarda Wanderley Nobre
Médica pelo Centro Universitário CESMAC

Maria Fernanda Rodrigues Gomes
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Mariana Emanuelly Albuquerque Marques
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Mariana Gonçalves Ferreira Moreira Portela
Acadêmica de Medicina pela UNIT

Matheus Ramos de Barros
Acadêmico de Medicina

Matheus Vinicius de Mesquita Soares
Acadêmico de Medicina

Nayane Mayse Barbosa Silva
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Nicole Buzo da Cunha
Médica pela Universidade Federal de Alagoas

Pablo Medeiros Távora
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Paula Nikita Dória Donato Lima
Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas

Ranulfo Paranhos dos Santos Neto
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Rodrigo Félix de Oliveira Lúcio
Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL

Rodrigo Ricardo Medeiros Alécio
Médico pela Universidade Federal de Alagoas

Shayara Mikelly de Oliveira Andrade
Médica pela Universidade Federal de Alagoas

Thiago Santiago Ferreira
Acadêmico de Medicina

Vinicius Carvalho Almeida
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Wandeck Emanuel Cardoso de Omena
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Yngrid Gomes de Souza Lisboa
Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC

Ytala Rodrigues Medeiros
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

ISBN: 978-65-85656-34-4