



BOLETIM ASBAI

Número 45 | Setembro 2020



PALAVRA DO COORDENADOR

Título de Especialista em Alergia e Imunologia ASBAI 2020

**Coordenador da Comissão do Título da Especialidade da ASBAI
relata a dificuldade na aprovação do Edital/2020 junto à AMB**

Caros colegas da ASBAI,

Como é do conhecimento da maioria dos associados e dos futuros candidatos ao Título de Especialista em Alergia e Imunologia (AI) pela ASBAI, temos tentado, desde o início de 2020, a aprovação de nosso Edital pela AMB que é a entidade que controla todas as especialidades médicas.

Na última reunião de Diretoria da ASBAI nacional fui convidado a explicar sobre esse tema e apresentei uma “linha do tempo” dos esforços que temos feito em conjunto com os Drs. Flávio Sano, Dirceu Solé e Norma Rubini, e com nossos advogados e membros de nossa Diretoria junto à AMB, para essa aprovação.

Em janeiro enviamos a versão do edital da prova que deveria ser realizada em 31/05/2020, que seguia os mesmos moldes dos últimos sete anos e incluía a possibilidade da realização da prova por candidatos com residência em Pediatria, Clínica Médica, Medicina da

Família e aqueles que já atuavam na área de Alergia e Imunologia por mais de 8 anos. Para nossa surpresa, a AMB nos exigiu que o edital incluísse exclusivamente candidatos com Residência em Clínica Médica e com especialização em Alergia e Imunologia em adultos.

Após várias conversas telefônicas e presenciais com os responsáveis na AMB não conseguimos uma mudança nesta exigência, e fomos informados de que uma mudança deveria ser aprovada pela CNRM – Comissão Nacional de Residência Médica e pela CME – Comissão Mista de Especialidades.

Incluimos na discussão vários documentos que mostravam essa parceria entre a ASBAI e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e em uma reunião virtual entre os Presidentes da AMB (Dr. Lincoln), ASBAI (Dr. Flavio Sano) e SBP (Dra. Luciana Silva) novamente foi enviado um pedido para que a CNRM incluísse essa possibilidade de realização de uma prova

Linha do tempo para aprovação do Edital da Prova de Especialidades ASBAI 2020



onde tanto Clínicos como Pediatras pudessem participar. Esse último encontro ocorreu em 12/05/2020 com o envio de uma carta à AMB e CNRM explicitando e reafirmando esse acordo entre as sociedades ASBAI e SBP. Desde essa data todo esse material foi enviado à CNRM e não obtivemos resposta.

Em meio à pandemia da COVID a AMB realizou uma reunião com todas as especialidades (23/06/2020) e nos orientou a realizar ainda esse ano as Provas de Título de maneira presencial e mesmo *on-line* com recursos de mídias digitais de comprovada segurança.

A Comissão de Título da ASBAI está preparando o conteúdo da Prova que ainda não está definida se poderá ser aplicada apenas aos candidatos da área de Clínica Médica ou a todos os interessados, aguardando uma definição do CNRM e AMB.

Aguardamos com ansiedade essa decisão, e assim que houver uma resolução, prontamente os associados e candidatos serão notificados a se inscrever para o Título de nossa Especialidade.

Abraços cordiais.



Dr. Antonio Carlos Pastorino

Coordenador da Comissão do Título de Especialidade – ASBAI



DESTAQUE EM PESQUISA NO BRASIL

Cellular immune response of asthmatic children in the presence of anti-*Ascaris* antibody

Cassia Nóbrega, Wheverton Nascimento, Virgínia Lorena, Décio Medeiros, Vláudia Costa, Mônica Albuquerque, Constança Barbosa, Dirceu Solé, Emanuel Sarinho, Valdênia Souza

Immunobiology. 2020;225(4):151978. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151978.

Comentado por: Cássia Nóbrega, Valdenia Souza e Emanuel Sarinho

A presença de isotipos de imunoglobina anti-*Ascaris* (anti-Asc) altera o risco de asma alérgica. Neste estudo, analisamos a relação entre os níveis séricos de IgE, IgG1 e IgG4 anti-Asc, sem infecção concomitante pelo parasita, e a presença de asma. Foram mensurados os níveis de citocinas dos perfis Th1, Th2 e Th17. Crianças de 2 a 14 anos de idade, asmáticas (n = 64) e não asmáticas (n = 40) foram selecionadas de acordo com os critérios do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Os pacientes asmáticos com testes de alergia cutânea positivos foram considerados como tendo asma alérgica. Exames de fezes foram realizados a fim de excluir as crianças parasitadas por helmintos/protozoários e amostras de sangue foram coletadas nos indivíduos não parasitados. Realizamos contagens de leucócitos no sangue periférico e cultura *in vitro* após estimulação mitogênica. Os níveis

de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ e IL-17) nos sobrenadantes foram medidos por *cytometric bead array*. A dosagem de IgE total no soro e IgE específica para *Ascaris* foram obtidas usando ImmunoCAP e os títulos de IgG1 e IgG4 específicas foram medidos usando ensaios de imunoabsorção enzimática. IgE anti-Asc foi associado a um maior risco de asma e um aumento no número de eosinófilos e neutrófilos. Em contraste, a IgG1 anti-Asc foi considerado um fator protetor contra asma, associado a níveis mais baixos de neutrófilos circulantes. Houve níveis elevados de IL-6 e TNF- α em asmáticos e os níveis de IL-6, mas não de TNF- α , dependeram da presença de IgG1 anti-Asc no soro. IgE anti-Asc parece aumentar o risco de asma, e IgG1 anti-Asc parece favorecer a diminuição da contagem de neutrófilos e o aumento dos níveis de IL-6.



Universidade Digital ASBAI

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

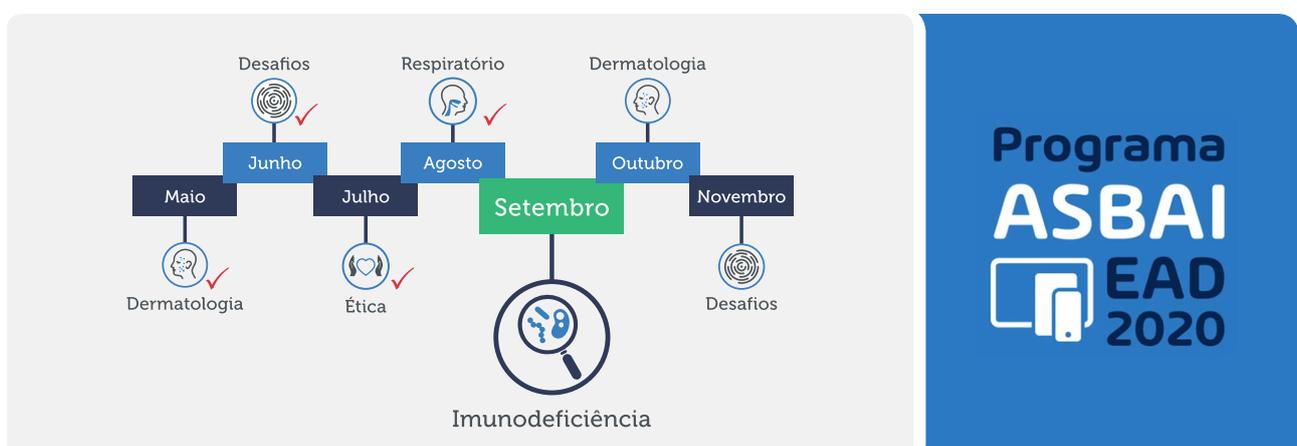
Os cursos são oficiais ASBAI

www.universidade.asbai.org.br

Comentários: A relação entre infecção por *Ascaris lumbricoides* e asma é complexa, e estudos são controversos. A associação entre essas variáveis parecem depender da época da exposição, da carga parasitária e do tempo de infecção, mostrando proteção para alergia em condições de infecção precoce e com alta carga parasitária. Os estudos prévios incluíram indivíduos ativamente infectados pelo *A. lumbricoides*, e com isso o papel dos anticorpos específicos (independente da presença de infecção ativa) na resposta imune para asma ainda não havia sido estudado. Os achados deste trabalho sugerem que indivíduos que apresentaram contato prévio com *A. lumbricoides* podem apresentar alterações na resposta imune aos alérgenos mesmo na ausência do parasita devido à presença de anticorpos circulantes. A IgE anti-Asc pode aumentar as reações alérgicas, enquanto a IgG1 anti-Asc pode proteger e parece favorecer a diminuição dos neutrófilos e o aumento da IL-6. No presente estudo, o nível de IgE total em asmáticos foi maior, mas não foi significativamente diferente das crianças não asmáticos. Nesse último grupo, a presença de IgE anti-Asc poderia explicar este fato, visto que houve uma correlação

positiva com a IgE total, contribuindo com 88% para seu aumento. É possível que o mimetismo molecular também ocorra mesmo na ausência da infecção frente a antígenos similares, como por exemplo, a conhecida semelhança entre a tropomiosina do *Ascaris* e do ácaro, o que pode induzir a ativação policlonal de linfócitos B por IgE anti-Asc, aumentando os níveis de anticorpos totais.

Quanto à IgG1, embora a IL-6 module processos inflamatórios, foi demonstrado em modelos experimentais que a ligação da IL-6 no seu receptor solúvel pode mediar negativamente a resposta imune Th2, aumentando TGF- β (regulador negativo da alergia). Sendo assim, este estudo reforça a importância da mensuração de IgE anti-Asc como ferramenta de investigação de respostas alérgicas, pois este anticorpo específico pode influenciar no aparecimento de níveis elevados de IgE total e de um maior risco/susceptibilidade a asma, enquanto a IgG1 anti-áscaris foi considerado anticorpo protetor. Ao mesmo tempo que avalia a resposta em alérgicos previamente parasitados, este estudo também destaca a importância de avaliar subtipos específicos de IgG em áreas endêmicas para a infecção por *A. lumbricoides*.



 **ARTIGOS COMENTADOS****1 Usage patterns of short-acting β 2-agonists and inhaled corticosteroids in asthma: a targeted literature review**

Amin S, Soliman M, Mclvor A, Cave A, Cabrera C.

J Allergy Clin Immunol Pract.
2020;8:2556-64.

Comentado por:

Profa. Dra. Marilyn Urrutia Pereira

A asma é uma doença crônica que afeta aproximadamente 339 milhões pessoas no mundo. A asma mal controlada é um desafio contínuo e está associada a um risco aumentado de exacerbações, progressivo declínio da função pulmonar e mortalidade. O uso regular de medicamentos de manutenção, como corticosteroides inalatórios (ICSs), e o uso de β 2-agonistas de curta ação (SABAs) como medicação de alívio foi a base do tratamento da asma até a atualização das recomendações de 2019 da *Global Initiative for Asthma* (GINA). O relatório GINA foi atualizado orientando o uso de SABA com ICS-formoterol conforme necessário como medicação de alívio em pacientes com asma leve (etapas 1 e 2), e em pacientes com asma moderada a grave (GINA etapas 3-5) prescrito ICS-formoterol como terapia de manutenção e alívio de sintomas. Mas apesar da disponibilidade de tratamentos eficazes para asma, alguns pacientes são mal controlados devido ao excesso de confiança nos β 2-agonistas de curta duração (SABAs) e a subutilização de corticosteroides inalatórios (ICSs).

O objetivo deste estudo foi: (a) compreender como o uso de SABA e ICS é definido na literatura revisada por pares; (b) identificar padrões amplos na prevalência de excesso de confiança de SABA; (c) subutilização de ICS; e (d) investigar as populações de pacientes associadas e resultados clínicos, incluindo a utilização de recursos de saúde.

Foi realizada uma revisão da literatura direcionada às evidências quantitativas sobre o uso de medicamentos para asma, utilizando artigos que avaliaram o uso de SABA e/ou ICS em pacientes com asma (> 12 anos), publicados entre janeiro de 2012 e março de 2018, identificados por meio do MEDLINE e do EMBASE. Os estudos classificaram o uso de SABA como “uso excessivo”, “alto uso”, “uso subótimo” e “uso inadequado”. Limiares múltiplos foram usados para definir o uso excessivo de SABA (> 3 a > 12 canisters/ano).

O excesso de confiança no SABA foi prevalente, com aproximadamente 20% dos adultos usando 3 ou mais canisters por ano (> 12 inalações/semana). Da mesma forma, o uso inadequado de ICS foi classificado como “subótimo”, “alto uso”, “subutilização” e “uso não licenciado”. Populações específicas de pa-



cientes, como adultos mais velhos, fumantes e pacientes com baixa renda, foram mais suscetíveis ao excesso de confiança de SABA e subutilização de ICS.

A dependência excessiva de SABAs foi associada ao aumento do risco de exacerbações graves, hospitalizações relacionadas à asma, visitas ao departamento de emergência e custos relacionados à asma. Esses achados enfatizam a prevalência e a carga relacionada do excesso de confiança de SABA às custas potenciais do uso adequado de ICS.

Conclusões: Os resultados revelaram ampla variação nas definições e limites usados para identificar o excesso de confiança de SABA e subutilização de ICS na literatura revisada por pares. No geral, o excesso de confiança de SABA e a subutilização de ICS foram relativamente comuns, levando a resultados insatisfatórios de asma e aumento dos custos relacionados à asma. As populações específicas de pacientes detectados como mais suscetíveis ao excesso de confiança de SABA e subutilização de ICS, podem ser alvos potenciais para intervenções futuras.

Considerações finais

Os pontos fortes desta análise incluem o fato de que todos os artigos foram submetidos a um rigoroso processo de avaliação de qualidade para identificar estudos de alta qualidade a serem incluídos nesta revisão de literatura direcionada. Além disso, os estudos incluídos representaram seis regiões geográficas, fornecendo uma compreensão regional e global dos limites usados para o excesso de confiança do SABA e a subutilização do ICS. No entanto, a pesquisa bibliográfica direcionada foi restrita a artigos em inglês no MEDLINE e EMBASE, potencialmente negligenciando artigos relevantes

de outras bases de dados em outros idiomas. Além disso, a generalização dos resultados pode ser limitada devido à variação nas definições e limites usados e diferenças nas estratégias de amostragem, critérios de seleção, desenhos de estudo e métodos de coleta de dados entre os estudos.

Esses desafios destacam a necessidade de descrever o uso de SABA e ICS de uma maneira mais padronizada para compreender a verdadeira extensão do excesso de confiabilidade no uso de SABA e a subutilização do ICS em todas as geografias.



Acesse a ASBAI pelas mídias



2

Overview of the current status of gene therapy for primary immune deficiencies (PIDs)

Kuo CY, Kohn DB.

J Allergy Clin Immunol.

2020;146(2):229-33.

Comentado por:

Prof. Dr. Eli Mansur

Resumo: Ao longo de três décadas, a terapia gênica avançou de uma ideia lógica para se tornar uma realidade clínica para algumas das mais graves imunodeficiências primárias, como também para outras doenças hereditárias.

rias. Os primeiros medicamentos de terapia gênica já estão licenciados e liberados para comercialização, e vários outros estão em estágios avançados para alcançar o objetivo de se tornarem amplamente disponíveis, para além dos estudos clínicos. Apesar de que plataformas comuns de células, vetores ou reagentes de edição sejam usadas para estas doenças, cada causa genética individual de uma imunodeficiência requer o seu próprio vetor ou ferramentas de edição, e um conjunto de dados pré-clínicos de eficácia e segurança para iniciar os estudos clínicos. Uma por uma, a terapia gênica para as imunodeficiências primárias estão sendo trazidas para a prática clínica, e com sorte teremos terapias seguras e eficazes.

Comentários: Nos últimos anos as terapias curativas para as Imunodeficiências Primárias/Erros Inatos da Imunidade (IDPs/EIIs) têm presenciado um avanço brutal. No início foi com o trasplante de medula óssea (TMO), com esquema cada vez mais eficazes e menos tóxicos. Posteriormente a terapia gênica com vetores virais (retrovírus e depois lentivírus e possivelmente outros vetores virais no futuro próximo). Além disso, o advento da edição gênica com CRISPR-CAS adiciona mais uma possibilidade de cura para EII selecionados. Bastante oportuno salientar a importância do triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID), pois a eficácia destes tratamentos é

maior quanto mais precoce for instituído. Por fim, vários EIIs podem ser considerados agora doenças curáveis, e, no futuro, muitos outros mais.

No fim desta publicação os autores resumiram a situação atual. Já sabemos que os EIIs podem ser tratados com sucesso por TMO/terapia gênica; os vetores retrovirais têm eficácia com o condicionamento citoreduzidor; os vetores retrovirais apresentaram genotoxicidade em estudos em vários EIIs; os vetores lentivirais apresentaram eficácia e sem genotoxicidade para múltiplos EIIs; as técnicas de edição gênica avançarão para emprego clínico em alguns EIIs onde o gene relevante necessita ser precisamente expresso.

E ainda não sabemos: qual é a abordagem ótima para *immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked* (IPEX), SCID por mutação em *recombination activating gene 1* (RAG1), e mutações por ganho de função (GOF); e a eficácia relativa das abordagens com vetores lentivirais e edição gênica.

3 Events in normal skin promote early-life atopic dermatitis – The MPAACH cohort

Myers JMB, Sherenian MG, Kyzy AB, Alarcon R, An A, Flege Z, et al.

J Allergy Clin Immunol Pract.
2020;8(7):2285-93.

Comentado por:

Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo



Prescreva ASBAI para seu paciente > www.asbai.org.br

Introdução: A pele não lesionada na dermatite atópica (DA) é anormal, mas a fisiopatologia da pele lesionada e não lesionada, bem como a definição de endótipos, ainda é mal compreendida.

Objetivo: Definir endótipos lesionais e não lesionais de DA através da construção da primeira coorte prospectiva com base nos Estados Unidos de crianças com DA, os mecanismos de progressão da DA em uma coorte crianças com asma.

Métodos: Avaliamos na pele lesionada e não lesionada os parâmetros perda de água transepidermica, expressão de filagrina (FLG) e alarminas (S100A8, S100A9), colonização estafilocócica e padrões de sensibilização a aeroalérgenos e alimentar para definir fenótipos e endotipos lesionais e não lesionais.

Resultados: Alterações fisiopatológicas estavam presentes na pele lesionada e não lesionada e foram associadas com SCORing para dermatite atópica. A pele não lesada tinha características de uma pele doente, incluindo baixa expressão de FLG, alta expressão de alarmina, e aumento da colonização por *Staphylococcus aureus*. Em um modelo multivariado, na pele não lesionada, a expressão FLG foi associada ao desenvolvimento de co-sensibilização e DA moderada a grave, diferente da pele lesionada. A pele com lesão foi caracterizada por déficits adicionais na expressão do FLG ($p < 0,001$), mas a expressão da alarmina foi a mesma observada na pele sem lesão.

Conclusões: Este estudo revela que eventos na pele não lesionada promovem o desenvolvimento subsequente de gravidade da DA e co-sensibilização, que é um fator de risco chave para comorbidades alérgicas, não visto na

pele lesionada. Coletivamente, esses dados sugerem a presença de um endótipo de eczema subclínico que pode predispor ao desenvolvimento de doença alérgica na ausência de eczema evidente. Isso pode representar uma nova definição da marcha atópica que começa com uma disfunção da barreira cutânea, em vez de eczema.

Comentários: Trata-se de um elegante projeto que estudou a pele sem lesões e pele lesionada de pacientes no primeiro ano de vida em uma coorte de estudo de asma nos Estados Unidos, verificando a perda de água transepidermica, marcadores moleculares e colonização por *Stafilococos*. A diminuição na expressão de FLG em pele não lesada é provavelmente gerada por uma combinação de fatores poligenéticos e ambientais. Verificou-se ainda que a expressão FLG não lesional estava fortemente associada à colonização da pele por *S. aureus* e co-sensibilização. Os achados fornecem evidências adicionais de que esta diminuição no FLG não é simplesmente uma barreira alterada, mas leva à disbiose da pele e expressão de alarmina do hospedeiro por queratinócitos e provavelmente contribui para os sintomas e gravidade da DA, bem como a progressão da doença e o desenvolvimento de comorbidades alérgicas. Esses achados são de grande importância porque poucas crianças seguem a marcha atópica tradicional, enfatizando a necessidade de definir melhor os fenótipos e endotipos na DA que permitem a previsão da história natural da doença.

ASBAI - Anuidade 2020

Prezado associado, neste ano, devido à atual situação do nosso país por conta da pandemia da COVID-19, não houve reajuste do valor da anuidade. O prazo para pagamento é **30 de setembro**.

Atenciosamente, **Diretoria da ASBAI**.



ESPAÇO DO ESPECIALISTA

Veja a lista completa dos convidados nacionais e internacionais do XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia no site do evento!



ALEXANDRA SANTOS



Professora Associada no King's College London. Consultora de Imunoalergologia no Evelina London Children's Hospital - Guy's and St Thomas' Hospital, Londres, Inglaterra.



JÜRGEN SCHWARZE



Alergista pediátrico, Universidade de Edimburgo, Escócia. Secretário-Geral da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI).



IOANA AGACHE



Professora de Alergia e Imunologia Clínica na Transylvania University, Brasov, Romênia. Ex-Presidente da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), 2017-2019.



PABLO MORENO



Especialista em Alergia e Imunologia. Presidente da Associação Argentina de Alergia e Imunologia Clínica

Inscriva-se agora!



www.congressoalergia2020.com.br



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 Jose 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)