



BOLETIM ASBAI

Número 35 | Novembro 2019



PALAVRA DA COORDENADORA

X Simpósio de **Alergia Alimentar**

Nos dias 22 e 23 de novembro, no Hotel Maksoud Plaza, em São Paulo, acontecerá o X Simpósio Internacional de Alergia Alimentar Girassol/ASBAI. O evento nasceu de uma iniciativa da ASBAI, em nome do presidente Dr. Flávio Sano, de adaptar o Simpósio que ocorreu de 2009 a 2017, organizado pelo Instituto Girassol e presidido pela Dra. Roseli Sarni. O foco atual se concentra exclusivamente nas alergias alimentares.

O marco de 10 anos do início deste consagrado Simpósio traz como tema central a “Marcha da Alergia Alimentar” na última década. Os fenótipos clínicos se modificaram, novos métodos diagnósticos foram incorporados e perspectivas terapêuticas abrem espaço para a melhoria do prognóstico.

Paralelamente à progressão do conhecimento técnico, o aumento dos casos de reações alérgicas a alimentos é uma realidade crescente, bem como as dificuldades do manejo do paciente. História natural mais persistente, maior gravidade de reações e uma



lista cada vez mais longa de alimentos passíveis de desencadear reações representam alguns dos desafios. O acompanhamento deve ir muito além do consultório médico e envolver família, sociedade, escolas e equipes multidisciplinares que permitam avaliar o paciente de forma holística e fornecer instrumentos que transmitam segurança e inclusão social.

O programa foi desenvolvido com a preocupação de trazer atualização cientí-



fica e contribuir para o conhecimento da doença. À semelhança da programação original, um convidado internacional abrihantará o Simpósio. A participação do Dr. Jean-Christoph Caubet, da Universidade de Genebra, Suíça, fortalece o vínculo com serviços renomados de atuação em alergia alimentar e permite o compartilhamento de experiências e dúvidas.

A visão retrospectiva dos últimos 10 anos de alergia alimentar reflete uma significativa evolução das doenças alérgicas e a incorporação de novas realidades na prática clínica. Uma trajetória talvez ainda curta, mas intensa o suficiente para fazer parte da transformação de uma nova era da nossa especialidade e subsídio imprescindível para a construção da nova década.

Espero vocês para comemorar e agradecer estes últimos 10 anos. Abraços!



Profa. Dra. Renata Rodrigues Cocco
Coordenadora do Departamento Científico de Alergia Alimentar



X simpósio internacional de alergia alimentar

girassol / ASBAI

22 e 23 novembro

Maksoud Plaza Hotel

R. São Carlos do Pinhal, 424

SÃO PAULO - SP

realização e organização:



ASBAI

Informações e inscrições em:

www.asbai.org.br



DESTAQUE EM PESQUISA NO BRASIL

Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency

Maia LSM, Moreno AS, Ferriani MPL, Nunes FL, Ferraro MF, Dias MM, Roxo-Junior P, Dias FC, Valle SOR, Levy S, Alonso MLO, França AT, Serpa FS, Motta AA, Maia FGM, Aragon DC, Sarti W, Silva WA Jr, Cichon S, Bork K, Arruda LK. *Allergy*. 2019;74:1013-16. doi: 10.1111/all.13699

Comentado por: Dra. Luana Sella Motta Maia

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, com herança autossômica dominante, que afeta 1:50.000 indivíduos. Pacientes com AEH apresentam episódios recorrentes de edema subcutâneo e de submucosa, afetando principalmente a pele, o trato gastrointestinal e as vias aéreas superiores. Angioedema de vias aéreas superiores pode levar a asfixia, com risco à vida. Na maioria dos casos, a doença resulta da deficiência do inibidor do C1 (AEH-C1-INH), causada por mutações em *SERPING1*, o gene que codifica a proteína C1-INH. A diminuição da atividade de C1-INH pode causar impacto em diversas vias metabólicas; contudo, há evidências substanciais de que a elevação na bradicinina tem papel central na patogênese do edema tecidual em pacientes com AEH-C1-INH, como resultado da ativação incontrolada do sistema cininacalicroína. Nos últimos anos, AEH com inibidor de C1 normal também foi identificado, associado a mutações nos genes que codificam o fator XII da coagulação (*F12*), angiopoietina-1 (*ANGPT1*), plasminogênio (*PLG*), e cininogênio 1 (*KNG1*).

Objetivos: Identificar mutações no gene *SERPING1*, que codifica o C1-INH, e investigar o impacto do tipo de mutação nas características clínicas de pacientes brasileiros com AEH-C1-INH.

Métodos: A análise de *SERPING1* foi realizada em 205 indivíduos de 16 famílias de pacientes-índice com AEH-C1-INH. Os dados clínicos foram coletados durante entrevistas médicas. DNA genômico foi isolado do sangue total e PCR foi realizada com *primers* específicos. A análise funcional prevista das mutações foi realizada usando as ferramentas de bioinformática SIFT, PolyPhen2 e MutationTaster. A gravidade da doença foi avaliada por dois escores independentes. Os pacientes foram classificados como portadores de deleções, inserção, duplicação, mutação *nonssense* e mutações que afetam Arg466 no centro reativo (grupo 1, n = 48); e mutações *missense*, exceto as de Arg466 (grupo 2, n = 12).

Resultados: Sessenta pacientes (33F:27M), de 10 meses a 63 anos de idade, apresentaram mutações em *SERPING1*.

Cinquenta e oito apresentaram AEH-1, e dois tinham AEH-2. As mutações de *SERPING1* incluíram 10 mutações *missense* e 6 não-*missense* (mutações que levam a estruturais importantes para a proteína, como deleções, inserções, duplicações, *nonsense*, *frameshift*, *splicing*, Arg466Cys/Arg466His – mutações *missense* que afetam o centro reativo da proteína), seis das quais eram novas. Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes dos grupos 1 e 2 em relação à idade, sexo, sensibilidade ao estrogênio, idade de início dos sintomas, locais de apresentação do angioedema, necessidade de profilaxia em longo prazo e escores de gravidade clínica.

Conclusões: Nossos resultados mostraram que uma variedade de mutações leva a manifestações clínicas heterogêneas de AEH-C1-INH, e que a gravidade da doença pode não estar estritamente relacionada ao tipo de mutação.

Comentários: O presente estudo foi realizado no Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, onde foram identificadas novas mutações, bem como mutações previamente descritas no gene *SERPING1* como causa de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1 (tipos 1 e 2) em pacientes brasileiros. De forma interessante, encontramos mutações *de novo* em dois pacientes com AEH, de duas famílias distintas, após sequenciamento de ambos os pais e outros familiares. As características clínicas dos pacientes brasileiros com AEH-C1-INH foram semelhantes às relatadas previamente na literatura, em estudos conduzidos em diferentes partes do mundo: a idade média

de início dos sintomas foi de 14,3 anos; a maioria das famílias apresentou AEH-1, apenas 12,5% apresentou AEH-2; a maioria dos pacientes eram sintomáticos (91,6%) e 81% necessitou de tratamento profilático; foram comuns os episódios de angioedema subcutâneo e submucoso, com envolvimento frequente de face e lábios, e ataques de dor abdominal. Entretanto, não encontramos correlação entre as manifestações clínicas e a gravidade dos sintomas com o tipo de mutação no gene *SERPING1*; em nosso estudo, as mutações *missense* não foram associadas a parâmetros de menor gravidade que mutações do tipo não-*missense*, como havia sido previamente descrito em alguns estudos europeus. Como um dos grupos pioneiros na avaliação genética de pacientes com AEH, e ao longo da nossa experiência no manejo desses pacientes, destacamos alguns benefícios do diagnóstico genético: possibilitar o diagnóstico definitivo de AEH por deficiência de C1-INH em casos duvidosos; realizar o diagnóstico precoce, nos primeiros anos de vida, quando os parâmetros do complemento são variáveis, mesmo antes do aparecimento dos sintomas; prover aconselhamento genético de forma mais efetiva pelos profissionais que acompanham pacientes com esta doença tão complexa; e até mesmo oferecer a possibilidade de pré-seleção de embriões não afetados para implantação. Nossa experiência clínica com famílias com AEH-C1-INH nos leva a sugerir que o teste genético deve ser considerado como uma ferramenta valiosa para melhorar a precisão do diagnóstico, e em última análise, promover a excelência no cuidado a pacientes com AEH.

 ARTIGOS COMENTADOS**1** History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis

Tohidinik HR, Mallah N, Takkouchec B.
World Allergy Organ J. 2019
Oct;12(10):100069.

Comentado por:

Profa. Dra. Marilyn Urrutia-Pereira

Antecedentes: A rinite alérgica é suspeita de ser um fator de risco para asma em vários estudos, mas essa associação não está firmemente estabelecida.

Objetivo: Sintetizar as evidências da associação entre rinite alérgica e risco de asma através de uma revisão sistemática e metanálise.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, Scopus, ISI, do início até fevereiro de 2019, seguidos de pesquisa manual para identificar estudos de caso-controle e coorte potencialmente relevantes, que relataram estimativas de risco relativo e de confiança da associação entre rinite alérgica e asma.

Estudos transversais foram excluídos. *Odds ratio* agrupados (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados usando modelos de efeitos fixos e aleatórios, e a qualidade dos estudos foi avaliada através de uma versão modificada da escala de Newcastle-Ottawa.

Resultados: Vinte e nove estudos elegíveis, 22 estudos de coorte e 7 casos-controle, com um total de 274.489 indivíduos, foram incluídos na metanálise. Os resultados mostram que a história de rinite alérgica está significativamente associada à ocorrência de asma (OR = 3,82; IC 95%: 2,92-4,99). Estudos europeus mostraram uma associação mais forte (OR = 4,35; IC 95%: 3,12-6,06) do que estudos não europeus (OR = 2,75; IC 95%: 2,16-3,50), estudos caso-controle mostraram uma associação mais forte (OR = 4,71; IC95%: 3,58-6,17) do que estudos de coorte (OR = 3,42; IC95%: 2,60-4,50).

Conclusões: Esta metanálise mostra que a rinite alérgica está fortemente associada à asma. São necessários estudos prospectivos adicionais sobre o efeito do tratamento da rinite alérgica no desenvolvimento da asma. O alívio das manifestações alérgicas das vias aéreas pode precisar de controle duplo da rinite alérgica e da asma.

Comentários: A metanálise mostrou que a rinite alérgica está associada à ocorrência de asma. Essa associação foi observada em todos os subgrupos, embora com magnitudes diferentes. Uma explicação plausível dessa associação é fornecida pela hipótese da “marcha atópica”, que considera os distúrbios atópicos como uma série de manifestações clínicas consecutivas que começam com dermatite atópica, seguem com rinite alérgica e acabam com a asma como sensibilizações nas vias aéreas superiores e inferiores, respectivamente. Uma visão semelhante é representada pelo conceito de “via aérea única”, na qual a rinite alérgica e a asma são consideradas como uma doença única.

2 The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema - A systematic review

Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I.

J Cutan Immunol Allergy.
2018;1:126-38.

Comentado por:

Prof. Dr. Eli Mansur

Resumo: O angioedema hereditário (AEH), causado por uma deficiência hereditária do inibidor de C1 esterase (C1-INH), é caracterizado por edema recorrente do subcutâneo e/ou da submucosa. Apesar de sua eficácia ser controversa, o ácido tranexâmico (ATX) é usado para o tratamento do AEH em alguns países. Analisamos o ATX como tratamento sob demanda e profilático em pacientes com AEH. Os dados publicados foram sistematicamente obtidos do PubMed e Embase. Todos os artigos mantidos sofreram avaliação de viés e classificação usando o sistema de classificação "SIGN", e a qualidade dos estudos retidos foi determinada após avaliação do desenho e da metodologia. Dos 353 estudos identificados, 31 foram incluídos, os tratamentos sob demanda e profilático foram avaliados em 5 ($n = 103$) e 28 estudos ($n = 231$), respectivamente. A maioria dos estudos (80%) demonstrou que o ATX sob demanda foi ineficaz nos edemas de pele, abdominais ou laríngeos. Num único estudo controlado randomizado, a mediana de tempo para o alívio dos sintomas foi de 2 e 12 horas para icatibanto e ATX, respectivamente ($p < 0,001$). Para profilaxia, enquanto que ~50% das séries de casos, relatos de casos,

e estudos observacionais relataram efeitos benéficos do ATX, novas terapias, por exemplo, icatibanto e pdC1-INH, foram mais efetivas. Um estudo encontrou que a duração dos ataques durante a profilaxia com ATX foi significativamente maior comparada ao C1-INH (mediana do tempo para a resolução; 7 *versus* 3 horas, $p = 0,016$). Muitos estudos falharam em relatar os dados de segurança (16/31, 52%); entretanto, prurido, vômitos e diarreia foram notados em alguns pacientes. Não há evidência para o uso do ATX sob demanda no AEH, e evidência limitada para profilaxia. Enquanto que o ATX pode ser mais benéfico de que não tratamento, terapias mais novas e mais eficazes devem ser usadas quando disponíveis.

Comentários: Este estudo vem se somando às publicações prévias, tanto experimentais, observacionais, revisões e posições/diretrizes. Todos estes atestam que o ATX tem eficácia limitada para a profilaxia em pacientes com AEH por deficiência do C1-INH. As Diretrizes Brasileiras para Angioedema Hereditário atualizadas em 2017 afirmam que o ATX tem certa eficácia em 1/3 dos pacientes, enquanto que o *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update* não recomenda mais o seu uso na profilaxia.



Em relação ao tratamento sob demanda (nas crises), as diretrizes brasileiras para AEH não foram enfáticas em proscriver o uso do ATX, mas também não fazem uma forte recomendação. E, mais uma vez, a Diretriz Internacional da WAO/EAACI de 2017 argumenta contra o seu uso para o tratamento das crises.

Na presente publicação, os autores mostraram que, apesar de certa eficácia em profilaxia em curto e longo prazo, o ATX foi inferior aos outros tratamentos. E mesmo assim, esta evidência de eficácia é baixa por escassez de estudos adequados. E quanto ao seu uso sob demanda, esta publicação reforça a ausência de evidência de eficácia e a sua não recomendação de uso.

Alguns dados sugerem que o ATX pode ter maior eficácia na profilaxia do AEH com C1-INH normal e mutação em *F12*.

3

Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency

Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Cardona AA, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al.
J Allergy Clin Immunol. 2019
Oct;144(4):897-905.

Comentado por:

Profa. Dra. Carolina Prando

Resumo: A imunodeficiência combinada grave (SCID) representa a forma mais letal de imunodeficiência primária, com taxas de mortalidade superiores a 90% no primeiro ano de vida sem tratamento. Transplante de células-



tronco hematopoiéticas e terapia gênica são os únicos tratamentos disponíveis, e os fatores prognósticos mais conhecidos para o sucesso são a idade do diagnóstico, a idade do transplante de células-tronco hematopoiéticas e as comorbidades que se desenvolvem entre o nascimento do bebê até o transplante. Não há diretrizes baseadas em evidências para atendimento clínico padronizado para pacientes com SCID durante o tempo entre o diagnóstico e o tratamento definitivo, e os autores deste artigo tiveram como objetivo padronizar uma estratégia de gerenciamento de consenso sobre cuidados de suporte a pacientes com SCID. Primeiro, reuniram informações disponíveis sobre diagnóstico e tratamento nas diretrizes sobre SCID, desenvolveram um documento incluindo intervenções diagnósticas e terapêuticas e, finalmente, submeteram as intervenções ao consenso de especialistas através de uma técnica Delphi modificada. As intervenções foram agrupadas em 10 domínios de tópicos, incluindo 123 declarações “acordadas” e 38 “não acordadas”. Este documento pretende padronizar o atendimento clínico de suporte a pacientes com SCID desde o diagnóstico até tratamento definitivo, reduzir a carga da doença e, finalmente, melhorar o prognóstico, principalmente em países onde a triagem neonatal para SCID não está universalmente disponível, e o diagnóstico tardio é a regra. Nosso trabalho

pretende fornecer uma ferramenta não apenas para imunologistas, mas também para médicos de atenção primária e outros especialistas envolvidos no atendimento de pacientes com SCID.

Comentários: Como não existe na literatura médico-científica nenhum *guideline* baseado em evidências para a orientação do tratamento de suporte para pacientes com SCID, este documento, produzido por *experts* da América Latina, é importante no sentido de estabelecer uma sequência de medidas para pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de SCID, que podem facilitar a condução do paciente ao tratamento curativo em melhores condições clínicas.

Resumidamente, o artigo apresenta os exames necessários para a confirmação do diagnóstico, ressalta a importância do atendimento multidisciplinar recomendando a interação precoce com diferentes especialidades médicas e a psicologia e o serviço social. Quando hospitalizado, o bebê com SCID deve ser mantido em isolamento, o acesso ao quarto deve ser limitado e deve-se evitar o máximo possível a rotatividade de equipe de enfermagem, além das

demais medidas de controle de infecção hospitalar. Quanto à profilaxia de infecções são recomendados: (1) Sulfametoxazol+Trimetoprim; (2) Isoniazida para o bebê que já tenha recebido à vacina BCG sem reação adversa, ou Rifampicina + Etambutol + Isoniazida + Claritromicina em caso de reação adversa à vacina BCG; (3) infusão de imunoglobulina por via intravenosa e/ou subcutânea. As vacinas produzidas a partir de microrganismos vivos atenuados são proibidas para pacientes com SCID. É contraindicado o aleitamento materno caso a mãe seja CMV positiva, pelo risco de transmitir o vírus, causando infecção na criança. Quando necessária a utilização de derivados de sangue, certificar-se que o produto é CMV negativo e irradiado, para reduzir o risco de infecção por CMV e doença do enxerto *versus* hospedeiro, respectivamente.

O artigo inclui também recomendações para isolamento do paciente em ambiente hospitalar ou domiciliar, investigação e tratamento de infecções, esquema vacinal em familiares, estudos de imagem em paciente SCID, e encaminhamento de exames para iniciar protocolo de busca para doador compatível.



Universidade Digital ASBAI

Material online, podendo ser acessado a qualquer hora e com qualquer dispositivo (desktop, tablets e smartphones)

Os cursos são oficiais ASBAI

Matricule-se em:

www.universidade.asbai.org.br



Reunião anual da GARD em Pequim

ASBAI esteve representada em encontro da
Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, na China



De 25 a 27 de outubro de 2019, os principais líderes mundiais estiveram reunidos no *meeting* da *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* (GARD) em Beijing, para discutir ações para o combate às doenças respiratórias crônicas e do impacto da poluição ambiental no desenvolvimento dessas patologias.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) esteve representada nesta reunião pela Dra. Marilyn Urrutia Pereira, apresentando as atividades realizadas relacionadas às doenças respiratórias crônicas e poluição ambiental.

Foi lançada uma Chamada à Ação para a Promoção da Saúde Pulmonar pela GARD em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS), através de um documento chamado “**Carta de Beijing**”.

A Carta de Beijing “conclama os governos nacionais, profissionais de saúde e organiza-

ções parceiras a ampliar a prevenção, diagnóstico, gerenciamento, monitoramento e pesquisa sobre doenças respiratórias crônicas e promover a saúde dos pulmões”.

Esta carta representa a primeira chamada de ação lançada pela OMS sobre doenças respiratórias. Ela defende esforços coordenados na prevenção e controle das doenças em nível global e apela à integração do controle e prevenção das doenças respiratórias em todas as políticas públicas.

Comparadas com outras doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e câncer, as doenças respiratórias crônicas não ganharam atenção suficiente, no entanto, elas se tornaram as principais causas de morte em muitos países, assim entre as 10 principais doenças fatais do mundo, quatro estão relacionadas a doenças respiratórias, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão e tuberculose.



ASBAI

Associação
Brasileira
de Alergia
e Imunologia

www.asbai.org.br

Presidente

Dr. Flávio Sano (SP)

1º Vice-Presidente

Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

2º Vice-Presidente

Dr. Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

Diretora Secretária

Dra. Fatima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Dra. Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Diretor Financeiro

Dr. Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretor Financeiro Adjunto

Dr. Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretor Científico

Dr. Dirceu Solé (SP)

Diretora Científica Adjunta

Dra. Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Relações Internacionais

Dr. Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Dr. Antonio Carlos Bilo (MS)

Diretor de Educação Médica a Distância

Dr. Luis Felipe Chiaverini Ensina (SP)

Editor da Revista da ASBAI

Dr. Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr. (SP)

Coordenador de Mídia

Dr. Herberto José Chong Neto (PR)

Membros do Conselho Fiscal

Dra. Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Dra. Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Suplentes

Dr. Raul Emrich Melo (SP)

Dr. Cármino Caliano (SP)

Dra. Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)