



REVISTA BRASILEIRA DE

alergia e imunopatologia

Órgão Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

VOL. 33 - Nº 3 - MAIO / JUNHO DE 2010

EDITORIAIS

Factores predictivos en la alergia alimentaria 77
Martín Bozzola

I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana
em Imunodeficiências Primárias 79
Nelson Rosário Filho

ARTIGOS DE REVISÃO

Angioedema hereditário 80
Solange O.R. Valle, Alfeu T. França, Regis A. Campos, Anete S. Grumach

Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos
de primeira e segunda geração 88
Antonio Carlos Pastorino

ARTIGOS ORIGINAIS

Polimorfismo de interleucina 10 e persistência da alergia ao leite de vaca 93
Cristina Miuki Jacob, Léa Campos de Oliveira, Anna Carla Goldberg, et al.

Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos 99
Raísa V.S. Souza, Gabriele L.C. Westphal, Hevertton L.B. Santos, et al.

CONSENSO

I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana
em Pacientes com Imunodeficiências Primárias 104
Beatriz T.C. Carvalho, Antonio Condino-Neto, Dirceu Solé, Nelson Rosário Filho, et al.

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA 107

**EDITORIAIS / EDITORIALS**

- Factores predictivos en la alergia alimentaria 77
MARTÍN BOZZOLA
- I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Imunodeficiências Primárias 79
NELSON ROSÁRIO FILHO

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEW ARTICLES

- Angioedema hereditário 80
Hereditary angioedema
SOLANGE O. R. VALLE, ALFEU T. FRANÇA, REGIS A. CAMPOS, ANETE S. GRUMACH
- Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração 88
Revision on efficacy and safety of antihistamines of first and second generation
ANTONIO CARLOS PASTORINO

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

- Polimorfismo de interleucina 10 e persistência da alergia ao leite de vaca 93
Título em inglês
CRISTINA MIUKI JACOB, LÉA CAMPOS DE OLIVEIRA, ANNA CARLA GOLDBERG, THELMA SUELY OKAY,
ANDRÉIA K. F. GUSHKEN, LETÍCIA A. WATANABE, ANA PAULA M. CASTRO, ÂNGELA B. F. FOMIN,
ANTONIO CARLOS PASTORINO
- Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos 99
Ocular symptoms are prevalent in atopic asthmatics
RAISA V. S. SOUZA, GABRIELE L. C. WESTPHAL, HEVERTON L. B. SANTOS,
HERBERTO CHONG NETO, CARLOS RIEDI, NELSON A. ROSÁRIO

CONSENSO

- I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana 104
em Pacientes com Imunodeficiências Primárias
BEATRIZ T. C. CARVALHO, ANTONIO CONDINO-NETO, DIRCEU SOLÉ, NELSON ROSÁRIO FILHO, ET AL.

- PROGRAMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA 117



Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia

Diretoria da ASBAI Biênio 2009/2010

Presidente

Dirceu Solé (SP)

1º Vice-Presidente

João Negreiros Tebyriçá (RJ)

2º Vice-Presidente

Fábio Fernandes Morato Castro (SP)

Diretor Científico

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Diretora Secretária

Inês C. Camelo Nunes (SP)

Diretor Secretário Adjunto

Pedro Francisco G. Bianchi Jr. (SP)

Diretora Financeira

Maria de Fátima M. Fernandes (SP)

Diretor Financeiro Adjunto

Luis Felipe Chiaverini Ensina (SP)

Diretor de Publicações

Luiz Antonio Guerra Bernd (RS)

Diretor de Cursos e Eventos

Wilson Tartuce Aun (SP)

Diretor de Comunicações

Evandro Alves do Prado (RJ)

Diretoria de Acreditação

Elaine Gagete Miranda da Silva (SP)

Fábio Fernandes Morato Castro (SP)

Diretor de Comunicação

Evandro Alves do Prado (RJ)

Editor da Revista

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Editores Associados da Revista

Luiza Karla de Paula Arruda (SP)

Ernesto Taketomi (MG)

Luiz Antonio Guerra Bernd (RS)

Conselho Editorial Executivo da Revista

Alfeu Tavares França

Antônio Condino Neto

Cristina Miuki A. Jacob

Inês C. Camelo-Nunes

Maria Cândida V. Rizzo

Conselho Editorial

Álvaro Cruz

Anete S. Grumach

Antônio Carlos Pastorino

Ataualpa Pereira dos Reis

Beatriz T. Costa Carvalho

Carlos Baena-Cagnani (Argentina)

Carlos Crisci (Argentina)

Carlos Nunes (Portugal)

Carlos Riedi

Charles K. Naspitz

Dirceu B. Greco

Emília Farias (Portugal)

Evandro A. Prado

Fábio F. Morato Castro

Flávio Sano

Hugo Neffen (Argentina)

Javier Mallo (Chile)

João Bosco Magalhães Rios

João Ferreira de Mello Jr.

João Negreiros Tebyriçá

Joaquim Sastre (Espanha)

Jorge Kalil

José B. Seba

José E. Rosado Pinto (Portugal)

Juan Carlos Baluga (Uruguai)

Juan José Luis S. Monge (México)

Luís Delgado (Portugal)

Márcia C. Mallozi

Maria de Fátima M. Fernandes

Maria Gerbase de Lima

Maria Lavínia Salomé (Suécia)

Maria Letícia Chavarria

Mário Geller

Myrthes Toledo Barros

Nelson F. Mendes

Nelson Rosário Filho

Neusa F. Wandalsen

Paulo Ferreira Lima

Ricardo Sorensen (E.U.A.)

Salim Amed Ali

Todor Popov (Bulgária)

Walter G. Canônica (Itália)

Wilson Tartuce Aun

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicada bimestralmente pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Av. Prof. Ascendino Reis, 455, tels.: (11) 5575.6888 / 5575.1204, fax: (11) 5572.4069, e-mail: sbai@sbai.org.br, Home page: www.sbai.org.br, CEP 04027-000, São Paulo, SP. A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia reserva-se todos os direitos, inclusive os de tradução em todos os países signatários da Convenção Panamericana e da Convenção Internacional sobre Direitos Autorais. A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia não se responsabiliza por conceitos emitidos em matéria assinada. A publicação de propaganda não significa garantia ou apoio da Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia ou da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia ao produto ou serviço anunciado, assim como as alegações feitas pelo anunciante. A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia não aceita matéria paga em seu espaço editorial. Os trabalhos publicados terão seus direitos autorais resguardados por © Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, que em qualquer circunstância agirá como detentora dos mesmos. Tiragem: 2.500 exemplares. Registrado no I.N.P.I. sob nº 820835714.

Base de dados LILACS. Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde. Organização Panamericana de Saúde. Setor de Publicações. Rua Botucatu, 862, Cx. Postal 20831 – 04023-062 – São Paulo – SP – Brasil.

Produção: Medyarte Publicações Científicas Ltda. – Alam. Eduardo Prado, 838 - cj. 38 - CEP 01218-012 - São Paulo - SP - Fone: (21) 2609.5700 - e-mail: mmedyarte@yahoo.com.br / Editoração: arte&composição - Fone: (51) 3026.5031 / Distribuição: J.K. Com. e Serv. Ltda. (SP).

Regionais da ASBAI – Biênio 2009/2010

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Flávia Valença de Oliveira Neves
Secretária: Clarissa Lúcia Tenório Vieira Tavares
Tesoureira: Dirlene Brandão Almeida Salvador
Rua Dr. José Afonso de Melo, 68 - salas 411/412
57036-510 - Maceió - AL
Tels.: (82) 3235-4090 / 2126-0798 / 3032-3161

Amazonas

Presidente: Simão Arão Pecher
Secretária: Paola Lizane Brazílio Dalmácio
Tesoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Av. Dijalma Batista, 1661 - salas 1801-1802
69050-010 - Manaus - AM
Tel.: (92) 3084-4614

Bahia

Presidente: Vitório Marchesini Jr.
Secretário: Régis de Albuquerque Campos
Tesoureira: Cristiane Brito Pereira
Av. 7 de Setembro, 57-59 - salas 504-505
40060-001 - Salvador - BA
Tel.: (71) 3321-0433

Ceará

Presidente: Judith Marinho de Arruda
Secretária: Francisca Xavier de Mello Rego
Tesoureira: Maria Eunice Lobato Vieira
Rua Assunção, 528 - Centro
60050-010 - Fortaleza - CE
Tel.: (85) 3226-0586

Distrito Federal

Presidente: Marly da Rocha Otero
Secretária: Rosilene Bastos Cabral Muniz
Tesoureiro: Roberto Ronald de Almeida Cardoso
SQN, 409 Bloco O - Apto. 201 - Asa Norte
70857-150 - Brasília - DF
Tel.: (61) 3325-4222

Espírito Santo

Presidente: Gilmar Domingues Cardoso
Secretário: José Garcia Damasceno
Tesoureiro: Silvio Rogério Kuster
Rua João da Cruz, 164 - Praia do Cantão
29055-620 - Vitória - ES
Tels.: (27) 3235-1881 / 3235-5787

Goiás

Presidente: Glauco Baiocchi Júnior
Secretária: Patrícia Rodrigues Ferreira Marques
Tesoureira: Sebastiana Donizeth Rosa Rodrigues
Rua 05, nº 492, Clínica Pio XII - Centro
74020-030 - Goiânia - GO
Tel.: (62) 3225-2911

Maranhão

Presidente: Ronney Correa Mendes
Secretário: Francisco Sérgio de Oliveira Martins
Tesoureira: Monica Aranha Sabóia
Av. Getúlio Vargas, 41 - M. Castelo
65025-000 - São Luis - MA
Tel. (98) 3232-8593

Mato Grosso

Presidente: Luiz Augusto Pereira I. de Almeida
Secretária: Lílían Sanches Lacerda Moraes
Tesoureiro: Celso Taques Saldanha
Rua Marechal Floriano Peixoto, 49 - Centro
78005-400 - Cuiabá - MT
Tels. (65) 3624-3931 / 3623-9337

Mato Grosso do Sul

Presidente: Celso Baptista Tabosa
Secretário: Antonio Carlos Bilo
Tesoureira: Maria das Graças de M. T. Spengler
Rua 07 de Setembro, 1150 - Centro
79002-130 - Campo Grande - MS
Tel.: (67) 3383-3040

Minas Gerais

Presidente: Leandro Augusto Vilela Rabelo
Secretária: Ingrid Pimentel C. M. Souza Lima
Tesoureiro: Cláudio Oliveira Ianni
Av. do Contorno, 9681 - Térreo
30110-063 - Belo Horizonte - MG
Tels.: (31) 3281-0721 / 3283-9930

Pará

Presidente: Bruno Acatauassu Paes Barreto
Secretária: Lúcia Maria Jassé Santos
Tesoureira: Angely Rossana Martins Pinho
Av. Almirante Wandenkolk, 1243 - sala 502
66055-030 - Belém - PA
Tels.: (91) 3212-3270 / 3249-2317

Paraíba

Presidente: Roberto Wagner Lacerda Sousa
Secretária: Zulmira Ernestina Pereira Lopes
Tesoureiro: Fabrício de Serrano e Pires
Av. Juarez Távora, 522 - salas 302/304
58040-020 - João Pessoa - PB
Tel.: (83) 3243-0850

Paraná

Presidente: Cínara Roberta Braga Sorice
Secretário: Herberto José Chong Neto
Tesoureiro: Gilberto Sacilotto
Rua Buenos Aires, 466 - Sobreloja 03
80250-070 - Batel - Curitiba - PR
Tels.: (41) 3225-3162 / 3027-3162

Pernambuco

Presidente: Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Secretário: Antonio Soares Aguiar Filho
Tesoureira: Gladys Reis e Silva de Queiroz,
Rua Antonio Gomes de Freitas, 35 -
Ilha do Leite
50070-480- Recife - PE
Tel.: (81) 3231-2122

Rio de Janeiro

Presidente: Fábio Chigres Kuschnir
Secretária: Solange Oliveira Rodrigues Valle
Tesoureiro: José Luiz de Magalhães Rios
Rua Siqueira Campos, 43 - salas 927/928
22031-070 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (21) 2256-4256

Rio Grande do Norte

Presidente: Roberto César da Penha Pacheco
Secretária: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Tesoureiro: Fernando Antônio B. Suassuna
Rua Jundiá, 522 - Tirol
59020-120 - Natal - RN
Tels.: (84) 3222-6725 / 3212-3060

Rio Grande do Sul

Presidente: Sérgio Luiz Nadvornny
Secretário: Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Tesoureira: Regina Sumiko Watanabe Di Gesu
Av. Benjamin Constant, 1160 - conj. 03
90550-004 - Porto Alegre - RS
Tels.: (51) 3342-3860 / 3472-1204

Santa Catarina

Presidente: Jorge Anastácio Kotzias Filho
Secretária: Leila Kobarg Cercal
Tesoureira: Nádia Maria Hallack Porto
Rua Menino Deus, 63 - sala 420 - Bloco A
88020-210 - Florianópolis - SC
Tel.: (48) 3222-3617

São Paulo

Presidente: Ana Paula Beltran Moschione Castro
Secretária: Fatima Rodrigues Fernandes
Tesoureiro: Clóvis Eduardo Santos Galvão
Av. Professor Ascendino Reis, 455 -
Vila Clementino - 04027-000 - São Paulo - SP
Tels.: (11) 5575-6888 / 5575-1204

Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco
Secretário: Sérgio Luiz de Oliveira Santos
Tesoureira: Maria Fernanda Malaman
Av. Min Geraldo Barreto Sobral, 2131 - sala 408
Jardins - 49026-010 - Aracaju - SE
Tel.: (79) 3044-9489

Grupos de Assessoria

Biênio 2009-2010

CIENTÍFICOS

ALÉRGENOS

Ernesto Akio Taketomi - Coordenador

Alexsandro Fabiano Zavadniak
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Luisa Karla de Paula Arruda
Valéria Soraya de Farias Sales
Vera Esteves Vagnozzi Rullo

ALERGIA A DROGAS

Antonio Abílio Motta - Coordenador

Fátima Rodrigues Fernandes
Luis Felipe Chiaverini Ensina
Maria Fernanda Malaman
Maria Leticia Freitas Silva Chavarria
Mário Geller

ALERGIA ALIMENTAR

Cristina Miuki Abe Jacob - Coordenadora

Ariana Campos Yang
Jackeline Motta Franco
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu
Renata Rodrigues Cocco

ALERGIA DERMATOLÓGICA

Solange Oliveira Rodrigues Valle - Coordenadora

Ana Paula Beltran Moschione Castro
Márcia Carvalho Mallozi
Mário Cezar Pires
Maurício Martins
Sérgio Di Camillo Fava

ALERGIA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho - Coordenador

Antonio Carlos Pastorino
Bruno Acatauassu Paes Barreto
Emmanuel Antônio Pedreira Reis Martins
Neusa Falbo Wandalsen
Olga Akiko Takano

ASMA

Alfeu Tavares França - Coordenador

Fábio Fernandes Morato Castro
Gustavo Falbo Wandalsen
José Angelo Rizzo
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.

IMUNODEFICIÊNCIAS

Antonio Condino Neto - Coordenador

Aluce Loureiro Ouricuri
Anete Sevciovic Grumach
Beatriz Tavares Costa Carvalho
Cristina Maria Kokron
Ekaterini Simões Goudouris
Maria Elisa Bertocco Andrade
Wilma Carvalho Neves Forte

IMUNOMODULAÇÃO

Nelson Augusto Rosário Filho - Coordenador

Andrea Cohon
João Negreiros Tebyriçá
Maria Cecília Aguiar Gauderer
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Norma de Paula Motta Rubini

PROVAS DIAGNÓSTICAS

Flávio Sano - Coordenador

Augusto Tiaqui Abe
Carlos Pinto Loja Neto
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Isabel Ruguê Genov
Rosana Camara Agondi Leite
Sílvia Daher

RINITE

Charles Kirov Naspitz - Coordenador

Evandro Alves do Prado
Fábio Chigres Kuschnir
Inês Cristina Camelo Nunes
João Ferreira Mello Jr.
Loreni Carneiro de Siqueira Kovalhuc

TÉCNICOS

CONVÊNIOS E HONORÁRIOS

José Carlos Perini - Coordenador

Antonio Carlos Bilo
Celso Taques Saldanha
Luiz Alberto Sripes
Neide Maria de Macedo Freire Pereira
Wilson Tartuce Aun

ÉTICA E DEFESA PROFISSIONAL

Luiz Antonio Guerra Bernd - Coordenador

Antonio Luiz Brom
Nelson Figueiredo Mendes
Paulo Ferreira Lima
Roberto Ronald de Almeida Cardoso

TÍTULO DE ESPECIALISTA

Myrthes Anna Maragna T. Barros - Coordenadora

Alfeu Tavares França
Márcia Carvalho Mallozi
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Leticia Freitas Silva Chavarria
Régis de Albuquerque Campos
Solange Oliveira Rodrigues Valle

ENSINO E CREDENCIAMENTO DE SERVIÇOS

Maria de Fátima Marcelos Fernandes - Coordenadora

Alejandro Luquetti Ostermayer
Cristina Miuki Abe Jacob
Fátima Rodrigues Fernandes
Glaucus de Oliveira Andrade
Luisa Karla de Paula Arruda
Luis Felipe Chiaverini Ensina



Normas de Publicação

Informações gerais

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia (RBAI) é a publicação científica da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), com circulação regular desde 1979. Atualmente atinge mais de 2 000 leitores e instituições no Brasil e em toda a América Latina. A RBAI aceita a submissão de artigos originais, relatos de casos, artigos especiais e cartas ao editor em português, espanhol e inglês.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial poderá considerar a publicação de comentários submetidos espontaneamente.

Da mesma forma, profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse especial para os leitores são em geral convidados a escrever **artigos de revisão**, que são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. Metanálises se incluem nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas deverão ser atuais e em número máximo de 30.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder a 30.

Relatos de casos tratam de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com a literatura. O número de palavras deve ser inferior a 2.000, excluindo referências e tabelas. O número máximo de referências é 15. Recomenda-se não incluir mais de duas figuras.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância para a saúde dos pacientes alérgicos e/ou imunocomprometidos. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor são altamente estimuladas. Em princípio, devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados na RBAI, mas também podem versar sobre outros temas médicos de interesse geral. Também são bem-vindos comunicados de investigação de assuntos relevantes, cujo conteúdo não seja suficientemente desenvolvido para ter sua publicação como artigo original. Recomenda-se tamanho máximo de 1.000 palavras, incluindo referências bibliográficas, que não devem exceder a seis. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Instruções para envio de material para publicação

A RBAI dá preferência ao envio de material submetido à publicação por correio eletrônico (e-mail), desde que não contenha desenhos ou fotografias digitalizados. Caso o artigo inclua figuras que necessitem ser digitalizadas, o material pode ser enviado por correio comum.

Instruções para envio de material por e-mail:

1. **Enviar para:** revsbai@sbai.org.br
2. **Assunto:** Escrever o título abreviado do artigo
3. **Corpo da mensagem:** Deve conter o título do artigo e o nome do autor responsável pelos contatos pré-publicação, seguidos de uma declaração em que os autores asseguram que:
 - a. o artigo é original;
 - b. nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pela RBAI, não será publicado em outra revista;

- c. não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela RBAI;
 - d. todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica e que leram e aprovaram a versão final;
 - e. não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
 - f. todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito; e reconhecem que a ASBAI passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado. (Obs.: Caso o artigo seja aceito para publicação, será solicitado o envio desta declaração assinada por todos os autores.)
4. **Arquivos anexados:** Anexar dois arquivos separados, contendo respectivamente: (a) resumo, palavras-chave, abstract, keywords, texto e referências bibliográficas, (b) tabelas e gráficos. Esses arquivos devem permitir a leitura pelos programas do Microsoft Office® (Word, Excel e Access).

Instruções para envio de material por correio comum:

1. **Enviar para:**
Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Av Ascendino Reis 455
São Paulo, SP
CEP - 04027-000
Tel: 0XX-11-5575.6888 / 5575.1204, Fax: 011 5572.4069
2. Incluir uma carta de submissão, assinada por todos os autores, assegurando que:
 - a. o artigo é original;
 - b. o artigo nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pela RBAI, não será publicado em outra revista;
 - c. não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela RBAI;
 - d. todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica e que leram e aprovaram a versão final;
 - e. não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
 - f. todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito; e reconhecem que a ASBAI passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado.
3. A RBAI não se responsabiliza pelo eventual extravio de originais; os autores devem guardar cópia de seus trabalhos enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela RBAI.
4. O original deve ser enviado em três cópias impressas em folha de papel branco, tamanho A4 (210x297mm), com margens de 25mm em ambos os lados, espaço duplo em todas as seções; fonte Times New Roman, tamanho 11; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Não usar recursos de formatação, tais como cabeçalhos e rodapés. Utilizar preferencialmente Microsoft Word®; caso seja usado um programa diferente, empregar o formato ASCII.
5. Enviar uma cópia do original em disquete ou CD (não usar discos "zip"), que contenha apenas arquivos relacionados ao artigo.

Diretrizes para a Preparação do Original

Orientações gerais:

O original - incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas - deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas¹⁻⁴ (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), gráficos

(cada gráfico completo, com título e notas de rodapé em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto:

- a. título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado, exceto quando isso for essencial para a compreensão das conclusões;
- b. versão exata do título para o idioma inglês;
- c. título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- d. primeiro e último nome de cada um dos autores e iniciais dos nomes intermediários;
- e. titulação mais importante de cada autor;
- f. endereço eletrônico de cada autor;
- g. informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- h. a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- i. instituição ou serviço ao qual o trabalho está vinculado;
- j. nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k. nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l. fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m. contagem total das palavras do texto, excluindo referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras.

Resumo em português:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. O resumo deve ser apresentado também em inglês. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado⁵, conforme descrito a seguir:

Artigo original:

Objetivo: Informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: Informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: Informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: Apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Artigo de revisão:

Objetivo: Informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: Descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: Informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: Apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Relato de caso:

Objetivo: Informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento.

Descrição: Apresentar sinteticamente as informações básicas do caso, com ênfase nas mesmas questões de ineditismo e inovação.

Comentários: Conclusões sobre a importância do relato para a comunidade médica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis descritores, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" 6,7, elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Se não houver descritores adequados na referida lista, usar termos novos.

Para traduzir os descritores, utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

1. Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

- a. **Introdução:** deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.
- b. **Métodos:** deve descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção, com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes que permitam a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde⁸.
- c. **Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.
- d. **Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de **artigos de revisão** não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as idéias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

O texto de **relatos de caso** deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

- a. **Introdução:** apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.
- b. **Descrição do(s) caso(s):** o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de duas figuras.
- c. **Discussão:** apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade médica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser formatadas no estilo Vancouver, de acordo com os exemplos listados a seguir:

1. **Artigo em Periódico**
Apter AJ, Reisine ST, Willard A, Clive J, Wells M, Matersky M et al. The effect of inhaled albuterol in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 295-301.
2. **Livro ou Monografia**
Armitage P, Berry G. Statistical methods in Medical Research, 3ª ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
3. **Capítulo de Livro**
Moore BB, Sullivan SD, Kevin B Weiss. Epidemiology and socio-economic impact of severe asthma. In Szefer SJ, Leung DYM, ed Severe asthma – Pathogenesis and clinical management. 1ª ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p.1-34.
4. **Trabalho apresentado em Congresso ou Similar (publicado)**
Garsthal P, Rasmussen K, Peterson B. Prevalence of asthma in Danish High School Students. Abstracts of the Second International Congress of Allergy and Clinical Immunology; 1990 Sep-tember 13-17; London (England); 1990: p. 145.
Os trabalhos apresentados em Congressos Nacionais ou Internacionais e que forem publicados em periódicos deverão ser citados como artigos publicados em periódicos.
5. **Dissertações de Tese**
Ferrari FP. Prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em escolares de Curitiba. Paraná (Tese de mestrado). Curitiba (Paraná): Universidade Federal do Paraná; 1997.
6. **Artigo de revista eletrônica**
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [periódico eletrônico] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5];1(1). Disponível: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm. Acessado: 14 de dezembro de 2001.
7. **Material da Internet**
Food and Agriculture Organization of the United Nations. Preparation and use of food based dietary guidelines [site na Internet]. Disponível: www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489_136013. Acessado: 14 de dezembro de 2001.

Obs.: uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em <http://www.icmje.org>. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo".

Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisou.html>

Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org>

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, . A formatação das tabelas deve utilizar apenas comandos de tabulação ("tab") e nova linha ("enter"). Não usar funções de criação de tabelas, não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas (usar comando de tabulação/"tab"), não usar comandos de justificação, não usar tabulações decimais ou centralizadas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As **ilustrações** são aceitas pela RBAI em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi), com duas cópias. Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números (nas versões impressas, em espaço duplo).

Referências:

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA* 1997;277:927-34.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2001. Available from: <http://www.icmje.org>. Acessado 28 de janeiro de 2003.
3. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:213-24.
4. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. Atualização de outubro de 2001. Disponível em: <http://www.jped.com.br>. Acessado 28 de janeiro de 2003.
5. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DJ, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76.
6. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde: lista alfabética 2ª ed. rev. amp. São Paulo: BIREME, 1992. 111p.
7. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br>
8. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Out 16; no. 201, seção 1:21082-21085.

Lista de Controle:

Recomenda-se que os autores utilizem a lista de checagem abaixo para certificarem-se de que todo o material requerido está sendo enviado. Não é necessário anexar a lista.

- ☐ Carta de submissão assinada por todos os autores (ou declaração no corpo da mensagem do e-mail)
- ☐ Original em três cópias impressas (dispensado, em caso de envio por e-mail)
- ☐ Cópia do original em disquete (dispensado, em caso de envio por e-mail)
- ☐ Página de rosto com todas as informações solicitadas (no corpo da mensagem, em caso de e-mail)
- ☐ Resumo em português e inglês, com descritores (integrante do primeiro arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Texto contendo introdução, métodos, resultados e discussão (integrante do primeiro arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento (integrante do primeiro arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Tabelas numeradas por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Gráficos numerados por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Figuras (original e duas cópias) identificadas (no caso de envio por correio)
- ☐ Legendas das figuras (integrante do primeiro arquivo anexado, em caso de e-mail)
- ☐ Inclusão da informação sobre aprovação do trabalho por comitê de ética (no corpo do texto, na seção de Métodos)

EVENTOS

De 14 a 17 de outubro

XIV Congresso Luso-Brasileiro de Alergia e Imunologia Clínica

Local: Região Insular da Madeira

Cidade: Funchal / Brasil

Informações: Telefone: +35 (19) 6966.5090

E-mail: Luísa Carvalho: luisa.spaic@sapo.pt

Tema central: Alergia sem Fronteiras

Mais informações: www.sbai.org.br

De 13 a 16 de novembro

XXXVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia /

II CONASMA- Congresso Nacional de Asma e

XVI Congreso Latinoamericano de Alergia, Asma e Inmunología

Local: Hotel Intercontinental

Cidade: Rio de Janeiro / Brasil

Mais informações: www.sbai.org.br



ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA
DEPARTAMENTO DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

Rua Doutor Bacelar, 231 - conj. 33 - 3º andar - Vila Clementino
CEP 04026-000 - São Paulo - SP - Brasil
Fones: +55 11 5575.6888 / 5575-1204 - Fax: +55 11 5572.4069
Home-Page: www.sbai.org.br - E-mail: sbai@sbai.org.br

Juntar uma
fotografia
3 x 4

Proposta para Sócio

Nome: _____

CPF: _____ CRM: _____ RG: _____

Residência: _____

CEP: _____ Cidade: _____ Estado: _____ Tel.: () _____

Consultório: _____

CEP: _____ Cidade: _____ Estado: _____ Tel.: () _____

e-mail: _____

Local de nascimento (Cidade e Estado): _____ Data de nascimento: _____

Faculdade onde se formou: _____ Ano de formatura: _____

() Residência Médica em Alergia / Imunopatologia: Local: _____ Início: _____ Fim: _____

() Estágio em Alergia / Imunologia: Local: _____ Início: _____ Fim: _____

() Residência (outras especialidades): Local: _____ Início: _____ Fim: _____

() Estágio (outras especialidades): Local: _____ Início: _____ Fim: _____

() Mestrado: Local: _____ Início: _____ Fim: _____

() Doutorado: Local: _____ Início: _____ Fim: _____

Cursos em Alergia / Imunologia (citar o curso e época):

Funções hospitalares ou de ensino médico (atuais ou anteriores, local e época):

PREENCHER PREFERENCIALMENTE À MÁQUINA OU EM LETRA DE FORMA

Trabalho de pesquisa (geral ou especializado, época e revista onde foi publicado): _____

Trabalho de pesquisa apresentado em congressos: _____

(caso o número de trabalhos exceda as linhas, citar somente os que julgar mais importantes)

Membro de outras Sociedades Médicas (quais e em que categoria):

Membros de Alergologistas, Imunologistas ou Imunopatologistas, para referências:

1. _____ Cidade: _____ Estado: _____ Tel.: (_____) _____
2. _____ Cidade: _____ Estado: _____ Tel.: (_____) _____
3. _____ Cidade: _____ Estado: _____ Tel.: (_____) _____

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do Sócio Proponente

Assinatura do Candidato a Sócio

**NÃO PREENCHER ESTE ESPAÇO.
- RESERVADO À SECRETARIA -**

Data da entrada da proposta: ____ / ____ / ____

Parecer da Comissão de Credenciais _____

Membros da _____

Comissão de _____

Credenciais _____

Data da aprovação: ____ / ____ / ____

Livro de atas n°: _____ página: _____

Presidente de Comissão de Credenciais

Título de Especialista em Alergia / Imunologia Clínica

Data da obtenção: ____ / ____ / ____

Livro de atas n°: _____ página: _____



REVISTA BRASILEIRA DE

alergia e imunopatologia

Proposta de Assinatura

Nome: _____

Situação Profissional

☐ Médico: ano de formatura: _____ faculdade: _____
Especialidade(s) _____

☐ Enfermeiro: ano de formatura: _____ faculdade: _____

☐ Psicólogo: ano de formatura: _____ faculdade: _____

☐ Fisioterapeuta: ano de formatura: _____ faculdade: _____

☐ _____ ano de formatura: _____ faculdade: _____

Entidade: _____

1. Endereço Residencial:

Rua/Av.: _____

Cidade: _____ Estado: _____ País: _____

CEP: _____ Fone: (____) _____ Fax: (____) _____

E-mail: _____

2. Endereço Profissional:

Rua/Av.: _____

Cidade: _____ Estado: _____ País: _____

CEP: _____ Fone: (____) _____ Fax: (____) _____

E-mail: _____

Por favor, enviar a correspondência para o endereço: **1 () 2 ()**

ASSINATURA ANUAL: **Entidades:** R\$ 200,00 (duzentos reais)
Profissionais: R\$ 170,00 (cento e setenta reais)

Enviar esta ficha totalmente preenchida e cheque nominal à Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, para o endereço abaixo:

Rua Doutor Bacelar, 231 - conj. 33 - 3º andar - Vila Clementino - CEP 04026-000 - São Paulo - SP - Brasil
Fones: (11) 5575.6888 / 5575.1204 - Fax: (11) 5572.4069 - E-mail: revsbai@sbai.org.br

Factores predictivos en la alergia alimentaria

Martín Bozzola*

La alergia por alimentos ha visto incrementada su prevalencia y su importancia en el conocimiento médico en los últimos años. Si bien epidemiológicamente no alcanza los valores de las afecciones respiratorias de origen alérgico, su importancia radica en el grupo etario al que principalmente afecta (menores de tres años) y las implicancias relacionadas tanto con los aspectos nutricionales como con los costos económicos que el tratamiento adecuado tiene en estos pacientes.

Uno de los problemas fundamentales radica en la predicción sobre la evolución de la alergia alimentaria, principalmente la provocada por las proteínas de la leche de vaca. A partir del clásico estudio de Bishop y colaboradores, el grado de predicción se fundamenta en los conocimientos que se tienen sobre la historia natural de la enfermedad¹. Sin embargo, los diferentes trabajos de investigación al respecto son lo suficientemente disímiles como para poder tener una percepción adecuada basada sobre esta única variable. En 2003, Wood realizó una revisión de los estudios realizados sobre la historia natural de la alergia a la leche de vaca dependiente de IgE y describe diferencias entre el 22% y el 76% de resolución espontánea². Una posible explicación es la presencia de un sesgo relacionado con el sitio de atención, presentando un peor pronóstico aquellos centros que se comportan como centros de concentración de pacientes más complejos, mientras que aquellos centros primarios que atienden a niños con este problema presentan mejores índices de resolución espontánea.

Sin dudas, la historia natural de la alergia a la leche de vaca se encuentra influida por varios factores. Algunos de ellos relacionados con la calidad de los epitopes antigénicos responsables de la hipersensibilidad y otros relacionados con características particulares del huésped³. Los primeros están dados por las características conformacionales y secuenciales de los antígenos que inducen la hipersensibilidad y posiblemente, por modificaciones que se producen luego de la digestión del alimento. Los segundos, están en parte determinados genéticamente y en parte

posiblemente definidos por características del microambiente gastrointestinal influenciado por factores externos como la lactancia materna o la flora gastrointestinal.

De esta manera, parecería que los factores determinantes de la aparición de alergia a la proteína de la leche de vaca serían múltiples, aunque podrían existir algunas variables que pudieran ser de mayor peso al momento de definir la presencia de una alergia y su evolución futura. También, otras variables estarían relacionadas con la mayor tendencia a la aparición de tolerancia como un menor radio de IgE específica y de IgE/IgG antígeno específica, la calidad del epitope sensibilizante específico, la aparición de LT CD4+ CD25+ y la tolerancia clínica a leche calentada⁴⁻⁸.

En el huésped, muchos factores están relacionados con el desarrollo de la tolerancia oral⁹. La activación de los diferentes mecanismos están relacionados con la cantidad de antígeno procesado, pero también con ciertas características en la calidad de presentación y la expresión de citoquinas relacionadas con la regulación de la inflamación. De esta manera, la presentación a través de las células dendríticas es fundamental. Esta presentación está íntimamente relacionada con la presencia de IL-10 que inducirá la presencia de Linfocitos reguladores tipo Th3, llevando a la expresión de Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-beta) que induce la proliferación de células CD4+CD25+FoxP3+ y la consiguiente presencia de LT reguladores que inducen anergia clonal¹⁰⁻¹².

Sin dudas, una modificación en cualquier de estos procesos debería ser sospechada como posible responsable de la alteración en los procesos de generación de tolerancia en el corto o en el largo plazo. Sin embargo, aquellos que más preocupan son los que están relacionados con una persistencia de la hipersensibilidad a la leche de vaca. Por lo tanto, su identificación debería ser crítica para el momento de poder predecir la evolución de cada paciente.

En este número, Jacob y colaboradores realizan un estudio de identificación de presencia de polimorfismos en IL-10 en pacientes con persistencia de alergia a la leche de vaca a los

* Presidente Saliente, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología.

Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica, Dpto. de Pediatría – Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

5 años de edad en comparación con pacientes con resolución espontánea a la misma edad y pacientes de control¹³. El fundamento es claro y preciso: identificar si los pacientes con persistencia de alergia a la proteína de vaca presentan algún tipo de polimorfismo genético específico que pudiera modificar o bien la expresión de IL-10 o bien la calidad de la misma. Considerando que la IL-10 tiene un papel central en los mecanismos de tolerancia, la hipótesis de una alteración en ella debiera estar involucrada en la predicción de evolución de la alergia a la leche de vaca.

Este grupo investiga varios polimorfismos de IL-10 relacionados en la literatura previa con hipersensibilidad (ver citas del mismo artículo): -3575A/T, -2849A/G, -763A/C, -592C/A y -1082G/A-. De manera relevante y estadísticamente significativo, la presencia de homocigotas para los genes 1082 A y G estuvieron relacionados con la persistencia de alergia a la leche de vaca en el grupo estudiado. Si bien pueden existir diferencias poblacionales regionales en los diferentes estudios, las chances de presentar una hipersensibilidad persistente presentando los genes homocigotas G son superiores a 6:1 y 2.8:1 para el alelo A. Ambos con un intervalo de confianza también significativo. Esto hace suponer que, en cualquier caso estos alelos deberían ser estudiados con mayor profundidad en otras poblaciones. De manera que aún siendo reducida la población estudiada, los datos son altamente sugestivos de que esta relación es verdadera y que podría ser considerada como un factor de riesgo de persistencia.

En resumen, este estudio es relevante ya que identifica la presencia de una característica genética que se encuentra relacionada con la persistencia de hipersensibilidad a la alergia a la leche de vaca. Estos hallazgos deberán conformar parte de una serie de estudio de posibles variables que estén dirigidas a lograr mejores los sistemas de determinación de predicción de alergia a las proteínas lácteas. Lograr incrementar la posibilidad de predicción permitirá identificar de una manera más precisa aquellos pacientes con mayor riesgo de persistencia y posiblemente abran las puertas hacia una utilización racional de los procedimientos de inducción de tolerancia a través de la desensibilización alérgica específica a proteínas de leche de vaca¹⁴.

Referencias

1. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
2. Wood, RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631-7.
3. Sampson H. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
4. Sicherer S, Sampson H. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
5. James J, Sampson H. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992;121:371-7.
6. Chatchatee P, Järvinen K, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson H. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
7. Karlsson M, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
8. Schreffler W, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson H. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43-52.
9. Bozzola CM. Principios de la tolerancia oral. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2003;34:2-5.
10. Faria AM, Weiner HL. Oral Tolerance. *Immunological Rev* 2005;206:232-59.
11. Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel Disease. *Immunological Rev* 2005;206:132-48.
12. Prioult G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunological Rev* 2005;206:204-18.
13. Jacob CM, Oliveira LC, Goldberg AC, Okay TS, Gushken AK, Watanabe LA, et al. Polimorfismo de interleucina 10 e persistência da alergia ao leite de vaca. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2010;33:93-98.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):S1-S125.

I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Imunodeficiências Primárias

Nelson Rosário Filho*

Neste número da Revista, o Grupo de Assessoria em Imunodeficiências da ASBAI publica o documento do primeiro Consenso sobre a Utilização da Imunoglobulina Intravenosa (IgIV) como terapia de reposição de anticorpos da classe IgG em pacientes com Imunodeficiência Primária. A iniciativa contou com a participação e colaboração de vários especialistas que atuam nesta área, demonstrando a liderança do grupo na especialidade.

A classificação das Imunodeficiências Primárias (IDP) segundo o defeito imunológico principal inclui mais de 150 doenças que cursam com infecções de repetição, por microorganismos específicos ou não, e aumentam o risco de doenças neoplásicas e doenças por autoimunidade. Como a metade se deve à produção deficiente de anticorpos, o tratamento proposto é a reposição com o *pool* de anticorpos IgG da imunoglobulina humana. A indicação visa reduzir o risco de futuras infecções, bem como de suas sequelas, e os autores mostram as condições clínicas em que há benefício comprovado e em outras em que esta comprovação é provável e ausente. Antes do início do tratamento com IgIV, diversas condições imunológicas com indicação de tratamento de reposição devem ser avaliadas e para excluir outras causas de hipogamaglobulinemia. A monitoração de eventos adversos durante a infusão é ressaltada, e também a preocupação com sua prevenção e tratamento. Do ponto de vista didático para os leitores são identificados os fornecedores de preparados de IgIV e o respectivo Código Internacional de Doenças. Finalmente, é abordada a técnica de infusão subcutânea que contorna algumas dificuldades nas infusões por via endovenosa.

Acreditamos que este documento do I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias marca uma atividade essencial do grupo assessor de imunodeficiências, contribuindo para o emprego racional e prático deste recurso terapêutico.

* Diretor Científico - ASBAI.

Angioedema hereditário

Hereditary angioedema

Solange O. R. Valle¹, Alfeu T. França², Regis A. Campos³, Anete S. Grumach⁴

Resumo

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença resultante de distúrbios nos sistemas complemento, da coagulação e caliceína-bradicinina. A doença manifesta-se por edema subcutâneo, dor abdominal e edema de laringe com morte por asfixia. Trauma, estresse e ciclo menstrual podem desencadear as crises. O AEH tipo I é descrito em 85% dos casos com níveis antigênicos e funcionais do inibidor da C1 esterase (C1-INH) reduzidos. No tipo II, o defeito é funcional com níveis de C1-INH normais. No tipo III, não existe alteração do C1-INH e associa-se a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou mutações no gene do fator XII da coagulação. Os níveis de C4 encontram-se reduzidos no HAE tipo I e II. A dosagem de C1q é utilizada para diferenciar o AEH dos casos adquiridos. Na profilaxia em longo prazo recomenda-se o uso de antifibrinolíticos ou andrógenos atenuados caso mais de uma crise grave ocorra ao mês e quando o tratamento para os ataques não forem eficazes ou disponíveis. Na profilaxia em curto prazo deve-se usar concentrados do C1-INH, não disponível no Brasil, substituído pelo plasma com eficácia limitada. Nas crises de AEH, o único medicamento disponível em nosso meio é o icatibanto, antagonista do receptor de bradicinina, administrado por via subcutânea. O ecalantide é um inibidor da caliceína usado nas crises também não disponível no Brasil. O AEH é uma doença subdiagnosticada que pode ser controlada evitando-se o óbito por asfixia. Novos tratamentos estão sendo disponibilizados que podem resultar numa melhor qualidade de vida dos pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):80-87: Angioedema hereditário, inibidor de C1 esterase, C4, sistema complemento, asfixia, danazol, icatibanto, ácido tranexâmico.

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a disease caused by disturbs of complement, coagulation and kalikrein-bradykinin systems. The disease presents relapsing subcutaneous swelling, abdominal pain and laryngeal edema causing asphyxia. Trauma, stress and menses can precipitate the attacks. HAE Type I is described in 85% of the cases with reduced antigenic and functional levels of the C-1 esterase inhibitor (C1-INH). In Type II, the defect is functional and C1-INH levels are normal. In type III HAE, there is no impaired C1-INH but high doses of exogenous estrogens and/or mutations in Factor XII gene have been found. C4 levels are reduced in HAE Type I and II. Serum C1q is applied for differential diagnosis of acquired angioedema. Long term prophylaxis is recommended with antifibrinolytic agents or attenuated androgens whether there is more than one severe attack per month and the treatment for the attacks are nor efficacious or available. For short term prophylaxis, C1-INH concentrates should be used, however they are not available in Brazil and it is substituted by plasma with limited efficacy. During HAE attacks, the only drug available in Brazil is icatibant, a bradykinin antagonist receptor. Ecalantide is a kallikrein inhibitor to be used in attacks, not available in Brazil yet. Therefore, HAE is a misdiagnosed disease that may be controlled preventing the death due to asphyxia. New treatment options have been available that might result in a better quality of life within the patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):80-87: Hereditary angioedema, C1 inhibitor, C4, complement system, asphyxia, danazol, icatibant, tranexamic acid.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante relativamente rara, decorrente de mutações genéticas que determinam deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1 esterase (C1-INH). O gene do **C1-INH** está localizado no cromossomo 11, na região q12-q13.1¹. A baixa concentração do C1-INH resulta em ativação desordenada de vários sistemas, como: complemento, coagulação e das cininas com formação de substâncias vasoativas. A doença

caracteriza-se por edema recorrente não pruriginoso, de instalação lenta, que acomete tipicamente a face, extremidades e genitália e dura de dois a cinco dias. Dor abdominal recorrente é relatada em 70% a 80% dos pacientes como consequência do edema da parede intestinal. No aparelho respiratório pode ocasionar complicações graves como edema de laringe e morte por asfixia. Mais raramente pode acometer outros órgãos como pâncreas, estômago e cérebro. Em de-

1. Mestre em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Professora do Curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica da UFRJ e Médica da Gerência do Programa de Saúde da Criança da SMS-RJ.
2. Livre docente. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias.
3. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos.
4. Doutorado e Docente da Pós-Graduação, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Ambulatório de Infecções de Repetição da Faculdade de Medicina do ABC e Médica do Centro de Controle de Doenças do Município de São Paulo.

Artigo submetido em 25.08.2010, aceito em 13.09.2010.

corrência do conhecimento restrito da doença e porque seus sintomas são semelhantes aos de outras enfermidades, o seu diagnóstico é frequentemente tardio ocasionando angústia aos pacientes e seus familiares². O paciente não responde à terapia com anti-histamínicos sugerindo que a histamina não esteja envolvida na sua indução.

A exata prevalência do AEH é desconhecida sendo a estimativa mais próxima de 1:50.000, sendo descrita em diferentes grupos étnicos^{3,4}. Representa em torno de 2% de todos os casos de angioedema. Aproximadamente 20% dos casos não relatam história familiar de angioedema e ocorrem, provavelmente, por mutação recente⁵. Não tem predileção por raça ou sexo⁶, entretanto, uma evolução mais grave tem sido observada no sexo feminino. A idade de início é variável podendo surgir antes de um ano de idade com cólica e mais raramente com edema subcutâneo. A doença tende a ser mais grave quando surge precocemente⁷.

Classificação

O AEH é atualmente classificado em três tipos distintos: I, II e III. No tipo I, o defeito é quantitativo, isto é, os níveis antigênicos e funcionais de C1-INH encontram-se reduzidos e abrange 85% dos casos. No tipo II o defeito é funcional, e os níveis antigênicos são normais ou aumentados, porém sua atividade é reduzida em razão da presença de uma proteína mutante disfuncional e acomete aproximadamente 15% dos pacientes⁸. O tipo III apresenta nível e função de inibidor de C1 normais e nível de C4 normal, e parece estar associado a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou a mutações no gene do fator XII da coagulação⁹⁻¹².

Fisiopatologia

Em condições fisiológicas, o C1-INH controla a ativação espontânea do C1, antes que este encontre os seus ativadores secundários, tais como complexos imunes circulantes, plasmina e agregados de imunoglobulinas. O C1-INH age em diferentes etapas da síntese de diversos mediadores inflamatórios atuando não só no sistema do complemento, mas também no de contato e das cininas. A baixa concentração do C1-INH permite a ativação desordenada de todos esses sistemas^{13,14}.

No sistema complemento, o C1-INH é o regulador primário da ativação da via clássica pela inativação do C1r e C1s prevenindo a ativação inapropriada e excessiva desta via. Ele também regula a via de ativação da lectina por meio da inativação da lectina ligadora de manose associada à protease 2 (MASP2). Na via alternativa, atua inibindo a sua ativação, pois se liga de modo reversível com o C3b. Logo, teremos a inibição da ativação proteolítica do C4 e C2. A deficiência do C1-INH resulta em produção exagerada dos mediadores inflamatórios levando a vasodilatação com aumento da permeabilidade e edema¹⁰. Além disso, o fragmento C2b tem ação semelhante às cininas, perpetuando o processo inflamatório (Figura 1).

O C1-INH é o maior regulador do sistema de contato através da inibição da calicreína e do fator XIIa da coagulação.

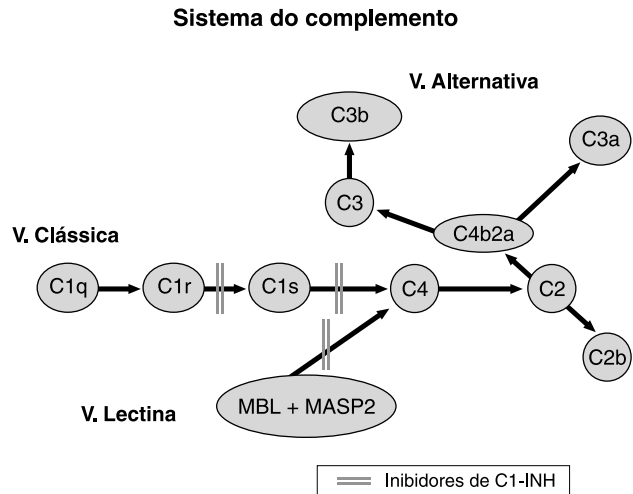


Figura 1 - Atividade do inibidor de C1 esterase (C1-INH) no sistema complemento

Adaptado de Joseph et al., Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100(Suppl 2):S7-12.

O fator XII é ativado quando em contato com a superfície subendotelial com carga elétrica negativa sob efeito de proteoglicanas e endotoxinas. Após ser auto ativado converte a pré-calicreína em calicreína que, por sua vez, cataliza o cininogênio de alto peso molecular em bradicinina⁷. A bradicinina é um potente peptídeo vasodilatador que é regulado pelo fator XII e calicreína¹⁵. *In vitro* o fator XIIa ativa o C1 e cataliza plasminogênio em plasmina. Esta reação é bloqueada pelo C1-INH. A plasmina também ativa o C1 e transforma o cininogênio de alto peso molecular em cininas. A calicreína ativa o plasminogênio com formação de plasmina o que evidencia a interação dos sistemas fibrinolítico, de contato e do complemento. O C1-INH bloqueia em diversos níveis todas as interações mencionadas (Figura 2).

A bradicinina é o principal mediador do AEH ligando-se aos receptores B2 das células endoteliais, ocasionando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma das vênulas pós-capilares causando edema. Além disso, pode causar contração da musculatura lisa^{15,16} (Figura 3).

No AEH com C1-INH normal, tipo III, o mediador responsável pela formação do edema ainda não foi identificado, mas as semelhanças clínicas com o AEH tipo I apontam para a bradicinina como seu principal mediador⁷.

Neste tipo, a hipótese é de mutação no gene do fator XII da coagulação. Sendo assim, é possível que estas mutações influenciem os mecanismos de ativação por contato e possam facilitar a ativação inapropriada do fator XII⁷. O papel do estrogênio na patogenia de AEH tipo III ainda está sendo esclarecido¹⁷⁻¹⁹.

Quadro clínico

Angioedema hereditário é caracterizado por crises de edema recorrentes sem urticária, sem prurido acometendo a

O envolvimento sintomático do trato gastrointestinal é um importante aspecto clínico do AEH, sendo mais debilitante que os edemas cutâneos além de ser mais frequente que o acometimento da laringe. Ocorre dor abdominal intensa, em cólica, se acentuando com cada movimento peristáltico sugerindo um processo obstrutivo intestinal associado às crises. Em muitos casos, ocorrem vômitos, no início das crises abdominais. Outros sintomas podem ocorrer como diarreia ou mesmo comumente constipação²⁴. Ao exame físico, podemos encontrar distensão abdominal com sinais sugestivos de abdome agudo cirúrgico o que muitas vezes pode resultar em laparotomia exploradora desnecessária. Não ocorre necrose da parede intestinal, porém o edema pode ser suficientemente grave para causar obstrução intestinal. Ocasionalmente, crises repetidas de edema na parede intestinal podem comprometer a drenagem biliar adequada para a luz intestinal e levar à doença da vesícula biliar ou mesmo crises comprometendo a drenagem pancreática resultando em pancreatite²¹. De modo importante, em torno de 28% de casos relatados de crises gastrointestinais no AEH, esses sintomas precederam o aparecimento dos sintomas cutâneos²⁴.

Os sintomas mais graves são aqueles que acometem as vias aéreas. Geralmente o angioedema acomete a boca e se estende para a laringe. O paciente pode apresentar mudança da voz ou rouquidão evoluindo para dispneia e estridor. O edema de laringe representa apenas 0,9% das crises no AEH, contudo o risco de asfixia resulta em grave ameaça à vida⁷. A formação do edema na laringe é similar ao dos sítios cutâneos periféricos, mas como a região das cordas vocais é estreita, uma quantidade relativamente pequena de edema pode ser de grande perigo. Em crianças, esse risco é maior devido ao pequeno diâmetro das vias aéreas. Em torno de 80% das crises de edema das vias aéreas superiores ocorrem entre 11 e 45 anos de idade, contudo essa crise já foi descrita em criança de três anos de idade²⁵. O tempo das crises é similar às crises cutâneas, porém esse período pode ser variável.

Algumas vezes existem sintomas prodromicos antes de uma crise de angioedema sendo observada considerável variabilidade assim como muitos desses sintomas persistem na crise²⁶. Esses sintomas podem ser locais, tais como o aparecimento de sensações desagradáveis locais como parestesias na área onde a crise irá iniciar ocorrendo em torno de uma hora ou mais antes dos sintomas de angioedema. Provavelmente, essas sensações locais representam a liberação de mediadores que irão induzir extravasamento venular capilar ou pós capilar que resulta nas crises²¹. Entretanto, existem pacientes que não exibem pródromos e mesmo alguns que apresentam sintomas premonitórios até 24 horas antes do início das crises de angioedema. Um dos sintomas cutâneos que podem aparecer no início de uma crise é o eritema marginatum que consiste em lesões eritematosas circulares na pele, não pruriginosas, planas que algumas vezes passam despercebidas e acometem em torno de um terço dos pacientes. Outros pródromos relatados consistem em sensação de fadiga e a mal estar assim como alterações afetivas e de comportamento, tais como ansiedade e irritabilidade ou mesmo sintomas dispépticos antes dos sintomas gastrointestinais²⁶.

Os fatores desencadeantes das crises de angioedema podem não ser determinados, porém traumas ou pressão constituem causa importante²¹. Uma segunda causa desencadeante das crises é o estress emocional. Outros fatores incluem menstruação, gravidez, drogas (anticoncepcionais orais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou infecções²⁷.

Algumas vezes, o angioedema hereditário é confundido com angioedema de origem alérgica. Alguns pacientes apresentam urticária, porém essa associação não é comum e de modo geral, a incidência de alergias, urticária nessa população de pacientes é a mesma que na população geral²⁸.

Mulheres com angioedema hereditário em geral não tem problemas durante a gravidez²¹. No primeiro trimestre, a frequência de sintomas não muda, entretanto no segundo trimestre, a frequência de sintomas diminui e o terceiro trimestre é o melhor período. Geralmente o trauma do parto não causa crises de angioedema, porém algumas vezes podem existir crises de três a sete dias após o parto. Pacientes ocasionais pioram durante a gravidez representando um problema de manuseio com acentuação dos sintomas no último trimestre da gestação. Não se sabe o motivo, mas especula-se que áreas de placenta necrótica possam ativar uma reação inflamatória, mais catabolismo do C1 inibidor e um aumento nas crises.

Diagnóstico

Diante de um paciente com sintomas de angioedema recorrente sem urticária, principalmente com história familiar positiva, deve-se proceder a investigação diagnóstica para angioedema hereditário. Embora o AEH possa aparecer em qualquer idade, os exames para avaliação do complemento antes de um ano de idade devem ser repetidos após essa idade devido à presença de falsos positivos e falso negativos nesse período de vida²⁷. Outro aspecto de extrema importância consiste na repetição dos exames para confirmação do diagnóstico das diferentes formas de angioedema²⁷.

O primeiro exame recomendado na investigação laboratorial consiste na dosagem do componente C4 do complemento que deve encontrar-se reduzido em pacientes com angioedema hereditário. Entretanto, esse exame encontra-se normal em torno de 2% dos casos entre as crises de angioedema⁴. Além disso, dosa-se o inibidor da C1 esterase quantitativo e também o funcional, quando disponível. Níveis normais de C4, particularmente durante uma crise de angioedema torna pouco provável o diagnóstico de AEH²⁷. Por outro lado, se os níveis de C4 e C1 inibidor encontram-se reduzidos, sem suspeita de angioedema adquirido, o diagnóstico é compatível com AEH tipo 1. Quando o paciente tem início dos sintomas acima dos 40 anos, além de ausência de história familiar, existe a suspeita de angioedema adquirido e devem-se dosar os níveis de C1q no qual se encontram reduzidos em 75% desses casos, contudo são geralmente normais no AEH²⁹.

Nas situações de quadro clínico sugestivo de AEH com valores baixos ou normais de C4 e os valores quantitativos de C1 inibidor normais, deve-se fazer a dosagem funcional do inibidor de C1^{4,22}. O achado de baixa atividade funcional

nesses casos, associado com valores normais de C1q, indica a presença de AEH tipo II^{4,22}. Caso os valores de C4 e a avaliação funcional do C1 inibidor sejam normais, o AEH tipos I e II são excluídos, entretanto o AEH tipo III e o angioedema mediado por medicamentos tornam-se suspeitas importantes. No caso do AEH tipo III, que ocorre principalmente em mulheres associado a uso de estrógenos, o diagnóstico é feito baseado nas características clínicas (envolvimento facial mais comum) e com o achado de mutações no gene associado ao fator XII da coagulação em alguns casos^{4,30-32}. As medicações mais frequentemente associadas com angioedema são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina^{4,29}. Em casos de níveis normais de C4 e da proteína C1 inibidor, com forte suspeita diagnóstica, sugere-se a repetição desses exames durante uma crise⁴.

Avaliação genética geralmente não é necessária para confirmar o diagnóstico de AEH tipo I e II, particularmente se existir história familiar^{4,22}. Entretanto, estudo genético é útil em confirmar AEH por deficiência de C1-INH antes de um ano de idade e em sangue de cordão²² além de contribuir para o diagnóstico de angioedema tipo III^{4,22,30-32}.

Tratamento

Até há pouco tempo, nenhuma terapia para as crises agudas de AEH estavam disponíveis no Brasil, o tratamento profilático é limitado e estes fatos podem resultar em consequências médicas e emocionais significantes, além de refletir nos fatores econômicos. Hospitalizações frequentes e procedimentos cirúrgicos têm sido associados a esta condição, particularmente nos pacientes sem tratamento ou abordados inadequadamente. Nos casos com angioedema de laringe e risco de vida, a intubação e traqueostomia podem ser indicadas. Cirurgias e procedimentos desnecessários podem resultar da falta de diagnóstico ou de conhecimento desta doença^{6,8}.

O tratamento do paciente com AEH inicia-se com o esclarecimento do paciente e/ou familiares que se trata de uma doença crônica cujo tratamento é complexo, necessitando de uma abordagem multidisciplinar. O paciente deve compreender sua doença e ter acesso a hospitais que conheçam a doença e tenham condições de atender a estes pacientes quando ocorrer ataques. Neste contexto, tornam-se importante o acesso a medicamentos para o alívio das crises, cartões de identificação que possam orientar o médico sobre as condutas em caso de crise, ou mesmo, meios para que o paciente tenha contato com informações para sua assistência nas 24 horas do dia. O apoio psicossocial também deve ser oferecido e, com este propósito, o grupo de pacientes pode atuar positivamente também.

Algumas orientações gerais devem ser dadas, tais como, a aplicação da vacina contra hepatite B (ou combinada com a Hepatite A) devido à possibilidade dos pacientes receberem produtos sanguíneos.

Sabe-se que alguns medicamentos podem piorar ou desencadear as crises de angioedema. Portanto, recomenda-se evitar contraceptivos estrogênicos, terapia de reposição hormonal, e inibidores da ECA (enzima conversora de an-

giotensina). Os ativadores de plasminogenio constituem um risco teórico, mas, o benefício de seu uso pode contrapor o risco^{3,22,30,33,34}.

Profilaxia em longo prazo

As indicações de profilaxia foram revistas e recomenda-se o uso de antifibrinolíticos ou andrógenos se ocorrer mais de uma crise grave de HAE ao mês e se o tratamento para os ataques não forem suficientemente eficazes ou disponíveis²⁷. A infusão de inibidor de C1 esterase também é indicada para a prevenção das crises em países que se encontram disponíveis. Deve-se ressaltar que o número de eventos ao ano não prevê a gravidade do evento seguinte ou se a próxima crise acometerá as vias aéreas.

Os androgenos 17-alfa-alquilados anabolizantes tal como o danazol é o agente mais comumente prescrito em nosso país e a oxandrolona pode ser uma alternativa. Os androgenos são mais eficazes comumente que os agentes antifibrinolíticos^{27,35}. Sua contra-indicação inclui a gestação, lactação, câncer, hepatite e na criança (até que conclua o crescimento)^{3,22,36}. Os efeitos adversos incluem virilização, ganho de peso, acne, crescimento de pelos, alteração da libido, mudança da voz, redução das mamas, irregularidade menstrual, sintomas vasomotores, hipertensão, aterogênese, metabolismo lipídico alterado, enzimas hepáticas alteradas, colestase, necrose hepática, adenoma e carcinoma hepatocelulares, eritrocitose, cistite hemorrágica, e genitália ambígua em recém nascidos tratados com andrógenos durante a gestação^{8,35,37}. A indução com andrógeno pode ser iniciada com dose alta e reduzida até se atingir a menor dose efetiva. Caso haja exposição a fatores desencadeantes ou a sensação de pródromos, a dose pode ser duplicada. A menor dose de manutenção efetiva pode ser em dias alternados ou até duas vezes por semana^{3,4,37}. O danazol tem sido usado como profilático no AEH tipo III assim como a progesterona e o ácido tranexâmico³⁰. A administração de andrógenos deve ser monitorada a cada seis meses com enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina), perfil lipídico, hemograma completo e exame de urina. Em adultos com dose de 200 mg ou menos de danazol sugere-se ultrassonografia abdominal anual. Em pacientes pré-pubertários ou com doses maiores de 200 mg ao dia, a ultrassonografia deve ser realizada a cada 6 meses e a dosagem de alfa fetoproteína anual⁴.

Os agentes antifibrinolíticos são o ácido tranexâmico e ácido epsilon aminocaproico (AEAC) observando-se que o primeiro tem se mostrado mais eficaz. Estes medicamentos são menos efetivos que os andrógenos, mas podem ser úteis no Angioedema Adquirido⁸. O ácido tranexâmico é usado para a profilaxia de crianças¹. A dispepsia é comum e pode ser evitada ingerindo o medicamento com a alimentação. Outros efeitos colaterais podem ocorrer: mialgia, fraqueza muscular, elevação sérica de CPK ou aldolase, rabdomiólise (principalmente com AEAC), hipotensão e fadiga^{4,38}. A dose inicial de ácido tranexâmico é de 20 a 50 mg/kg/dia (dividida em 2 a 3 vezes ao dia), com a dose máxima de 4 a 6 g³⁸. A dose pode ser reduzida até 0.5 g uma ou duas vezes ao dia ou mesmo em dias alternados ou duas vezes por semana³. A monitorização é feita com CPK a cada 6 meses, exame

de urina, função hepática e renal, checagem oftalmológica anual para acompanhar a pressão ocular (risco de glaucoma) (Figura 4).

Tratamento antes de procedimentos

Reconhecem-se situações tais como o tratamento dentário, antes de cirurgias ou situações que podem levar ao estresse. Em nosso país não há disponibilidade do inibidor de C1 esterase para ser administrado por via endovenosa. O plasma tem sido utilizado em substituição, entretanto, sua eficácia é limitada, pois, a enzima assim como o substrato é administrada simultaneamente³⁹. O inibidor de receptor da bradicinina, icatibanto, medicamento recentemente lançado em nosso país, não é indicado como profilático das crises, entretanto, pode estar disponível para o atendimento da crise caso seja necessário.

Tratamento das crises

Como foi comentado, o único medicamento disponível em nosso meio para as crises de Angioedema é o Icatibanto. O antagonista BR-2, o icatibanto ("Fyzazir") tem alta especificidade pelo receptor B2 e inibe uma variedade de efeitos mediados pela bradicinina. A meia-vida plasmática é de 2-4 horas. É degradado por peptidases e os produtos de

degradação são excretados pelos rins. Recentemente, Bork et al.⁴⁰ avaliaram a eficácia deste medicamento em ataques de edema subcutâneo e dor abdominal por AEH observando melhora dos pacientes. Este estudo abriu perspectivas para avaliar o medicamento em estudo placebo controlado. Trata-se de um medicamento de aplicação subcutânea, foi aprovado para ser estocado sob refrigeração.

A infusão de plasma fresco foi comentada e pode ser utilizada com eficácia limitada. Se as terapias comentadas não estiverem acessíveis, pode-se aumentar (comumente dobrar) a dose de andrógenos ou antifibrinolíticos⁴. O alívio da dor, hidratação e cuidados de suporte são essenciais, porém não interferem com o curso da doença.

O ecalantide é um inibidor de protease, potente recombinante que pode se ligar e inibir a calicreína, assim diminuindo a geração de bradicinina. Devido a sua meia vida curta quando administrado por via subcutânea, tem sido avaliado apenas para os ataques agudos. Em estudos clínicos Fase III multicêntrico, duplo cego, placebo controlado e randomizado, demonstrou-se redução da gravidade dos ataques agudos significativa em comparação com placebo. Os efeitos colaterais foram raros e incluiu dificuldade para respirar, edema de orofaringe e prolongamento do tempo de protrombina e de trombina. Também houve relatos isolados de reações anafiláticas após sua administração (Figura 5).

Tratamento	Tipo	Benefícios	Efeitos Adversos	Comentários
↑ Síntese de C1-INH	Androgênios atenuados	Oral Níveis normais de C1-INH e C4 podem ser obtidos	Androgênico Teratogênico?	Inadequado para mulheres Profilático Não é útil para crise
Poupadores de C1-INH	Agentes antifibrinolíticos	Oral Uso na crise	Diarreia	Pouco eficaz
Terapias de reposição	Plasma fresco congelado	Amplamente disponível	Produto do plasma não esterilizado	Não é primeira escolha
	Inibidor de C1 purificado	Reposição fisiológica Pode ser mantido em casa	Produto do plasma	Preparações EV somente Meia vida 3-5 d
	Inibidor de C1 recombinante	Reposição do defeito Possibilidade de produção de grandes volumes	Potencialmente antigênico	Mudanças glicosilação podem reduzir a meia vida
Inibidores do angioedema	DX-88 (ecallantide)	EV ou SC	Possível imunogênico?	Raros casos de anafilaxia
	Icatibanto	SC	Hiperemia local	

Figura 4 - Possibilidades terapêuticas para o angioedema hereditário tipo 1 e 2
Adaptado de Lock R, Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:264-9.



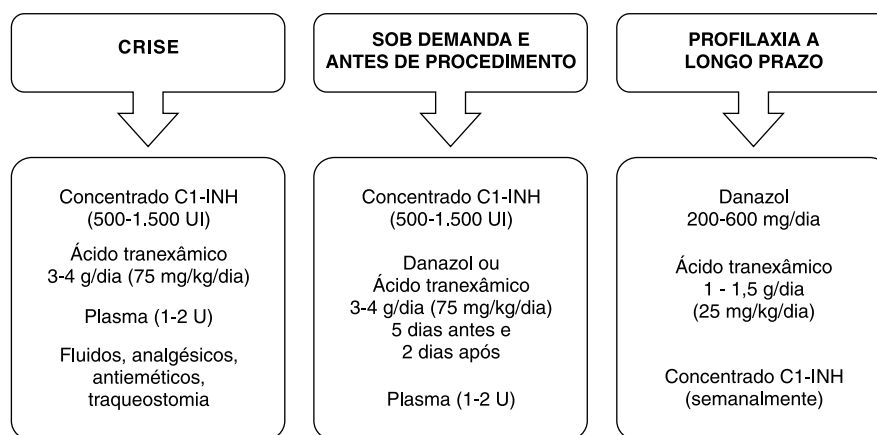


Figura 5 - Esquema simplificado de tratamento do angioedema hereditário

Comentários finais

A procura por conhecimento da doença Angioedema Hereditário tem aumentado nos últimos anos e, em paralelo, a identificação de novos pacientes previamente desconhecidos. Os consensos de tratamento desenvolvidos por experts de outros países e que têm acesso aos medicamentos para crise, ou ainda, para profilaxia, não permitem que sejam aplicados em nosso país. Entretanto, a evolução descrita resultou na mobilização para que os novos recursos disponíveis para a terapia passem a ser obtidos no Brasil. Recentemente, há a introdução do icatibanto e a previsão de outros tratamentos aplicados há muitos anos em países próximos como a Argentina. Resta, ainda, melhorar o acesso ao diagnóstico laboratorial ou mesmo difundir o quadro clínico para que não especialistas possam suspeitar desta doença. Enfim, é necessário que o AEH seja incluído nos diagnósticos diferenciais dos angioedemas e pesquisado precocemente.

Referências

- Farkas H. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress – Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3):S51-S131.
- França AT, Valle SOR. Angioedema hereditário. In: *Urticária e Angioedema: Diagnóstico e Tratamento*. Ed. Revinter. 2ª edição, 2006. p 177-97.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S30-S40.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
- Agostoni A, A-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-S131.
- Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transf Apheresis Sci* 2003;29:239-45.
- Bowen B, Hawk J, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001;98:157-63.
- Bork K, Barsnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-17.
- Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
- Bernstein IL. Hereditary angioedema. a current state-of-the-art review II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S2-6.
- Davis III AE. Mechanism of angioedema in first complement inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.
- Davis III AE. Hereditary angioedema. a current state-of-the-art review III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S 7-12.
- Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Non allergic angioedema: Role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-56.
- Binkley K, Davis AE. Estrogen-dependent and estrogen associate inherited angioedema (previously HAE type III). *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3):S62-4.
- Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980;96:762-9.

19. Bork K, Fischer B. Influence of oral contraceptives or hormonal replacement therapy on hereditary forms of recurrent angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(Suppl 3):958-88.
20. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:589-93.
21. Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:653-68.
22. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:18.
23. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacol* 1999;44:21-25.
24. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619-27.
25. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163:1229-35.
26. Kemp JG, Craig T. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: A literature review. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:493-9.
27. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
28. Jorge AS, Junior SD, Valle SR, França AT. Hereditary Angioedema and Chronic Urticaria: Is there a Possible Association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:327-8.
29. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
30. Bork K: Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:15.
31. Binkley KE. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:16.
32. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34.
33. Dagen C, Craig T. Treatment of hereditary angioedema: items that need to be addressed in practice parameters. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:11.
34. Aygoeren-Puersuen E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:21.
35. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current statu-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S19-S22.
36. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e481-4.
37. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61.
38. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
39. Grumach AS. Angioedema Hereditário, São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2009.
40. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.

Correspondência:
Anete S. Grumach
Al. Santos, 211 - cj. 303 - Jd. Paulista
CEP 01419-000 - São Paulo, SP
E-mail: anete@grumach.com

Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração

Revision on efficacy and safety of antihistamines of first and second generation

Antonio Carlos Pastorino¹

Resumo

Objetivo: Revisar a eficácia e segurança dos principais anti-histamínicos de primeira e segunda geração. Os anti-histamínicos correspondem a um grupo extenso de medicamentos que vêm apresentando grandes avanços no conhecimento de suas ações e estão entre os agentes mais utilizados na prática clínica em diversas doenças alérgicas.

Método: Levantamento bibliográfico nos bancos de dados PubMed, Medline, LILACS, SCIELO e capítulos de livros nos últimos 10 anos, sendo incluídos artigos históricos.

Resultados: Nessa revisão são destacadas as principais características da histamina, as diferenças entre os receptores de histamina, o desenvolvimento dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração, sua classificação e os principais efeitos colaterais de cada grupo de anti-histamínicos.

Conclusão: A presente revisão não pretende esgotar o assunto sobre eficácia e segurança dos anti-histamínicos, mas destaca a falta de estudos bem conduzidos sobre eficácia dos anti-histamínicos de primeira geração e o número crescente de metanálises sobre farmacodinâmica, potência, eficácia e segurança dos anti-histamínicos de segunda geração.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):88-92: Histamina, antagonistas dos receptores H1 de histamina, receptores de histamina, antagonistas da histamina H1 não sedativos, efeitos adversos.

Abstract

Objective: To review the efficacy and safety of the main antihistamines of first and second generation. The antihistamines represent an extensive group of drugs that are showing great advances in knowledge of their actions and are among the most common agents used in clinical practice in various allergic diseases.

Method: Searches in PubMed, Medline, LILACS, SCIELO database and book chapters in the last 10 years, including historic articles.

Results: This review highlights the main features of histamine, the differences between histamine receptors, development of first and second generation antihistamines, their classification, and the main side effects of each group of antihistamines.

Conclusion: The present review is not intended to exhaust the subject on efficacy and safety of antihistamine, but it highlights the lack of well conducted studies of the efficacy of first-generation antihistamine and the rising number of meta-analysis of pharmacodynamics, potency, efficacy and safety of second-generation antihistamines.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):88-92: Histamine, histamine H1-receptor antagonists, histamine receptors, non-sedating histamine H1 antagonists, adverse event.

Introdução

Os anti-histamínicos constituem-se no grupo de medicamentos mais utilizados no tratamento das alergias e vem apresentando uma dramática evolução desde sua descoberta 70 anos atrás. A importância desses medicamentos se faz sentir pela quantidade de artigos e referências em pesquisa no PubMed com o termo anti-histamínicos, podendo chegar a mais de 32.000 entradas.

O isolamento da histamina de um fungo foi conseguido por Henry Dale e sua equipe de pesquisadores que demonstraram seus efeitos nos músculos lisos do intestino e trato respiratório de animais, causando vasoconstrição, estimulando a contratilidade cardíaca e induzindo a uma síndrome de "choque like" quando injetada em animais^{1,2}.

Somente em 1927, Best e colaboradores isolaram histamina de amostras de fígado e pulmão de seres humanos e assim essa amina pode ser considerada constituinte normal do corpo humano³. A pesquisa sobre os efeitos da histamina, acetilcolina e adrenalina, com consequente descoberta dos primeiros compostos anti-histamínicos, levou Bovet a receber o prêmio Nobel de Medicina em 1957.

Histamina e seus receptores

A histamina é uma amina de baixo peso molecular sintetizada a partir da L-histidina pela enzima histidina decarboxilase, que é expressa em várias células incluindo neurônios,

1. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMSUP.

células parietais da mucosa gástrica, mastócitos e basófilos e exerce seus efeitos através da ação em quatro tipos de receptores expressos em variados tipos celulares (Tabela 1). Também está envolvida na proliferação e diferenciação celular, hematopoiese, desenvolvimento embrionário, regeneração e cicatrização de feridas e na regulação do sistema imune pela ação nos receptores H4⁴⁻⁶.

Todos os receptores para histamina possuem sete domínios transmembrana que promovem a transdução do sinal extracelular através de proteína G para o intracelular. Estão em constante equilíbrio entre o estado ativo e inativo e desta forma os anti-histamínicos são hoje considerados agonistas inversos e não antagonistas de receptor⁴. Os anti-histamínicos têm maior afinidade pelos receptores na sua forma inativa promovendo o direcionamento dos receptores ativos para seu estado inativo (Figura 1).

A histamina acumulada em grânulos de mastócitos e basófilos tem um papel primordial na inflamação alérgica, sendo liberada dessas células após união do receptor FCεRI de alta afinidade com sua IgE correspondente. Os efeitos da histamina nas doenças alérgicas ocorrem através de receptores H1, mas hipotensão, taquicardia, hiperemia e cefaleia ocorrem através de receptores H1 e H2 na vasculatura e o prurido cutâneo e a congestão nasal ocorre através de receptores H1 e H3.

Anti-histamínicos de primeira e segunda geração

Os primeiros anti-histamínicos, conhecidos como clássicos ou de primeira geração, foram produzidos na pesquisa de neurofarmacologia e possuíam grandes efeitos neuropsicológicos devidos à sua habilidade em penetrar a barreira hemato-encefálica e pela sua não seletividade como antagonista de receptor da histamina, resultando em sonolência e efeitos adversos anticolinérgicos, antidopaminérgicos e antisserotoninérgicos. Na fase inicial de seu desenvolvimento, a pesquisa para novos anti-histamínicos levou à descoberta de antidepressivos tricíclicos e fenotiazídicos.

Entre os primeiros anti-histamínicos destacam-se a difenidramina, tripelenamina, clorfeniramina e prometazina que possuíam em comum, efeitos colaterais como sonolência, sedação e fadiga que promovem a redução das funções cognitivas, de memória e no desempenho psicomotor. Os efeitos anti-histamínicos no sistema nervoso central são primariamente os responsáveis pela toxicidade com potencial risco de vida desses agentes de primeira geração quando de superdosagem e já eram descritos logo após sua introdução no uso clínico⁷.

O maior avanço no desenvolvimento dos anti-histamínicos ocorreu com a introdução dos anti-histamínicos de segunda geração nos últimos 30 anos, com elevada potência, longa duração de ação e poucos efeitos adversos pela baixa passagem pela barreira hemato-encefálica e alta afinidade aos receptores H1, com pouco ou nenhum efeito anticolinérgico. Estão disponíveis em uso comercial no Brasil os seguintes anti-histamínicos de segunda geração: cetirizina, ebastina, epinastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, levocetirizina e rupatadina. Por terem alta afinidade pelos receptores H1, têm meia vida prolongada, e podem ser administrados em uma ou duas tomadas diárias⁸.

Os anti-histamínicos são classificados em seis diferentes grupos químicos: etanolaminas, etilenodiaminas, alquilaminas, piperazinas, piperidinas e fenotiazinas e em cada grupo podemos dar exemplos de agentes de primeira e segunda geração (Tabela 2)⁴.

Segurança dos anti-histamínicos

As razões que ainda levam ao uso dos anti-histamínicos de primeira geração por adultos e crianças, em primeiro lugar é sua utilização por décadas tornando-se drogas familiares aos pacientes e seus responsáveis, promovendo uma falsa ideia de segurança e efetividade. Nas crianças seu uso tem sido indicado também pelos efeitos sedativos, o que promoveria um sono mais adequado. O mais recente posicionamento do GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) de

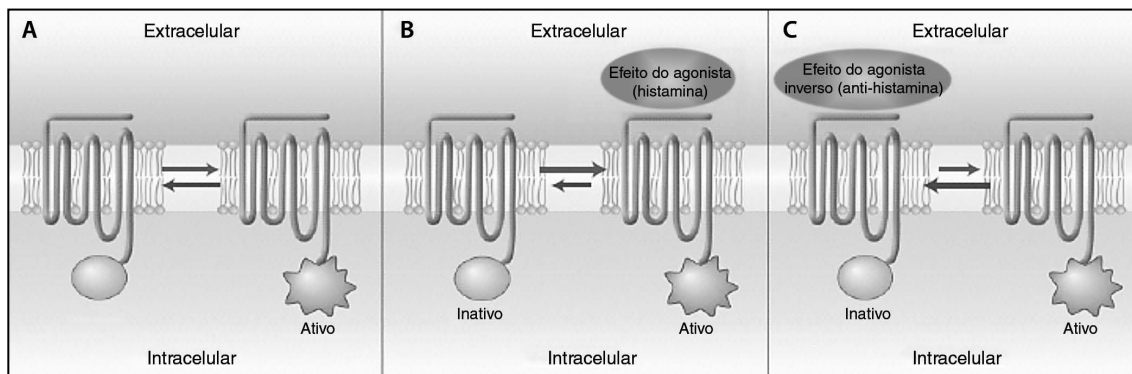


Figura 1 - Modelo simplificado do estado dos receptores de histamina
Adaptado de Simons FER⁴.

2010 tem mostrado os riscos dos anti-histamínicos de primeira geração¹⁰. O estímulo dos 64.000 neurônios produtores de histaminas localizados no núcleo túbero-mamário do cérebro humano promove a ativação dos receptores H1 existentes

na maior parte do cérebro, cerebelo, pituitária posterior e medula espinal, que estão implicados na estimulação do ciclo vigília/sono, no estímulo da aprendizagem e da memória, balanço hídrico, controle da alimentação, da temperatura

Tabela 1 - Características dos receptores de histamina*

Característica	Receptor H1	Receptor H2	Receptor H3	Receptor H4
Tamanho (kD) e conteúdo em aminoácidos (AA)	56 kD, 487 AA	40 kD, 359 AA	70kD, 445 AA	390 AA
Localização no cromossoma humano	3p25, 3p14-21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
Local de expressão	Neurônios, músculo liso das vias aéreas e vascular, endotélio, epitélio, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, cél. dendríticas, linf. T e B, hepatócitos e condrócitos	Cél. parietal da mucosa gástrica, músculo liso, coração e endotélio, epitélio, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, cél. dendríticas, linf. T e B, hepatócitos e condrócitos	Neurônios histaminérgicos	Medula óssea, fibroblastos, neutrófilos mastócitos, monócitos, eosinófilos, cél. dendríticas, linf. T e B, cél. <i>natural killer</i>
Funções	Aumentam o prurido, dor, vasodilatação, permeabilidade vascular e hipotensão; rubor, cefaleia, taquicardia, broncoconstrição, estimulação dos receptores de tosse, decréscimo do tempo de condução nódulo atrioventricular	Aumentam a secreção gástrica, permeabilidade vascular, hipotensão, rubor, cefaleia, taquicardia, atividade cronotrópica e inotrópica, broncodilatação e produção de muco nas vias aéreas	Previne a broncoconstrição exagerada, mediadores do prurido	Diferenciação de mieloblastos e promielócitos

* Adaptado das referências 4, 5 e 6.

Tabela 2 - Classificação funcional e química dos anti-histamínicos anti-H1*

Classe química	Classe Funcional	
	Primeira geração	Segunda geração
Alquilaminas	Bromofeniramina, clorfeniramina, feniramina, tripolidina	Acrivastina
Piperazinas	Buclizina, ciclizina, hidroxizina, meclisina	Cetirizina, levocetirizina
Piperidinas	Azatadina, ciproheptadina, cetotifeno	Astemizol, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, olopatadina, terfenadina, rupatadina
Etanolaminas	Clemastina, dimenidrinato, difenidramina, dozilamina	-
Etilenodiaminas	Antazolina, pirlamina, tripelenamina	-
Fenotiazinas	Prometazina	-
Outros	Doxepina	Azelastina, emedastina, epinastina

* Adaptado da referência 4.

corporal e do sistema cardiovascular, entre outros. Está bem reconhecido que o uso de anti-histamínicos de primeira geração acarreta alterações no ciclo vigília/sono, promovendo sedação, sonolência, cansaço, fadiga e falta de concentração para as tarefas diárias, podendo atingir 40% dos usuários de clorfeniramina e bromofeniramina e até 80% dos indivíduos que recebem hidroxizina¹⁰.

Vários estudos mostram efeitos similares e aditivos dos anti-histamínicos de primeira geração com os efeitos do álcool ou benzodiazepínicos no sistema nervoso central^{4,11,12}. Outros estudos mostram efeitos do aumento da latência para o início do sono REM e sua redução, além de efeitos residuais ou de ressaca no dia seguinte^{8,13}. Em estudo realizado por Sen et al. sobre acidentes de aviação entre os anos de 1990 e 2005 nos Estados Unidos, mostrou que em 6% de todos os acidentes fatais os pilotos apresentavam amostras de sangue contendo algum anti-histamínico de primeira geração, o que torna esses agentes impeditivos para os pilotos¹⁴.

A superdosagem acidental ou intencional com anti-histamínicos de primeira geração é comum e muitas vezes podem acarretar óbito. Os sintomas estão relacionados à dosagem e à idade, sendo que adultos e adolescentes apresentam sintomas de depressão do sistema nervoso central e crianças menores apresentam inicialmente estimulação paradoxal, incluindo agitação, alucinações, confusão e convulsões antes de evoluírem para o coma. O risco maior se encontra nos inúmeros medicamentos que podem ser adquiridos sem receituário médico que contém anti-histamínicos de primeira geração em sua composição, em especial atenção para os antitussígenos e antigripais o que fez com que a agência reguladora de produtos médicos e de saúde do Reino Unido em 2009 proibisse sua utilização em menores de 6 anos¹⁵.

Em relação aos efeitos cardíacos muito se estudou sobre os anti-histamínicos de segunda geração o que levou à descontinuidade do uso da terfenadina e astemizol, que promoviam o aumento do intervalo QT com potencial arritmia ventricular como “*torsades de pointes*”. A toxicidade cardíaca não é classe dependente e não ocorrem pela ação no receptor H1, apesar da descrição de arritmias em superdosagem de anti-H1 de primeira geração. Não têm sido descritos efeitos cardíacos com os anti-H1 de segunda geração como loratadina, fexofenadina, ebastina, azelastina, cetirizina, levocabastina e desloratadina. A Tabela 3 resume e compara a farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-histamínicos orais de primeira e segunda geração em adultos^{4,16,17}.

Poucos estudos bem desenhados existem sobre a eficácia dos anti-histamínicos de primeira geração nas patologias alérgicas mais comuns e ao contrário, existem muitos estudos bem controlados, randomizados e duplo-cegos controlados com placebo para rinite alérgica, conjuntivite e urticária utilizando os anti-histamínicos de segunda geração, além de estudos de satisfação que colocam os anti-histamínicos de segunda geração como de escolha para muitas patologias alérgicas¹⁸⁻²¹.

Em relação às recomendações que a iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) e a EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) para o uso de anti-histamínicos na rinite alérgica destaca-se a importância dos anti-H1 de segunda geração que preenchem a maioria dos critérios, tanto em relação à sua farmacodinâmica, potência, eficácia e segurança²².

Da mesma forma as recomendações da EAACI para urticária apontam os anti-histamínicos H1 de segunda geração não sedantes como de escolha no tratamento da urticária e

Tabela 3 - Farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-H1 orais em adultos^{4,15,16}

Anti-H1	Absorção T máx. (h)	Início, duração de ação (h)	Meia-vida eliminação (h)	Interação com outras drogas	Condições de ajuste de dose
Anti-H1 de primeira geração					
Clorfeniramina	2,8 + 0,8	3, 24	27,9 + 8,7	Possível	–
Difenidramina	1,7 + 1,0	2, 12	9,2 + 2,5	Possível	Insuficiência hepática
Hidroxizina	2,1 + 0,4	2, 24	20 + 4,1	Possível	Insuficiência hepática
Anti-H1 de segunda geração					
Levocetirizina	0,8 + 0,5	1, 24	7 + 1,5	Incomum	Insuficiência renal e hepática
Fexofenadina	2,6	2, 24	14,4	Incomum	Insuficiência renal
Cetirizina	1,0 + 0,5	1, 24	6,5 + 10	Incomum	Insuficiência renal e hepática
Loratadina	1,2 + 0,3	2, 24	7,8 + 4,2	Incomum	Insuficiência hepática
Ebastina	2,6 - 5,7	2, 24	10,3 -19,3	–	Insuficiência renal e hepática
Desloratadina	1 - 3	2, 24	27	Incomum	Insuficiência renal e hepática

orientam dobrar ou mesmo quadruplicar as doses em alguns casos de difícil controle²³⁻²⁵.

Conclusões

O conhecimento sobre o papel da histamina e de seus receptores tem se ampliando enormemente nos últimos anos e tem proporcionado o estudo sobre os anti-histamínicos, tanto do ponto de vista farmacológico como na sua eficácia clínica nas diversas doenças alérgicas e inflamatórias. Ao contrário do que ocorreu com o uso clínico empírico dos anti-histamínicos H1 de primeira geração, onde poucos estudos de eficácia e segurança foram realizados, os anti-histamínicos de segunda geração foram introduzidos no mercado no momento onde eram exigidos estudos de segurança e efetividade. Esse aspecto nos leva a refletir sobre a real importância no uso clínico dos anti-H1 de segunda geração tanto no tratamento agudo como de longa duração nas doenças alérgicas, gerando cada vez maior número de metanálises que comprovam sua eficácia e segurança.

Referências

- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological actions of β -iminazoloethylamine. *J Physiol* 1910;41:318-44.
- Dale HH, Laidlaw PP. Histamine shock. *J Physiol* 1919;52:355-90.
- Best CH, Dale HH, Dudley HW, Thorpe WV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissues. *J Physiol* 1927;62:397.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006;147:S127-35.
- Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 2009;157:24-33.
- Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951;145:277-82.
- Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S173-80.
- Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
- Druce HM, Thoden WR, Mure P, Furey SA, Lockhart EA, Xie T, et al. Brompheniramine, loratadine, and placebo in allergic rhinitis: a placebo-controlled comparative clinical trial. *J Clin Pharmacol* 1998;38:382-9.
- Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;3(Suppl.1):S390-413.
- Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354-63.
- Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1343-51.
- Sen A, Akin A, Craft KJ, Canfield DV, Chaturvedi AK. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990–2005. *Aviat Space Environ Med* 2007;78:514-22.
- Anon. Children's over-the-counter cough and cold medicines. 2009. Report No.: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON038902>.
- Tillement JP. Pharmacological profile of the new antihistamines. *Clin Exp All Rev* 2005;5:7-11.
- Lehman JM, Blaiss MS. Selecting the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. *Drugs* 2006;66:2309-19.
- Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62:359-66.
- Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig* 2010;30:109-22.
- Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009;31:921-44.
- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guiziva M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with Allergic disease treated with an antihistamine. *Clin Drug Investig* 2010;30:15-34.
- Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Fokkens W, Kim H, Kowalski M, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy* 2004;59 (Suppl 77):4-16.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Grattan CE, Greaves MV, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica WG, Church M, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica WG, Church M, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.

Correspondência:

Antonio Carlos Pastorino
Rua Dr. João Batista S Faria, 113 - ap. 141
CEP 02403-050 - São Paulo, SP
Telefone: (11) 3063.2791
E-mail: acpastorino@uol.com.br

Polimorfismo de interleucina 10 e persistência da alergia ao leite de vaca

Título em inglês

Cristina Miuki Jacob¹, Léa Campos de Oliveira², Anna Carla Goldberg³,
Thelma Suely Okay⁴, Andréia K. F. Gushken¹, Letícia A. Watanabe¹,
Ana Paula M. Castro¹, Ângela B. F. Fomin¹, Antonio Carlos Pastorino¹

Resumo

Justificativa: Alergia à leite de vaca (ALV) afeta 2,5% das crianças menores de 3 anos, sendo que a maioria dos pacientes desenvolvem tolerância até 3 anos de idade. No entanto, na ALV IgE-mediada cerca de 35% desses pacientes persistem sintomáticos. O objetivo deste estudo foi determinar se polimorfismos no gene que codifica a IL-10 estariam associados à ALV persistente mediada por IgE em crianças brasileiras com cinco anos.

Métodos: Neste estudo, 50 pacientes com ALV com idade de 5 anos foram avaliados, sendo 36 persistentes e 14 tolerantes. Um grupo controle composto por 224 indivíduos saudáveis foi incluído no estudo. Os critérios de diagnóstico foram: anafilaxia desencadeada pelo leite de vaca (LV) ou reação clínica imediata para o Teste Duplo Cego Placebo Controlado (DCPC). A tolerância foi definida como a ausência de resposta clínica ao DBPC ou durante a exposição acidental ao LV. Os dados utilizados na análise dos resultados clínicos e laboratoriais foram aqueles na época do diagnóstico. Todos os pacientes e os controles foram avaliados pelo PCR-RFLP para os seguintes polimorfismos de IL-10: -3575A/T, -2849A/G, -763A/C, 592C/A e pelo PCR-SSP para o polimorfismo IL-10 -1082G/A.

Resultados: Houve diferença estatisticamente significante apenas para o polimorfismo IL-10 -1082G/A, sendo a homozigose para o alelo A estatisticamente significante comparando-se pacientes do grupo ALV total *versus* grupo controles ($p = 0,027$) e a homozigose para o alelo G entre grupo persistente *versus* grupo controle ($p = 0,001$).

Conclusão: Nos pacientes avaliados, o polimorfismo de IL-10 -1082G/A foi associado ao fenótipo da ALV persistente.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):93-98: Hipersensibilidade ao leite de vaca, interleucina 10, polimorfismo genético, evolução clínica.

Abstract

Rationale: Cow's milk allergy (CMA) affects 2.5% of children under 3 years and the majority of patients develop tolerance at age 3. However, in IgE-mediate CMA about 35% of them persist symptomatic. The aim of this study is to determine if interleukin 10 (IL-10) gene polymorphisms are associated to persistent IgE-mediated CMA in Brazilian children at age five.

Methods: In this study, 50 IgE-mediated CMA patients were evaluated at age 5, being 36 persistent and 14 tolerant to cow's milk (CM). A control group with 224 healthy individuals was included. The diagnosis criteria were: anaphylaxis triggered by CM or immediate clinical reaction to double blind placebo control test (DBPCT). The tolerance was defined as the absence of clinical response to the DBPCT or during the accidental exposure to CM. The data used about clinical and laboratorial findings were from the diagnosis work up. All patients and the controls were typed by PCR-RFLP for the following IL-10 polymorphisms: -3575A/T, -2849A/G, -763A/C, -592C/A and by SSP for -1082G/A.

Results: There was differences statistically significant only for IL-10 polymorphisms -1082G/A. Homozygosity to A allele was statistically significant comparing CMA total patients with controls ($p = 0.027$) and homozygosity to G allele between persistent group versus control group ($p = 0.001$).

Conclusion: In these patients evaluated the IL-10 -1082G/A polymorphism was associated to CMA persistent phenotype.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):93-98: Cow's milk hypersensitivity, interleukin 10, gene polymorphisms, clinical evolution.

Introdução

Nas últimas décadas tem sido constatado um aumento da prevalência das doenças alérgicas, incluindo as alergias alimentares, que acometem cerca de 7-8% das crianças e 4% dos adultos^{1,2}. Vários fatores têm sido apontados como

possíveis facilitadores da alergia alimentar, entre eles a interação entre predisposição genética e fatores ambientais, incluindo a dieta³. A alergia ao leite de vaca (ALV) é uma das mais frequentes alergias alimentares e acomete cerca

1. Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Laboratório de Pediatria Clínica (LIM36) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3. Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP.

4. Laboratório de Sorroepidemiologia e Imunobiologia, Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo.

de 2,5% das crianças menores de 3 anos⁴. Muitas proteínas do leite de vaca podem estar envolvidas na ALV, sendo as mais importantes: a caseína, a beta-lactoglobulina e a alfa-lactoalbumina⁵. As manifestações clínicas podem ser extremamente variadas, dependendo do mecanismo imunológico envolvido. O tratamento baseia-se na exclusão do leite e derivados, sendo fundamental a escolha de substitutos que garantam o desenvolvimento pôndero-estatural adequado e a qualidade de vida do paciente.

O controle do processo alérgico inclui o mecanismo de tolerância oral envolvendo deleção ou anergia de células T reativas a antígenos específicos, associados à expansão da população de células T reguladoras com produção de IL-10⁶. O papel da interleucina 10 na indução de tolerância tem sido bastante evidenciado por vários estudos mostrando associação entre níveis de IL-10 e desenvolvimento de tolerância a alimentos^{7,8}. A IL-10 é uma citocina pleiotrópica, também conhecida como fator inibidor de síntese de citocinas (CSIF), causando redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas, tais como Interleucinas -2 e 3 (IL-2, IL-3) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Ela é produzida por linfócitos, células *Natural Killer*, macrófagos, monócitos, células B, células dendríticas e queratinócitos. A célula responsável pela maior parte da produção de IL-10 é a célula T reguladora, que exerce ação supressora por meio da produção desta citocina^{9,10}. Células T regulatórias CD4+CD25+ aparecem precocemente e a imunossupressão é consequência da expressão do fator de transcrição FOXP3. Mutações desse fator podem causar desregulação da resposta imune, caracterizando em humanos uma doença auto-imune¹¹. O papel das células T reguladoras e da IL-10 têm sido também relacionadas à alergia alimentar. Linfócitos de crianças com múltiplas sensibilizações a alimentos, quando estimulados *in vitro* com extrato de amendoim, ovoalbumina e beta-lactoglobulina apresentam redução da secreção dos níveis de IL-10 e interferon γ (IFN- γ), com aumento da secreção de interleucina 4¹². Da mesma forma, crianças de risco para o desenvolvimento de doenças atópicas também apresentam redução dos níveis de IL-10¹³.

Um dos papéis fundamentais da IL-10 é a indução do desenvolvimento de tolerância oral. Crianças com alergia às proteínas do leite de vaca que desenvolvem tolerância apresentam alta contagem de células T regulatórias CD4+CD25+ e reduzem a resposta proliferativa *in vitro* para beta-lactoglobulina, quando comparadas às crianças alérgicas com doença clinicamente ativa¹⁴. Estudo realizado por Hobbs et al. mostrou que o polimorfismo IL-10 -571 está associado com altas concentrações de IgE, podendo ter relevância funcional não apenas na resposta inflamatória, mas também na produção de moléculas relacionadas a fenômenos alérgicos¹⁵. Polimorfismos do IL10 nas posições -1082 (G / A) e -819 (T/C) estão relacionados a diferentes níveis de IL-10¹⁶. Recentemente, Negoro et al. avaliaram a relação entre IL-10 e outras citocinas com a gravidade da alergia alimentar e eczema atópico em crianças japonesas. Neste estudo, observou-se correlação entre o genótipo do IL10 - 627A, que apresenta baixa expressão dessa citocina, com as concentrações de IgE e gravidade da alergia alimentar¹⁷.

A Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança, considerada centro de referência para o diagnóstico e tratamento da alergia alimentar, organizou um ambulatório específico para esta afecção em 2003, com atendimento protocolado dos pacientes. Esta experiência mostrou que dos pacientes com 5 anos ou mais, apenas 59,5% desenvolveram tolerância ao leite de vaca, dado este contrastante com a literatura sobre a história natural da ALV⁴. Deve ser ressaltado, que muitos pacientes em seguimento são adolescentes ainda reativos ao leite de vaca, inclusive com quadros anafiláticos. Assim, além da avaliação das características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, o estudo da presença de polimorfismos da IL-10 em pacientes com alergia ao leite de vaca que persistem sensibilizados pode contribuir para melhor caracterização deste grupo de risco. Poderíamos definir um perfil genético, epidemiológico e clínico para pacientes com persistência da alergia ao leite de vaca, possibilitando o conhecimento dos riscos do desenvolvimento de outras doenças alérgicas e elaboração de estratégias terapêuticas específicas.

Casuística e métodos

Foram incluídos 50 pacientes com alergia ao leite de vaca por mecanismo mediado por IgE, com idade mínima de 5 anos, em seguimento no ambulatório de Alergia Alimentar da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), sendo 14 tolerantes e 36 persistentes ao leite de vaca. Todos estes pacientes foram avaliados aos 5 anos de idade e diagnosticados na Unidade, sendo adotado o seguinte critério de diagnóstico de alergia ao leite de vaca – todos os três itens abaixo:

- história familiar e/ou pessoal de atopia;
- história clínica compatível com alergia ao leite de vaca: presença de sinais e sintomas relacionados à ingestão de leite de vaca;
- presença de IgE específica ao leite de vaca total e/ou às proteínas do leite de vaca (caseína, beta-lactoglobulina e alfa-lactoalbumina) pela técnica do ImmunoCAPTM, sendo consideradas concentrações $\geq 3,5$ kU/L; associados a um dos seguintes itens:
- teste de provocação duplo cego placebo controlado positivo;
- teste de provocação aberto com manifestações clínicas IgE mediadas, ocorrendo até 2 horas após a ingestão do leite;
- presença de anafilaxia.

O grupo controle para a avaliação dos polimorfismos das regiões promotoras do gene da IL-10 foi constituído pelos dados referentes a 227 indivíduos sadios, não relacionados, candidatos a serem doadores de medula óssea e provenientes da Divisão de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), cujas amostras de DNA foram cedidas para este estudo após aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas FMUSP.

Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído a partir de amostra colhida em tubo com EDTA pelo método descrito por Bignon et al., 1995¹⁸.

Estudo dos polimorfismos de citocinas

Todos os polimorfismos estudados são do tipo SNP (*single nucleotide polymorphism*), e foram identificados pela técnica de PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism* – PCR), ou pela técnica de PCR-SSP (*sequence specific primers* – PCR).

PCR-RFLP: realizada em tubos de 0,2 mL, num volume final de reação de 25 µL, contendo: 50 ng do DNA genômico, 2,5 µL de tampão 10 x (GIBCO-BRL), 1,0 a 2,0 mM de MgCl₂ (GIBCO-BRL), 50 µM de cada dNTP (GIBCO-BRL), 0,25 a 1,0 µM de *primers*, 0,2 unidades de Taq DNA polimerase (LABTRADE). As sequências dos *primers*, bem como a concentração utilizada dos mesmos e do MgCl₂ e as condições das reações e as enzimas de restrição utilizadas, estão descritas na Tabela 1. Dez microlitros dos produtos de amplificação serão acrescentados a 20 µL de uma mistura contendo a enzima de restrição (Tabela 1). No sítio de restrição de cada enzima, onde houve reconhecimento da sequência de nucleotídeos pela enzima, houve quebra (digestão) no produto de PCR, formando fragmentos menores. Os polimorfismos foram identificados por eletroforese em gel de agarose, contendo 1 µg/L de brometo de etídio, em tampão TAE 1,0 x (pH 8,0). A imagem resultante de cada gel foi capturada em sistema de fotodocumentação com transiluminador e luz ultravioleta (UV) e armazenada para posterior análise.

PCR SSP: realizada em tubos de 0,2 mL, num volume final de reação de 25 µL, contendo: 50 ng do DNA e uma mistura de reagentes contendo tampão 10 x, 1,0 a 2,0 mM de cloreto de magnésio, 50 µM de cada dNTP, 0,25 a 1,0 pmol/µL de *primers* e a enzima 1U da enzima Taq DNA polimerase. As sequências dos *primers*, a mistura dos reagentes, bem como as condições das reações estão descritas na Tabela 2. Os polimorfismos foram identificados por eletroforese em gel de agarose, contendo 1 µg/L de brometo de etídio, em

tampão TAE 1,0 x (pH 8,0). A imagem resultante de cada gel foi capturada em sistema de fotodocumentação com transiluminador e luz ultravioleta (UV), e armazenada para posterior análise.

Análise estatística

Para análise dos dados, as variáveis qualitativas (nominais e ordinais) entre os grupos tolerantes e persistentes, descritas em frequência e intervalo de confiança, foram comparadas por meio de métodos não paramétricos: teste de χ^2 ou teste de Fisher, quando indicado. A associação entre os polimorfismos de IL-10 dos pacientes e do grupo controle foi analisada pelo teste de χ^2 ou teste de Fisher, quando indicado. A correção de Bonferroni (p_c), utilizada para comparações múltiplas, foi aplicada na comparação dos resultados do polimorfismo IL-10 -1082A/G com os pacientes agrupados em persistentes e tolerantes.

As frequências alélicas foram obtidas pela fórmula: $fal = n/2N$, onde as frequências relativa e absoluta do alelo são representadas por fa e n , respectivamente, e o número de indivíduos da amostra é N .

Resultados

Os polimorfismos IL-10 -3575, IL-10 -2849, IL-10 -2763 e IL-10 -592 não apresentaram associação com a alergia a leite de vaca (ALV). Entretanto, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na distribuição de alelos e genótipos da IL-10 -1082G/A comparando o grupo com ALV total com o grupo-controle. Neste caso, a homozigose para o alelo A foi significativamente maior no grupo controle (46%) em comparação com o grupo AVL total (26%) com $p = 0,027$ (OR=2,89; IC95% 1,10-7,58). Entretanto, a homozigose para o alelo G foi significativamente aumentada nos pacientes com alergia persistente (24%) em comparação com o grupo tolerante (8%), com $p = 0,001$ (OR = 6,15; IC95% 1,86-20,39). Esta diferença estatística permaneceu mesmo após correção de Bonferroni ($p_c=0,002$) (Tabela 3).

Tabela 1 - Composição nucleotídica dos *primers*, temperaturas do programa de amplificação no termociclador, e enzimas utilizadas para a digestão dos produtos amplificados

PCR-RFLP SNPs	Primers	Conc. primer µM	Conc. MgCl ₂ mM	A	E	D	enzima
IL-10 -592,	F-ATCCAAGACAACACTACTAA R-TAAATATCCTCAAAGTTCC	0,50 0,50	2,0	56 °C 20s	72 °C 30s	95 °C 20s	Rsa II
IL10 -2763, -2849	F- TCTAGGAAATGGCTTGAGAT R- AATAGGGTTGAGGTTAGGATCTG	0,25 0,25	1,5	65 °C* 30s 58 °C** 30s	72 °C 30s	94 °C 30s	DdeI, AlwI
IL-10 -3575	F- GGTTCCTTCATTGCAGC R- ACACTGTGAGCTTCTTGAGG	0,25 0,25	1,5	62 °C 20s	72 °C 30s	95 °C 20s	ApoI

* = 15 ciclos; ** = 25 ciclos; A = *annealing*; E = extensão; D= denaturação.

Tabela 2 - Sequência dos *primers* e condições de amplificação dos PCRs

	Primers	Conc. primer mM	Conc MgCl ₂ mM	A	E	D	A	E	A
IL-10	F- ACTACTAAGGCTTCTTTGGGAAG	0,25	1,5	65	72	95	62	72	95
1082	F- ACTACTAAGGCTTCTTTGGGAAA	0,25		45s	30s	30s	30s	30s	30s
	R-CAGTGCCAAGTGAATTTGG comum								

A = temperatura de *annealing*; E = temperatura de extensão; D = temperatura de denaturação.

Tabela 3 - Frequências dos polimorfismos de IL-10 em crianças com alergia a leite de vaca comparando-se pacientes tolerantes e persistentes com controles saudáveis

	Pacientes com ALV				Análise estatística			
	T	P	Total	C	p	χ^2	OR	IC 95%
IL10 -1082								
n	13	34	47	217				
AA	7 (0,54)	5 (0,14)	12 (0,26)	100 (0,46)				
AG	5 (0,38)	21 (0,62)	26 (0,55)	91 (0,42)	0,032	–	–	–
GG	1 (0,08)	8 (0,24)	9 (0,19)	26 (0,12)				
Genótipo								
GG vs AA								
Total vs C					0,027	4,90	2,89	1,10-7,58
T vs C					ns			
P vs C					0,001**	10,67	6,15	1,86-20,39
P vs T					ns			
IL10 -3575								
n	14	34	49	224				
AA	2 (0,14)	3 (0,09)	5 (0,22)	13 (0,06)				
AT	5 (0,36)	15 (0,44)	20 (0,28)	77 (0,35)	ns*	–	–	–
TT	7 (0,50)	16 (0,47)	23 (0,50)	134 (0,60)				
IL10 -2849								
n	14	35	49	224				
AA	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,02)	12 (0,05)				
AG	3 (0,21)	16 (0,46)	19 (0,39)	52 (0,23)	ns*	–	–	–
GG	10 (0,71)	19 (0,54)	29 (0,59)	160 (0,71)				
IL10 -2763								
n	14	36	50	224				
AA	1 (0,07)	2 (0,06)	3 (0,06)	21 (0,09)				
AC	7 (0,50)	15 (0,42)	22 (0,44)	66 (0,29)	ns*	–	–	–
CC	6 (0,43)	19 (0,52)	25 (0,50)	138 (0,62)				
IL10 -592								
AA	2 (0,18)	5 (0,14)	7 (0,15)	32 (0,14)				
AC	8 (0,62)	16 (0,44)	24 (0,51)	95 (0,42)	ns*	–	–	–
CC	3 (0,23)	13 (0,36)	16 (0,34)	97 (0,43)				
TOTAL	13	34	47	224				

T = tolerantes; P = persistentes; C = controles saudáveis; n = número de indivíduos; χ^2 = qui-quadrado; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; ns = não significante.

* se refere à análise de todos os dados.

** p_c – após correção de Bonferroni (p_c = 0,002).

A homozigose para o alelo G também estava aumentada em comparação com o grupo controle (12%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 3).

Discussão

A prevalência da alergia a alimentos vem aumentando nas últimas décadas, em parte devido a mudanças nos hábitos alimentares. Os antecedentes genéticos têm se mostrado importantes e parecem contribuir não só para o desenvolvimento global da alergia, como também para sua gravidade e persistência¹⁷.

No presente estudo, após observação que clinicamente muitos pacientes estavam ainda persistentes à idade de 5 anos, tentou-se avaliar fatores que poderiam justificar este fenótipo, entre eles a ocorrência de polimorfismos de IL-10 que poderiam não induzir à tolerância do leite de vaca. Outros autores já haviam relacionado estes dados, porém em nossa população, caracterizada por grande miscigenação, poderia haver um perfil diferente daquele já publicado, o que justificaria esta pesquisa. Embora seja uma casuística reduzida para se concluir sobre perfil genético relacionada à persistência de ALV, este é o primeiro estudo entre a associação de ALV e polimorfismos de IL-10. O tamanho da amostra pode ser um fator de erro em estudos de associação¹⁹, devendo ser utilizadas populações tão grandes quanto possível para manter o poder estatístico capaz de detectar uma associação significativa. Entretanto, a presença do alelo G na posição -1082 mostrou um risco seis vezes maior para desenvolver uma alergia persistente (OR=6,15), mantendo-se este risco mesmo após cuidadosa correção estatística de Bonferroni.

Observamos também associação quando comparamos pacientes persistente *versus* tolerantes à ALV onde o alelo G em homozigose estava presente em uma frequência mais elevada no grupo persistente. Corroborando com os nossos dados, Hunninghake et al. mostraram associação do genótipo GG com exacerbação da asma em crianças expostas a alérgenos de ácaros na Costa Rica²⁰. Ao contrário, Kim et al. mostraram associação do alelo A do polimorfismo -1082 com asma induzida por aspirina além da presença de rinosinusites devido à interação de entre polimorfismo de IL-10 -1082A/G e TGFB -509C/T²¹.

Diferentes estudos têm mostrado resultados conflitantes com relação aos níveis séricos de IL-10 e os dados de polimorfismos^{22,23}, o que indica a necessidade de um estudo entre a associação dos polimorfismos do gene que codifica a IL-10 e os níveis dessa citocina em nossa população. Apesar de acreditarmos que uma menor produção de IL-10, pode resultar na falta da indução de tolerância e contribuir para um fenótipo alérgico, a alta produção de IL-10 poderia estar relacionada à maior gravidade das doenças alérgicas. Isso pode ser explicado pelo fato de IL-10 ser um potente fator de crescimento e fator de diferenciação em células B ativadas humanas, levando à amplificação da resposta imune humoral²⁴.

Em resumo, nossos resultados indicam que o polimorfismo -1082A/G no gene da IL-10 pode estar associado à ALV. Além disso, se correlacionou com a gravidade da alergia a leite de

vaca, podendo funcionar como um marcador de persistência a ALV, servindo de alerta para essa evolução e a necessidade de intervenção precoce nesses pacientes.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq). Agradecemos ao Prof. Jorge Kalil, chefe do Laboratório de Imunologia do InCor, por permitir a utilização das amostras dos indivíduos saudáveis (controles) neste estudo.

Referências

1. Sampson HA. Food Allergy: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
2. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
3. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:249-53.
4. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:33-37.
5. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;53:1013.
6. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk Allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005;24:S582-91.
7. Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:13-45.
8. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunological Rev* 2005;206:232-59.
9. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
10. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S460-75.
11. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27(1):20-1.
12. Scott-Taylor TH, Hourihane JB, Harper J, Strobel S. Patterns of food allergen-specific cytokine production by lymphocytes of children with multiple allergies. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1473-80.
13. van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN γ , IL4 and IL10. *Clin Exp Allergy* 2001;31:997-1006.
14. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+ CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
15. Hobbs K, Negri J, Klennert M, Rosenwasser LJ, Borish L. Interleukin-10 and Transforming growth factor β 1 promoter polymorphism in allergies and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1958-62.
16. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin 10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-9.
17. Negoro T, Orihara K, Irahara T, Nishiyama H, Hagiwara K, Nishida R, et al. Influence of SNPs in cytokine-related genes on the severity of food allergy and atopic eczema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:583-90.

18. Bignon JD, Vinã MF. 12th IHWG HLA Class II Reference Protocol. In: Technical Handbook of 12th International Histocompatibility Workshop, ed. Fauchet and Charron, HLA et Médecine, Paris, 1995.
19. Colhoun HM, Mckeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361:865-72.
20. Hunninghake GM GM, Soto-Quiros ME, Lasky-Su J, Avila L, Ly NP, Liang C, et al. Dust mite exposure modifies the effect of functional IL10 polymorphisms on allergy and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:93-8.
21. Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGFβ1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. *Allergy* 2009;64:1221-25.
22. Zhang X, Hei P, Deng L, Lin J. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007;13:135-40.
23. Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Westendorp RJ, Huizinga T. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:3915-22.
24. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1890-3.

Correspondência:
Antonio Carlos Pastorino
Rua Dr. João Batista S. Faria, 113 - ap. 141
CEP 02403-050 – São Paulo, SP
Telefone: (11) 3063.2791
E-mail: acpastorino@uol.com.br

Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos

Ocular symptoms are prevalent in atopic asthmatics

Raísa V. S. Souza¹, Gabriele L. C. Westphal², Hevertton L. B. Santos³,
Herberto Chong Neto⁴, Carlos Riedi⁵, Nelson A. Rosário⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de sintomas oculares em crianças com asma.

Métodos: Estudo transversal por análise de prontuários padronizados para primeira consulta de crianças entre 0 e 14 anos, com diagnóstico de asma persistente de acordo com o GINA, atendidas em ambulatório especializado no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2006. Dados sobre conjuntivite alérgica foram extraídos dos campos específicos para sintomas oculares, considerando-se apenas prurido ocular, lacrimejamento e hiperemia. Teste cutâneo alérgico (TCA) foi realizado com alérgenos locais comuns inaláveis e foi considerado positivo quando a pápula apresentava diâmetro médio ≥ 3 mm.

Resultados: De 1549 pacientes com asma persistente, apenas 260 (16,7%) não tinham nenhuma outra alergia respiratória; 1257 (81,1%) apresentavam rinite e 596 (38,5%) referiam sintomas oculares. O TCA foi realizado em 1249 pacientes, com 697 positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). Em asmáticos, o TCA negativo para Dp foi mais frequente em indivíduos sem sintomas oculares ($p < 0,03$). A frequência de sintomas oculares foi respectivamente 34,6%, 39,6% e 49,5% na asma leve, moderada e grave ($p < 0,005$).

Conclusão: A conjuntivite alérgica é uma comorbidade frequente da asma e seu impacto tanto na rinite quanto na asma precisa ser melhor avaliado.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):99-103: Conjuntivite alérgica, prevalência, asma, rinite, criança.

Abstract

Objective: To assess the prevalence of ocular symptoms in asthmatic children.

Methods: A cross-sectional study where data of first visit were collected from a standardized allergy work-up form from patients aged 0-14 years, with persistent asthma, according to GINA criteria, seen at a specialty outpatient university clinic between January 2001 and January 2006. Information about allergic conjunctivitis was collected from specific fields for ocular symptoms in the chart. Only itching, watering and red eyes were considered for analysis. Skin prick tests (SPT) were performed with common local allergens and were considered positive if wheals ≥ 3 mm than control.

Results: of 1549 patients with persistent asthma, only 260 (16.7%) had no other respiratory allergies; 1,257 (81.1%) had allergic rhinitis and 596 (38.5%) had any ocular allergy symptom. SPT were obtained in 1,249 patients, most of them (697) positive for *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). In asthmatics, a negative SPT for Dp was more frequent in individuals without ocular symptoms ($p < 0.03$). According to asthma severity, the frequency of ocular symptoms was 34.6, 39.7 and 49.5 in mild, moderate and severe asthma respectively ($p < 0.005$).

Conclusion: allergic conjunctivitis is a frequent co-morbidity of asthma and its impact on rhinitis and asthma needs to be further appreciated.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):99-103: Allergic conjunctivitis, prevalence, asthma, rhinitis, children.

Introdução

A prevalência de doenças alérgicas na população pediátrica vem sendo amplamente estudada nos últimos anos. O Estudo Internacional para Asma e Alergias na Infância (ISAAC) mostrou que a prevalência mundial de rinoconjuntivite chega a 14,6% entre escolares (6 a 7 anos) e a 45,5% entre adolescentes (13 a 14 anos)¹. Entretanto, a incidência

da conjuntivite alérgica não está bem estabelecida devido a carência de estudos epidemiológicos delineados para identificação da mesma como entidade nosológica. A alergia engloba um espectro variado de formas clínicas envolvendo a reação típica mediada por IgE podendo afetar pele, pulmões, mucosa nasal e conjuntiva, entre outras³, às vezes simultaneamente.

1. Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI.

3. Mestrando em Saúde da Criança e do Adolescente, Hospital de Clínicas, UFPR.

4. Pós-doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Pesquisador associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica – Hospital de Clínicas, UFPR.

5. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR.

6. Professor Titular de Pediatria, Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Hospital de Clínicas, UFPR.

Instituição: Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, UFPR.

Artigo submetido em 13.07.2010, aceito em 27.08.2010.

Mais de 80% dos asmáticos têm rinite alérgica e 10 a 40% dos pacientes com rinite têm asma. Embora a asma e rinite alérgicas afetem órgãos distintos, os conhecimentos sobre o mecanismo básico das respostas imunológicas envolvidas nas doenças alérgicas respiratórias e a frequente concomitância dessas doenças estabeleceram recentemente o conceito de uma via aérea, uma doença^{4,5}.

No documento desenvolvido sobre rinite alérgica e seu impacto na asma (ARIA) a conjuntivite alérgica passou a ser considerada como parte do novo conceito de “doença alérgica única”, e seu papel como comorbidade foi bem definido, porém são escassos os estudos que evidenciam sua prevalência e impacto na rinite e na asma⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de sintomas de conjuntivite alérgica em pacientes com asma persistente e a relação com a gravidade da asma.

Métodos

Estudo de corte transversal para verificar informações clínicas registradas em prontuários padronizados de primeira consulta que desde 1980 são utilizados na rotina do serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. As fichas do Serviço foram preenchidas por médicos especializando e contêm campos referentes à anamnese em que se registrou a história clínica atual detalhada além de inquérito completo sobre alergias, como fatores desencadeantes de sintomas, condições de moradia e dormitório, e também campos pré-definidos para o registro de sintomas nasais (prurido, obstrução, coriza e espirros) e oculares (prurido, congestão e lacrimejamento). Também compõem a ficha campos referentes a exame físico, testes cutâneos alérgicos (TCA), diagnósticos e conduta médica.

Foram selecionadas 1.549 fichas de primeira consulta de pacientes com idade até 14 anos com asma persistente, atendidos de Janeiro de 2001 a Janeiro de 2006. Os dados utilizados para a pesquisa foram: sintomas oculares (prurido, congestão e lacrimejamento) gênero, idade, história familiar (pai, mãe e irmãos) de asma e rinite, o diagnóstico de rinite e TCA. O diagnóstico e classificação da asma foram realizados de acordo com os critérios sugeridos no Global Initiative for Asthma (GINA) e diagnóstico da rinite alérgica seguiu os critérios do ARIA. Prontuários com dados incompletos foram excluídos da análise.

Testes cutâneos alérgicos foram realizados pela técnica de punção, com agulhas BD descartáveis 13 x 4,5 mm. Os extratos de alérgenos utilizados foram *Dermatophagoides Pteronyssinus* (Dp), *Blomia Tropicalis* (Blo), *Lolium perenne* (Lol), epitélios de cão e gato e *Blattella germanica* (Bla) da International Pharmaceutical Immunology do Brasil (IPI-ASAC, Brasil). Considerou-se positivo o teste quando o diâmetro médio da pápula formada após quinze minutos da punção apresentasse 3 mm ou mais. Os controles positivo e negativo foram realizados com histamina 10 mg/mL e soro fisiológico 0,9% adicionado a glicerol 50%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade

Federal do Paraná. As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências e analisadas pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Resultados

Um mil quinhentos e quarenta e nove pacientes com asma persistente foram avaliados, 58,9% do gênero masculino, 38,8% com idade entre 2-5,9 anos (mediana = 3,3 anos), 61% tinham história familiar de doenças alérgicas.

Asma leve foi diagnosticada em 604 (38,6%), moderada em 830 (53,6%) e grave em 115 (7,4%), dos quais, 596 (38,5%) referiam sintomas oculares. De acordo com a gravidade da asma, a frequência de sintomas oculares foi 209 (34,6%) na asma leve, 330 (39,6%) na moderada e 57 (49,5%) na grave ($p < 0,005$).

Sintomas oculares se distribuíram na população de acordo com a Tabela 1.

Dos 1.549 asmáticos avaliados, 1.257 (81,1%) tinham diagnóstico de rinite alérgica e 564 (36,4%) sintomas oculares, ou seja, sintomas oculares estavam presentes em 36,4% dos casos com diagnóstico de asma e rinite alérgica.

Asmáticos apenas com sintomas oculares foram 32 (2,1%), e 260 (16,8%) não tinham nenhuma outra alergia respiratória. O teste cutâneo alérgico foi obtido em 1.249 pacientes: positivo para Dp em 57,1%; Blo em 50,8%; Bla em 22,6%; e Lol em 19,1% dos casos.

Tabela 1 - Distribuição dos sintomas isolados ou associados entre si em pacientes com queixas oculares (n=596)

Sintomas oculares	n	%
Prurido	208	34,9
Prurido + Congestão	53	8,9
Prurido + Lacrimejamento	131	22
Prurido + Congestão + Lacrimejamento	204	34,2

Tabela 2 - Frequência de positividade aos testes cutâneos com alérgenos inaláveis

Alérgenos	Testes realizados (n)	Positivos (%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	1219	697 (57,1)
<i>Blomia tropicalis</i>	1055	536 (50,8)
<i>Blattella germânica</i>	645	146 (22,6)
<i>Lolium perenne</i>	607	116 (19,1)
Epitélio de cão	767	126 (16,4)
Epitélio de gato	773	108 (13,9)

Indivíduos sem sintomas oculares tinham mais frequentemente resultado negativo para Dp entre os que realizaram testes (Tabela 3). No grupo de pacientes com rinite com TCA negativo, 159 tinham sintomas oculares e 260 não tinham tais queixas ($p < 0,0001$). O mesmo ocorreu nas crianças sem rinite, onde 124 tinham testes negativos e nenhum sintoma ocular, enquanto apenas 9 pacientes apresentavam sintomas oculares isoladamente e testes negativos ($p < 0,03$).

Para análise comparativa entre a frequência dos sintomas e a gravidade da asma, dividiu-se a amostra de pacientes em dois grupos: um grupo que apresentou prurido isolado e outro grupo com aqueles que apresentavam associações de sintomas (Tabela 4). Apesar da tendência ao aumento da frequência de pacientes com associações de sintomas de acordo com a maior gravidade da asma (de 63,6% na asma leve para 70,1% na grave), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Discussão

Para tornar possível estudar a conjuntivite alérgica nesta população, optou-se para usar os sintomas da doença em detrimento do diagnóstico anotado no prontuário, uma vez

que os sintomas são pouco valorizados pelo médico que, apesar de questionar o pacientes sobre queixas oculares e anotar nos respectivos campos, muitas vezes não relata o diagnóstico^{5,6}.

Prurido, congestão e lacrimejamento são sintomas oculares comuns a quase todas as formas de conjuntivite alérgica⁷, além de serem usados nos protocolos de pesquisa e diretrizes. No estudo epidemiológico ISAAC a pergunta identificava a presença de sintomas oculares associados à rinite: “nos últimos 12 meses o problema em seu nariz foi acompanhado de prurido ocular e lacrimejamento?”¹, enquanto que no ARIA utilizaram-se como sintomas norteadores para diagnóstico da conjuntivite alérgica o prurido e a congestão⁵.

A prevalência de sintomas oculares foi 38,5%, e, se consideradas apenas as associações de sintomas, foi 25%. Estudo realizado em Curitiba com dados obtidos pelo protocolo ISAAC mostrou prevalência de 17% de rinoconjuntivite⁸. Nos EUA, a prevalência foi estimada entre 15 a 20% da população geral⁹. A prevalência nesse estudo é maior que as encontradas nos estudos populacionais citados, pois a amostra se refere a pacientes com doença estabelecida, no caso asma. Pesquisa semelhante realizada na Dinamarca avaliou 458 pacientes de 5 a 15 anos com doenças alérgicas e encontrou diagnóstico

Tabela 3 - Positividade de testes cutâneos alérgicos para *Dermatophagoides pteronyssinus* em pacientes com asma em relação à presença de rinite e/ou sintomas oculares

TCA	Com rinite ^a (n = 1.247)		Sem rinite ^b (n = 292)	
	Com sintoma ocular n = 564 (%)	Sem sintoma ocular n = 693 (%)	Com sintoma ocular n = 32 (%)	Sem sintoma ocular n = 260 (%)
Positivo	305 (54,1)	307 (44,3)	13 (40,6)	72 (27,7)
Negativo	159 (28,2)	260 (37,5)	9 (28,1)	124 (47,7)

a: $p < 0,0001$; Sensibilidade = 65,7; Especificidade = 45,9.

b: $p < 0,03$; Sensibilidade = 59,1; Especificidade = 63,3.

Tabela 4 - Prurido ocular isolado ou associado a outros sintomas oculares distribuídos em relação à gravidade da asma

Sintomas	Leve	Moderada	Grave	Total
Prurido	76 (36,4%)	115 (34,9%)	17 (29,8%)	208
Associações*	133 (63,6%)	215 (65,2%)	40 (70,2%)	388
Total	209	330	57	596

$p < 0,05$.

* Presença de qualquer das seguintes combinações:
prurido e congestão,
prurido e lacrimejamento,
prurido, congestão e lacrimejamento.

de conjuntivite alérgica presente em 42% dos pacientes com rinite e 24% dos asmáticos⁴.

A associação dos três sintomas estudados (prurido, congestão e lacrimejamento) foi a mais frequente 204 (34,2%). A maioria dos indivíduos que apresentavam sintomas oculares tinha rinite alérgica. A rinite foi diagnosticada em 81,1% dos asmáticos concordante com o indicado pelo ARIA⁵. No estudo dinamarquês, notou-se que em pacientes com sintomas oculares, a prevalência de rinite foi de 94,6% e que 97% das crianças com conjuntivite alérgica também tinham rinite⁴. Marback et al. constataram que 88,5% dos pacientes com conjuntivite alérgica persistente tinham outras doenças alérgicas extra-oculares, em 69% rinite e em 31% asma¹⁰. Em outra avaliação com asmáticos com idade inferior a 10 anos, verificou-se presença de sintomas nasais persistentes em 84% dos quais 32% apresentaram sintomas oculares, com início aos 3 anos de idade¹¹.

A maioria dos pacientes com sintomas oculares tinha história familiar positiva para asma e rinite. A alta taxa de história familiar positiva pode ter relação com a amostra que, em sua maioria, possuía mais de uma doença alérgica. Revisão de 33 artigos que avaliaram história familiar de atopia em crianças com asma, sem levar em conta as comorbidades, encontrou prevalências que variaram de 4% para história materna ou paterna positivas até 20% para qualquer parente de primeiro grau¹². História familiar de rinoconjuntivite tem relação com o aparecimento dessa doença na infância, assim como história familiar para asma e rinite se relacionam com a manifestação de ambas as doenças¹³.

O predomínio de asma moderada nessa avaliação pode ser explicado por ter sido realizada em centro de referência para asma. Pesquisa em hospital terciário no Chile mostrou padrão semelhante, com frequência de 81,1% dos pacientes com asma moderada, 10% leve e 8,8% grave¹⁴. No entanto, em termos populacionais asma leve é mais comum. Em estudo realizado em Curitiba, a asma leve foi encontrada em 68% os pacientes¹⁵.

Sintomas oculares são mais frequentes em asma mais grave. Asmáticos atópicos graves teriam níveis de IgE sérica mais elevados que nas formas mais brandas da doença, ocasionando assim manifestações em outros órgãos (nariz e olhos). Embora se saiba que altos níveis de IgE tem relação com a presença de sintomas de asma mesmo na ausência de atopia, a relação com a gravidade e presença de comorbidades ainda não é clara^{14,16}. Entretanto, podemos também atribuir o padrão encontrado à maior dificuldade para o paciente com asma grave fazer o controle adequado da doença. A asma mal controlada revela-se no mau controle de suas comorbidades⁵. Neste estudo observou-se que houve um aumento na frequência de pacientes com sintomas oculares quando a asma era mais grave.

Escolhemos o ácaro (*Dermatophagoides pteronyssinus*) para análise dos testes cutâneos porque é o alérgeno perene mais comum nesta região. Em estudo realizado em Curitiba, a positividade aos extratos de aeroalérgenos em crianças asmáticas com Dp foi 97,5%, Blo 91,3%, extrato misto de barata 24,1% e Lol 16,5%¹⁵. Quando se avaliou a prevalência de rinite alérgica sazonal e perene em adoles-

centes de Curitiba, os sintomas nasais e oculares estavam presentes em 28%, onde 12,2% eram sensibilizados ao Dp e 1,8% ao Lol¹⁷.

O fato dos indivíduos com asma persistente sem comorbidades apresentarem teste cutâneo negativo com maior frequência, não permite concluir que há associação entre sensibilização aos alérgenos inaláveis e o aparecimento ou não de comorbidades, pois a relação com o teste positivo não foi estabelecida.

Conclui-se que a prevalência presumida de conjuntivite alérgica, a partir da análise dos sintomas oculares, características clínicas essenciais para o seu diagnóstico, está subestimada nos estudos epidemiológicos atuais. A relação entre asma e rinite alérgica está estabelecida e se faz necessário que a conjuntivite seja estudada como uma doença independente para melhor apreciação de seu papel na “doença alérgica única”.

Referências

1. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
2. Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, et al. Allergic Conjunctivitis and H1 Antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(Suppl 1):11-8.
3. Bonini S, Leonardi A. Mechanisms and management of allergic inflammation in the eye. In: Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma & immunology, 2009, Washington. Disponível em: <http://aaaai.omnibooksonline.com/annual09/>. Acesso em 27 de maio de 2009.
4. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:524-26.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy* 2008;63:8-160.
6. Westphal, GC. Prevalência de conjuntivite em asmáticos. Paraná (Monografia de Especialização). Curitiba (Paraná): Universidade Federal do Paraná; 2008.
7. Bielory L. Ocular allergy: mechanisms, epidemiology and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:105-15.
8. Riedi C, Rosário NA. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity? *Allergy* 2010;65:131-2.
9. Nathan H, Meltzer EO. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1999;99:808-14.
10. Marback PMF, Freitas D, Junior AP, Junior RB. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:312-6.
11. Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:517-22.
12. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family History as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003;24:160-9.
13. Garcia-Marcos L, Ruiz TR, Garcia-Hernandez G, Suarez-Varela MM, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Asthma and rhinoconjunctivitis comorbidity: united airway disease or inherited target organs? *Pediatr Allergy Immunol* 2010; in press.

14. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:239-44.
15. Rosário NA. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba. *J Paranaense Pediatr* 2002;3:80-2.
16. Nagvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:137-43.
17. Esteves PC, Trippia SG, Rosário NA, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2000;22:106-13.
18. Global National Heart Lung and Blood Institute. World Health Organization. Global Initiative for Asthma (GINA): global strategy for asthma management and prevention, 2008 update. Bethesda, Maryland: National Institute of Health; 2006.
19. Ono SJ, Abelson MB. Allergic Conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
20. Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:424-8.
21. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):17-21.
22. Baroody FM, Shenaq D, Tineo M, Wang JH, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: A mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1342-8.
23. Naclerio RM, Pinto J, de Tineo M, Baroody FM. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:24-8.
24. Pucci S, Incorvaia C. Allergy as an organ and systemic disease. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):17-21.
25. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:91-706, 2003.
26. Riedi CA, Rosário NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:183-8.
27. Santos HL, Rosário NA, Riedi CA. Mudanças nas prescrições médicas após implantação de programa de saúde para tratamento da asma. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008;31:31-34.

Correspondência:
Nelson Augusto Rosário
Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - Alto da Glória
CEP 80060-900 – Curitiba, PR
Telefone: (41) 3360.7938
Fax: (41) 3363.0436
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br



I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias

Coordenadores:

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Antonio Condino-Neto

Professor Titular do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Dirceu Solé

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Nelson Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Colaboradores:

Aluce Loureiro Ouricuri – Chefe do Setor de Alergia e Imunologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Anete Grumach – Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC e Médica do Centro de Controle de Doenças do Município de São Paulo.

Cristina Miuki A. Jacob – Professora Associada e Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas FMUSP.

Cristina Kokron – Professora colaboradora, Médica do Departamento de Clínica Médica da FMUSP, Médica responsável pelo ambulatório de Imunodeficiências Primárias da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, HCFMUSP, Vice-coordenadora do Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia, LIM-60.

Dewton Vasconcelos – Médico responsável pelo ambulatório de manifestações dermatológicas das imunodeficiências (ADEE3003), Médico pesquisador associado ao LIM56 do HCFMUSP.

Ekaterini Simões Goudouris – Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira, UFRJ.

Fabiola Scancetti Tavares – Hospital Universitário de Brasília, Hospital de Base do Distrito Federal Brasília, Distrito Federal.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo – Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Loreni Kovalhuk – Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.

Maria Marluce S. Vilela – Professora Titular de Pediatria -Imunologia Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Campinas.

Régis A. Campos – Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

Vera Sales - Professora da disciplina de Imunologia clínica na Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Victor Nudelman – Imunologista da Clínica de Especialidades Pediátricas, Hospital Israelita Albert Einstein Pesquisador associado da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento Pediatria, UNIFESP-EPM.

Wilma Carvalho Neves Forte – Professora Adjunta de Imunologia, Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Responsável pelo Setor de Alergia e Imunodeficiências do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de São Paulo.

Introdução

A realização deste documento foi uma iniciativa do Grupo de Assessoria Científica sobre Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), e contou com a participação e colaboração de vários especialistas que atuam nesta área.

Este consenso aborda a utilização da imunoglobulina intravenosa (IgIV) como terapia de reposição de anticorpos da classe IgG em pacientes com Imunodeficiência Primária. Outras indicações cujos mecanismos de ação sejam mais amplos não serão incluídas.

Objetivos

1. Elaborar documento sobre indicações, dose e eventos adversos da IgIV Humana para pacientes com Imunodeficiência Primária,
2. Orientar os médicos sobre o monitoramento dos pacientes com Imunodeficiência Primária em uso de IgIV Humana, e
3. Fornecer informações atualizadas sobre os diferentes produtos de IgIV Humana disponíveis em nosso meio.

Considerações gerais

As Imunodeficiências Primárias (IDP) somam mais de 150 doenças, classificadas de acordo com o principal defeito do sistema imunológico. Em sua maioria, resultam em maior suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e neoplasias. Algumas delas caracterizam-se por suscetibilidade específica a certos microorganismos¹. Aproximadamente 50% das IDP acometem a imunidade mediada por anticorpos, conforme documentado em diferentes registros, inclusive o Latino-americano². A Imunoglobulina humana como terapia de reposição de anticorpos tem sido recomendada nesses casos, assim como em defeitos associados ao prejuízo da produção de anticorpos reduzindo assim o risco de infecções e suas sequelas.

Os primeiros produtos de Imunoglobulina (Ig) foram prescritos para prevenir ou tratar infecções com alta morbimortalidade tais como poliomielite, sarampo, caxumba, coqueluche e hepatite A^{3,4}. Esses produtos deixaram de ser indicados em decorrência da prevenção dessas doenças com o uso de vacinas.

O primeiro paciente reconhecido como acometido por IDP foi descrito por Ogden Bruton em 1952, e apresentava infecções de repetição incluindo vários episódios de septicemia. Após a detecção de ausência da fração gama das globulinas em seu soro, o paciente foi tratado com Ig humana por via subcutânea, com melhora dos quadros infecciosos⁵. Desde então, o uso de Ig tornou-se o tratamento padrão para pacientes com deficiência grave de anticorpos. Sua eficácia está bem documentada e esses produtos contêm, quase na totalidade, anticorpos da classe IgG com funções preservadas e traços de IgM e IgA. A possibilidade de tratamento desses pacientes com a reposição de imunoglobulinas melhorou muito o prognóstico dessas

doenças⁶ e nenhuma outra forma de tratamento se mostrou tão eficaz no controle dos processos infecciosos⁷.

Indicações de Imunoglobulina intravenosa (IgIV) em Imunodeficiências Primárias

A IgIV é indicada como terapia de reposição para pacientes com imunodeficiência primária caracterizada pela ausência ou deficiência de produção de anticorpos. Suas indicações, segundo o Comitê de Imunodeficiências Primárias da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia⁸, são:

Benefício comprovado:

- Defeitos do sistema imunológico com ausência de células B;
- Defeitos primários com hipogamaglobulinemia e produção ineficiente de anticorpo.

Benefício provável:

- Imunoglobulinas normais e defeito de produção específica de anticorpos.

Sem benefício:

- Deficiência de IgA;
- Deficiência de IgG4.

Doenças primárias do sistema imunológico em que a terapêutica com IgIV têm benefício comprovado ou provável

1. Agamaglobulinemias Congênitas (XLA e autossômicas recessivas)

Esses pacientes não possuem linfócitos B no sangue periférico e, portanto, são incapazes de produzir imunoglobulinas. A avaliação do uso de IgIV nesses pacientes demonstrou claro benefício na redução de infecções graves agudas e crônicas^{9,10}. Análises retrospectivas de crianças com agamaglobulinemia mostraram que o número e a gravidade das complicações infecciosas é inversamente proporcional à dose de IgIV administrada. Quando a concentração sérica de IgG é mantida em cerca de 500 mg/dL, infecções bacterianas graves, como as pulmonares, e meningoencefalite podem ser evitadas, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida destes pacientes^{10,11}.

2. Imunodeficiência comum variável e outras hipogamaglobulinemias primárias

A deficiência de produção de anticorpos é definida pela redução da concentração sérica de imunoglobulinas e/ou defeito significativo na produção de anticorpos após estímulo específico⁸. O protótipo dessa doença é a Imunodeficiência Comum Variável (ICV) que pode ser resultado de várias alterações genéticas. O tratamento destes pacientes com IgIV reduz de forma significativa o número de infecções¹². Esses pacientes são propensos a desenvolver pneumonias de repetição e, conseqüentemente, doença pulmonar crônica. O reconhecimento e tratamento precoces com IgIV são fundamentais para melhorar o prognóstico do paciente,

com redução do número de pneumonias e da progressão da doença pulmonar crônica^{13,14}.

3. Síndromes de Hiper-IgM ou Defeitos de "Switch" ou mudança de classe de Imunoglobulina

Estas doenças são caracterizadas por concentrações séricas reduzidas de IgA e IgG, com produção inadequada de anticorpos após estímulo e níveis normais ou elevados de IgM. O número de linfócitos B é normal, mas os pacientes apresentam quadro clínico de infecções de repetição que se assemelham aos ocasionados por agamaglobulinemia. Existem diversos distúrbios genéticos associados aos defeitos de comutação isotípica, sendo que alguns deles se caracterizam pela presença de infecções oportunistas. O tratamento com IgIV é fundamental para a redução dos quadros infecciosos^{15,16}.

4. Deficiência de Anticorpos com concentrações normais de Imunoglobulinas

A terapia de reposição com IgIV pode ser indicada nestes casos, quando houver deficiência de resposta a antígenos (usualmente polissacarídicos) bem documentada associada a infecções graves e/ou infecções pulmonares de repetição com necessidade de antibioticoterapia e/ou risco de sequelas¹⁷.

5. Deficiência de IgA associada a Deficiência de Subclasse de IgG

Não há indicação de uso de IgIV para pacientes com Deficiência de IgA, exceto em casos nos quais há associação de deficiência de subclasse de IgG, ou melhor, quando há prejuízo na produção de anticorpos. Nesses casos, deve-se optar por preparados com mínimas concentrações de IgA, pois a possível produção de anticorpos anti-IgA pode resultar em reações graves, principalmente se os anticorpos forem da classe IgE¹⁸.

6. Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância

É a causa mais comum de hipogamaglobulinemia sintomática em crianças com menos de dois anos de idade. O diagnóstico só pode ser feito de forma retrospectiva, quando os níveis de IgG alcançam valores apropriados para a idade. Em geral, a doença tem curso benigno, mas algumas crianças cursam com infecção grave e o uso de IgIV pode ser benéfico por tempo limitado^{7,19}.

7. Imunodeficiências Combinadas

Entre as IDP, as Imunodeficiências Combinadas são consideradas as mais graves, isto é, são situações clínicas com defeito da imunidade mediada por linfócitos T e B. Entre elas, as Imunodeficiências Combinadas Graves (IDCG ou "SCID – Severe Combined Immunodeficiency"), que já somam mais de 25 variantes, constituem o fenótipo mais dramático. As células B podem estar presentes em alguns tipos de SCID, porém sem função adequada²⁰. Nestas, a imunidade adaptativa é ineficaz e o único tratamento capaz de evitar a evolução fatal do paciente é o transplante de

células-tronco hematopoiéticas. A IgIV deve ser indicada imediatamente após o diagnóstico e deve ser mantida até o paciente adquirir a capacidade de produção de anticorpos^{15,21,22}. Muitas vezes, mesmo após o transplante, não há reconstituição das células B e a aplicação de IgIV não poderá ser interrompida^{23,24}.

8. Síndrome de Hiper-IgE

Pacientes com síndrome de Hiper-IgE geralmente apresentam concentrações normais de Imunoglobulinas, mas alguns têm deficiência de produção de anticorpos após imunização ativa. Há pacientes com infecções respiratórias graves que podem se beneficiar com infusão de IgIV²⁵.

9. Síndrome de Wiskott-Aldrich

Na síndrome de Wiskott-Aldrich também há prejuízo na produção de anticorpos a antígenos proteicos e polissacarídicos e a infusão de IgIV auxilia a redução dos quadros infecciosos até a realização do tratamento definitivo, ou seja, o transplante de células-tronco hematopoiéticas^{26,27}.

10. Ataxia-telangiectasia

Uma proporção significativa dos pacientes com ataxia-telangiectasia são deficientes de IgA (70%) e outros apresentam deficiências de subclasses de IgG e produção inadequada de anticorpos ao pneumococo, com infecções de repetição. As alterações da imunidade celular e humoral, quando importantes, sugerem considerar o uso de IgIV^{28,29}.

11. Síndrome de WHIM

Pacientes com síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções, mielocatexia) que receberam infusão de IgIV apresentaram melhor controle e redução dos episódios infecciosos³⁰.

Atualmente tem sido reconhecido que apenas a prevenção de pneumonia ou infecções graves não é suficiente para que o paciente seja considerado "bem tratado". Tem-se dado muita atenção à manutenção de função pulmonar adequada e à qualidade de vida do paciente³¹.

A Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID) recomendou uma abordagem prática para indicação de reposição de imunoglobulinas³²:

- A) IgG < 200 mg/dL: todos os pacientes (excluir crianças em fase de hipogamaglobulinemia fisiológica);
- B) IgG entre 200-500 mg/dL: quando se identifica deficiência de anticorpo associada à presença de infecções;
- C) IgG > 500 mg/dL: quando se identifica deficiência de anticorpo para antígeno específico, com infecções graves ou de repetição.

Resultados clínicos

Atualmente, há evidências clínicas suficientes que mostram que o uso de IgIV nesses pacientes reduz o número e a gravidade das infecções e hospitalizações, e que isso se traduz em redução da mortalidade e em melhora da quali-

dade de vida. Há poucas evidências sobre o papel da IgIV na melhora de doença crônica associada à imunodeficiência primária. No entanto, a prevenção de infecções pulmonares tem o potencial de diminuir a incidência de doença pulmonar crônica³³.

Como foi mencionado, há diversas condições imunológicas com indicação de tratamento de reposição com IgIV que devem ser avaliadas. Não é recomendado o uso de IgIV com base apenas na dosagem de IgG. Deve-se ter o cuidado de excluir outras causas de hipogamaglobulinemia (Tabela 1). Indica-se a reposição de IgIV para pacientes com leucemia linfocítica crônica e para crianças com HIV, quando há evidências de comprometimento da produção de anticorpos nesses pacientes.

Considerações sobre dose e intervalo

Antes do início do tratamento com IgIV, alguns exames laboratoriais devem ser realizados³³:

1. Dosagem das imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM e IgE);
2. Dosagem de anticorpo a antígenos vacinais proteicos e polissacarídicos;
3. Hemograma;
4. Contagem de linfócitos T, B, NK e estudo de linfoproliferação, se possível;

5. Avaliação da atividade funcional dos sistemas, especialmente de órgãos com algum comprometimento, tal como os pulmões;
6. Avaliação da função hepática e renal;
7. Estudo genético quando disponível.

A dose recomendada de IgIV para pacientes com IDP vem sendo adequada nos últimos anos, visando cumprir metas estabelecidas para o tratamento desses pacientes. Mais que prevenir infecções, objetiva-se evitar sequelas em órgãos como, por exemplo, os pulmões. Embora o benefício da reposição de imunoglobulina seja indiscutível, a dose ótima a ser recomendada ainda não está definida³⁵.

A infusão de IgIV tem sido recomendada a cada 3-4 semanas, na dose inicial de 400-600 mg/kg, de modo que o nível sérico de IgG permaneça acima de 500 mg/dL em pacientes com agamaglobulinemia^{36,37}. Alguns pacientes necessitam de doses maiores que 700 mg/kg/mês, particularmente os que já apresentam alguma sequela pulmonar. Nessa situação, deve-se ter o cuidado de acrescentar ao tratamento: drogas antimicrobianas, broncodilatadores e/ou corticosteroides, mucolíticos e apoio fisioterápico. Doses mais elevadas, de 800 mg/kg, têm potencial para melhorar problemas pulmonares, tendo sido recomendadas para pacientes com doença pulmonar crônica, doença granulomatosa, pneumonite intersticial linfóide, bronquiolite obliterante e sinusite crônica³⁸⁻⁴¹.

Tabela 1 - Causas de hipogamaglobulinemia, exceto imunodeficiências primárias*

1. Induzida por droga

Agentes antimaláricos
Captopril
Carbamazepina
Corticosteroides
Fenclofenaco
Sais de ouro
Penicilamina
Fenitoína
Sulfasalazina

2. Doenças infecciosas

HIV
Rubéola congênita
CMV congênito
Toxoplasmose congênita
Infecção pelo vírus Epstein-Barr - mononucleose

3. Doenças sistêmicas

Imunodeficiência causada por hipermetabolismo de imunoglobulinas
Imunodeficiência causada por perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, queimadura extensa, linfangiectasia, diarreia grave, enteropatia perdedora de proteínas)

4. Neoplasias

Leucemia linfocítica crônica
Linfoma não-Hodgkin
Neoplasia de células B

* Adaptado de Grimbacher et al., 2004³⁴.

A monitorização dos níveis de IgG deve ser feita em intervalos de três meses até o máximo de seis meses, na dependência dos quadros infecciosos. Habitualmente, após a sexta infusão, é alcançado um valor estável e a dose e o intervalo devem ser ajustados, de modo a se obter a melhor resposta clínica^{8,42}. Três ou mais infecções moderadas por ano justificam o aumento da dose de IgIV infundida para 150 mg/kg/mês ou a redução do intervalo de aplicação⁴³. Pacientes com níveis de IgG inferiores a 100 mg/dL podem beneficiar-se de uma primeira infusão com dose de 800 mg/kg, aplicada em duas vezes, com poucos dias de intervalo, seguida de aplicações mensais da dose habitual⁷.

Em trabalho recente, Lucas et al. avaliaram o efeito do uso de imunoglobulina em pacientes com XLA e ICV por um período de 22 anos, e observaram que a grande maioria das infecções era causada por bactérias encapsuladas que acometiam o trato respiratório, apesar de tratamento⁴³. Observaram também aumento significativo da dose de IgIV recomendada nesta década quando comparada à década de 80. Pacientes com XLA necessitaram doses maiores de IgIV do que aqueles com ICV para a prevenção das infecções. Os autores concluem que o objetivo da reposição de IgIV em pacientes com deficiência de anticorpos deve ser reduzir as infecções, e a determinação da dose não deve se limitar apenas ao nível sérico de IgG alcançado⁴³. Para um paciente com IgG menor que 100 mg/dL ao diagnóstico, a manutenção de concentração ao redor de 600 mg/dL pode ser adequada, mas para um paciente com concentração basal de 300 mg/dL sem anticorpos funcionantes, a concentração de IgG deveria ser mantida ao redor de 900 mg/dL⁴⁴.

Ao término da infusão, a IgG administrada está praticamente toda no compartimento intravascular e sua concentração aumenta cerca de 100 a 200 mg/dL para cada 100 mg/kg, atingindo concentração acima de 1.000 mg/dL após uma dose habitual de 300 a 800 mg/kg. Cerca de 48 a 72 horas após a infusão, a IgG é distribuída no interstício e a sua concentração sérica cai cerca de 25% a 40%. Após esse reequilíbrio, a IgG mantém meia-vida de cerca de 22 dias, motivo pelo qual o intervalo de aplicação é 21 a 28 dias⁴⁵. Entretanto, o metabolismo de IgG varia muito de indivíduo para indivíduo, com interferência de fatores genéticos, bem como em um mesmo indivíduo, dependendo de fatores que aumentam o catabolismo, tais como infecções, doenças endócrinas e autoimunidade⁷.

Eventos adversos

A frequência de eventos adversos varia de 0,6% a 30%. Essa proporção é maior na presença de infecções, na primeira infusão, em pacientes com ICV e com alguns produtos específicos⁴⁶⁻⁴⁸.

A maioria dos eventos adversos por infusão de IgIV está associada à velocidade de infusão. Pacientes que nunca receberam essa medicação ou aqueles que estão infectados apresentam maior risco de eventos adversos. Estes são, em parte, relacionados com a formação de complexos antígeno-anticorpo e podem ser reduzidos se o paciente estiver afebril ou já estiver recebendo tratamento anti-infeccioso.

Outro fator relacionado é a presença de agregados de imunoglobulina nos produtos liofilizados diluídos antes do uso; a diluição requer alguns cuidados, tais como a temperatura e a observação atenta do produto durante a diluição antes de se iniciar a infusão. Além disso, temos como fator de risco para eventos adversos a troca de produtos comerciais de IgIV⁴⁹, fato bastante comum em nosso meio.

Para minimizar os eventos adversos, a infusão deve ser iniciada lentamente na dose de 0,01 mL/kg/min (equivalente a 0,5 mg/kg/min da solução a 5% ou a 1 mg/kg/min da solução a 10%), utilizando-se, sempre que possível, bomba de infusão. Os sinais vitais devem ser monitorados, e se o paciente sentir-se bem, a velocidade pode ser aumentada em intervalos de 15 a 30 minutos, até o máximo tolerado, geralmente, 0,08 mL/kg/min (equivalente a 4 mg/kg/min da solução a 5% e 8 mg/kg/min da solução a 10%)⁴⁵. Exemplo prático: Paciente de 50 kg que recebe 500 mg/kg/dose = 25 g. Para produtos a 5% = 500 mL. Início da infusão: 0,01 mL/kg/min = 30 mL/hora. Após os primeiros 15 a 30 minutos, se o paciente estiver bem, aumentar gradativamente para 0,08 mL/kg/min = 240 mL/hora. Esse paciente precisa de cerca de três horas para receber toda a infusão, caso não apresente nenhuma reação. Se o produto for a 10%, esse tempo é reduzido pela metade.

Entretanto, a velocidade de infusão varia de acordo com o produto, devendo ser seguidas as recomendações do fabricante, de acordo com as orientações presentes na Tabela 4.

Alguns eventos adversos, como tremores e febre durante a infusão, mimetizam quadros infecciosos. Entre outros sintomas mais frequentes, observam-se artralgias, mialgias, dor abdominal, náuseas e cefaléia (Tabela 2). A infusão deve ser interrompida, deve-se hidratar o paciente e administrar analgésicos/antitérmicos, anti-histamínicos e/ou antieméticos, conforme o quadro clínico. Após a melhora dos sintomas, o paciente deve voltar a receber a medicação na velocidade inicial, aumentando-se até a velocidade que seja tolerada. Em algumas situações, pode-se usar pré-medicação como antipiréticos, analgésicos, anti-histamínicos ou corticosteroides nas doses habituais. Podem sobrevir reações do tipo opressão no peito, dispnéia e taquicardia.

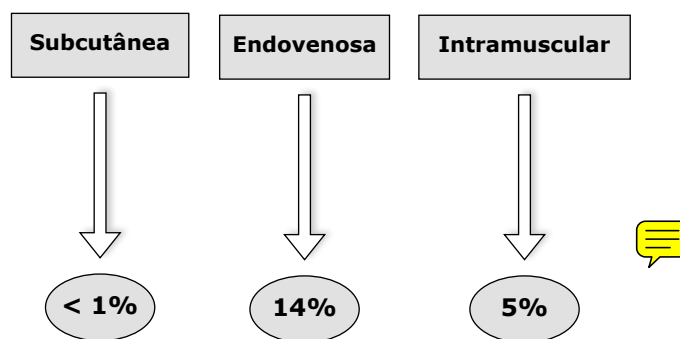


Figura 1 - Eventos adversos relacionados às várias formas de administração de imunoglobulinas

Tabela 2 - Efeitos adversos decorrentes da administração de imunoglobulina intravenosa*

Comuns	Raros	Muito raros	Teóricos (não documentados)	Alterações de parâmetros laboratoriais
Dor lombar	Meningite asséptica	Anafilaxia sistêmica	Infecção pelo HIV	Aumento da viscosidade sérica
Febre/calafrios	Dor torácica	Acrodinia	Doença de Creutzfeld-Jakob	Diminuição da velocidade de hemossedimentação
Cefaleia	Opressão	Alopécia		Testes sorológicos falso-positivos para anticorpos antivirais, FAN, ANCA e fator reumatoide logo após infusão
Retenção hídrica	Dispneia	Artrites		Hiponatremia dilucional
Hipo/hipertensão	Enxaqueca	Teste de Coombs +		Pseudo-hiponatremia dilucional
Astenia	Insuficiência renal	Crioglobulinemia		Anemia hemolítica
Náuseas/vômitos		Neutropenia		Neutropenia transitória
Prurido		Descamação		
Rubor cutâneo		Hipotermia		
Parestesias		Infecção Vasculite Insuficiência respiratória Morte		

* Adaptado de Kokron & Barros, 2009⁵⁶.

Entre as reações adversas graves, encontram-se meningites assépticas, insuficiência renal, trombozes, anemia hemolítica, urticária e anafilaxia, mas, felizmente, elas são raras^{50,51}. A insuficiência renal é associada ao uso de produtos com sacarose⁵². A cefaleia costuma ter padrão semelhante ao da enxaqueca, estendendo-se por 48 a 72 horas após a infusão^{45,51}. Também é rara a ocorrência de anemia hemolítica transitória, sendo recomendável, em algumas situações, a monitorização periódica do Coombs Direto⁵³ (Tabela 3).

Tabela 3 - Características variáveis das imunoglobulinas para uso intravenoso

IgG monomérica: 76%-99%

Dímeros de IgG: < 1%-17%

Polímeros de IgG: 0%-2%

Fragmentos: 0%-2%

IgA: 1-6100 µg/mL

IgM: 1-2500 µg/mL

Estabilizadores: açúcares (glicose, maltose, sacarose, sorbitol, manitol) e aminoácido (glicina)

Osmolalidade 192-1074 mOsm/L

pH: 4,25 - 7

Ao indicar o uso da imunoglobulina, o médico deve estar atento a qualquer fator de risco de eventos adversos, tais como uso de contraceptivos orais, tabagismo, presença de infecção aguda e diarreia, entre outros. Muitas vezes, é necessário hidratar o paciente ou administrar medicação analgésica, antieméticos ou mesmo corticosteroide antes do início da infusão⁴⁵.

As primeiras três aplicações da imunoglobulina devem ser feitas, de modo ideal, em um centro qualificado. As demais aplicações, caso não haja eventos adversos importantes, podem ser feitas em centros menores ou no domicílio, com assistência adequada⁵⁵.

Vários estudos analisaram diferenças referentes à eficácia de IgIV de diferentes indústrias e demonstraram que eram insignificantes⁴². Entretanto, há evidências clínicas de que os produtos não são equivalentes. Alguns pacientes apresentam mais reações adversas com determinados produtos e, mesmo que não sejam graves, essas manifestações devem ser consideradas. Além disso, alguns pacientes têm reações graves a produtos com maior quantidade de IgA e a possibilidade de infundir um produto com baixos níveis dessa imunoglobulina deve ser considerada. Portanto, o aparecimento de efeitos colaterais graves de um determinado produto justifica a mudança para outro, ou ainda, mudança da via de administração⁴². De modo geral, quando a IgIV é bem tolerada, os pacientes tornam-se relutantes em trocar a marca do produto.

Situações em que as reações adversas imediatas podem ocorrer com mais frequência:

1. Alta velocidade de infusão;
2. À primeira infusão de imunoglobulina, ou quando há um intervalo grande desde a última infusão;
3. Pacientes com infecção bacteriana aguda;
4. Mudança de apresentação comercial;
5. Pacientes com Hipogamaglobulinemia com presença de anticorpos anti-IgA;
6. Reações mais graves tendem a ocorrer precocemente (nos primeiros 30 minutos após o início da aplicação).

Monitorização dos efeitos colaterais

Apesar de frequentes, a maioria das reações a IgIV são leves e não se caracterizam como anafiláticas. Manifestam-se por dor abdominal, náusea, febre, tremores, mialgias ou cefaleia. Segundo a *Immune Deficiency Foundation* (IDF), 44% dos pacientes apresentam alguma reação durante o tratamento. Cerca de 30% dos pacientes manifestam esses sintomas durante a primeira infusão e se tornam menos importantes após a segunda ou terceira infusões se o produto for do mesmo fabricante, o que aumenta a chance de reação caso haja troca de fabricante de IgIV⁵⁷. Nesses casos, a redução da velocidade ou a interrupção por 15 a 30 minutos revertem a maioria das reações.

Não há necessidade de equipamentos de monitorização especiais para o paciente que está recebendo a medicação. O próprio paciente deve ser instruído a referir caso sinta algum mal-estar. Embora a maioria dos eventos adversos não seja grave, é importante a presença de um profissional de saúde capacitado na supervisão do setor onde ocorre a administração.

Precauções para evitar possíveis complicações

1. Manter o paciente em observação até 20 minutos após o término da administração;
2. Monitorar sintomas durante todo o período de infusão, particularmente nos casos de troca de apresentação comercial ou quando houver um longo intervalo entre doses;
3. Considerar o teor de glicose da solução de IgIV e, em casos de diabetes evitar preparados que contenham açúcar;
4. Considerar fatores de risco de falência renal: insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus*, hipovolemia, obesidade, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

Por se tratar de hemoderivado, sempre devem ser anotados o lote e o nome do produto infundido em cada aplicação⁴⁵.

As reações adversas que exigem uso de medicação devem ser notificadas à farmacovigilância, no endereço:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia> - procurar os centros de farmacovigilância e acessar o de seu Estado: ex São Paulo:

http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp - onde são encontradas as explicações e formulários para relatos de efeitos adversos.

Monitorização do paciente

Exames laboratoriais como leucograma, VHS, PCR são utilizados para detecção de infecção subclínica. Embora se recomende a manutenção do nível de IgG acima de 500 mg/dL, o mais importante, como já se mencionou, é o controle clínico do paciente. Também é importante a monitorização da função renal e hepática, que deve ser realizada a cada 6 a 12 meses. A monitorização de doenças infecciosas deve ser feita pelo método de detecção do microorganismo com reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*)⁴⁵.

Segurança do produto

O padrão rigoroso de segurança desejado para esse produto requer diversidade de anticorpos para uma enorme quantidade de patógenos, tolerância e eficácia em um concentrado que contém de 40.000 a 50.000 unidades de plasma por lote.

As imunoglobulinas humanas para uso intravenoso não são medicamentos genéricos, e, portanto, os estudos de bioequivalência não se aplicam^{8,46,54,58,59}. São derivados do plasma humano, cuja fabricação passa pelas etapas de seleção de doadores, obtenção do plasma, quarentena e subsequente fracionamento do plasma, purificação dos produtos, estabilização, inativação e remoção de vírus e outros patógenos, formulação e composição final para oferta pública⁵⁴ (Tabela 3).

Há vários fabricantes no mercado mundial, e cada um utiliza seus próprios métodos de fabricação, fornecendo diferentes produtos, cuja eficácia, segurança e tolerância devem ser necessariamente comprovadas por meio de estudos clínicos individualizados, conforme normas internacionais e do Ministério da Saúde do Brasil. Há poucos estudos que compararam a eficácia clínica e a tolerância dos produtos entre si⁷.

As apresentações comerciais das imunoglobulinas para uso intravenoso de que atualmente dispomos no mercado brasileiro encontram-se listadas na Tabela 4. As informações sobre elas foram compiladas a partir das bulas dos fabricantes, dados fornecidos pelos próprios fabricantes e da literatura disponível^{54,60}.

No plasma, os anticorpos da classe IgG circulam como monômeros e, quando agregados, não têm qualquer valor clínico, produzindo efeitos adversos graves, como anafilaxia e insuficiência renal. As IgIV contêm veículos como aminoácidos ou açúcares que são incluídos para minimizar a formação desses agregados e preservar a molécula de IgG na forma monomérica. Alguns desses veículos devem ser evitados em certos pacientes. Por exemplo, produtos com sacarose devem ser evitados em pacientes com risco de doença renal⁶¹. Produtos com prolina devem ser evitados

Tabela 4 - Características das imunoglobulinas humanas disponíveis em nosso meio

Nome comercial	Fabricante/distribuidor	Concentração	Forma (líquida ou liofilizada)	Açúcar	Sódio	Osmolaridade (mOsmol/kg)	pH	Processo de inativação viral	IgA	Sub-classes de IgG	Velocidade de infusão (mL/kg)	Temperatura armazenamento
Uso intravenoso												
Endobulin Kiovig	Baxter	10%	Líquida	Não	Não	240 a 300	4,6 - 5,1	1. S/D 2. nanofiltração 3. incubação em baixo pH sob temperatura elevada	Concentração máxima: 0,14 mg/mL	IgG1: >56,9 IgG2: >26,6 IgG3: >3,4% IgG4: >1,7%	Máximo 8 mL/kg/h	2 a 8 graus Celsius
Flebogamma 5%	Grifols	5%	Líquida	Sorbitol				Precipitação com PEG 8%		IgG2: 25,9%	0,01 - 0,02 mL/kg peso corporal do paciente/min	
Immunoglobulin	Blaesiegel	5%	Líquida	Glicose/maltose				Pasteurização				2 a 8 graus Celsius
Octagam	Octapharma	5%	Líquida	Maltose		> 240	5 a 6	Solvente Detergente e pH4	0,1 mg/mL	IgG1: 60%, IgG2: 32%, IgG3: 7% IgG4: 1%	1 mL a 3 mL/min	2 a 25 graus Celsius
Pentaglobin	Biotest	5%	Líquida	Glicose	78 umol				< 0,06 mg/mL	IgG1: 63% IgG2: 26% IgG3: 4% IgG4: 7%	0,4 mL/kg/h	2 a 8 graus Celsius
Sandoglobulina Privigen	CSL	10%	Líquida	Não contém	≤ 1 mmol/L	320 mOsmol/kg	4,8	Tratamento a pH 4, nanofiltração e separação físicoquímica dos componentes	0,025 mg/mL	IgG1: 67,8%	7,2 mL/kg de peso/hora	Máximo 25 graus Celsius
Tegeline	LFB	5%	Liofilizada			300 - 480 mOsmol/kg	4,0 - 7,4	Três sucessivas precipitações etanol Tratamento em pH 4,05 ± 0,05 e 37 °C ± 1 °C por 23 horas usando pepsina (1 g por 10 kg total proteína) Nanofiltração em pares de filtros de porosidade de 75 nm e 35 nm	17 mg/g de proteínas	IgG1: 58,8% IgG2: 34,1% IgG3: 5,4% IgG4: 1,7%	Não devem exceder 1 mL/kg/h durante a primeira meia hora. Em seguida, elas podem ser aumentadas gradualmente até um máximo de 4 mL/kg/h	Conservar a uma temperatura inferior a 25 °C e ao abrigo da luz Não congelar
Vigam	Meizler	5%	Líquida	Sucrose	< 160 nmol/L	> 240		S/D 2. baixo pH	< 0,01 mg/mL	IgG1: 62% IgG2: 30% IgG3: 7% IgG4: 1%	2,5 mL/kg/h	2 a 8 graus Celsius
Uso Intramuscular ou Subcutâneo												
Beriglobina	CSL	16%	Solução injetável e aplicação intramuscular	Glicina	0,8 - 1,6 mg/mL	Hiperosmolar	6,4 - 7,2	Fracionamento por álcool e pasteurização	1,7 mg/mL	IgG1: 61%	Máximo 22 mL/hora	4 a 8 graus Celsius
Hizentra	CSL	20%	Líquida / aplicação subcutânea	Não contém	Traços		4,6 - 5,2	Tratamento a pH 4, nanofiltração e separação físicoquímica dos componentes	0,05 mg/mL		Máximo 25 mL/hora	Máximo 25 graus Celsius

em pacientes com doença do metabolismo do aminoácido e produtos contendo sorbitol ou maltose devem ser evitados em pacientes diabéticos e com intolerância à frutose, visto que são metabólitos do sorbitol⁶². Monitores de glicemia sanguínea interpretam erroneamente maltose, icodextrina, galactose e xilose como sendo glicose, levando a leituras equivocadas da glicemia em pacientes que recebem produtos com maltose; assim sendo, é preciso usar monitores e fitas adequadas para medir esse açúcar. A glicose é totalmente contraindicada para pacientes diabéticos⁵². Além disso, produtos hiperosmolares constituem sério risco de ocorrência de distúrbios tromboembólicos, especialmente em pacientes idosos, recém-nascidos, cardiopatas e nefropatas⁶³. Os produtos com altas concentrações de sódio constituem risco para pacientes cardiopatas, além de serem hiperosmolares, o que aumenta consideravelmente o risco de distúrbios tromboembólicos e sobrecarga da função renal⁵⁴.

São considerados de maior risco de desenvolvimento de lesões renais, os pacientes com: algum grau de insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus*, idade superior a 65 anos, hidratação inadequada, septicemia, paraproteinemia e/ou em uso de drogas nefrotóxicas. Para esses pacientes, a IgIV deve ser administrada lentamente, e o produto deve conter o mínimo de açúcar em sua composição, com total ausência de sacarose⁶⁴⁻⁶⁹.

Pacientes com IDP frequentemente apresentam comorbidades de grande impacto clínico, sendo necessário grande cuidado com sua função renal, cardíaca e hepática (Tabela 5).

Por ser um hemoderivado, a preocupação com transmissão de agentes infecto-contagiosos é pertinente, sendo um importante motivo de preocupação dos pacientes bem como dos profissionais de saúde. Em geral, proteínas de superfície de vírus sem envelope são mais sensíveis à inativação com pH baixo, enzimas proteolíticas e aquecimento. Já os vírus com envelope exigem processos de inativação com dissolução do envelope viral com ácidos graxos, álcool e combinações de solvente/detergente⁷⁰. Alguns produtos também são processados pela passagem por filtros com

poros muito pequenos capazes de remover partículas virais pelo tamanho, independentemente de suas características químicas⁴⁵ (Tabela 6).

Tabela 6 - Métodos utilizados no processamento da IgIV para remoção de vírus⁶⁴

Fracionamento com polietileno glicol
pH baixo
Enzimas
Ultrafiltração
Cromatografia de troca iônica
Solvente/detergente
Pausterização
Nanofiltração
Caprilato

Todos esses métodos são efetivos na remoção de partículas virais e a combinação desses processos aproxima o risco de transmissão viral pela IgIV a zero. As indústrias farmacêuticas utilizam sempre mais de um dos métodos acima para inativação de vírus. Todos esses processos aliados a testes rigorosos de triagem a que os doadores devem ser submetidos, aumentam a segurança do produto. Entretanto, existem vírus não detectáveis e outros patógenos que podem ser transmitidos pela transfusão de hemoderivados. Pacientes, profissionais de saúde e autoridades devem estar alertas para os riscos associados a esses produtos, de modo que a procedência do plasma aliada aos métodos de inativação viral devem ser extremamente rigorosos e exigidos da indústria fornecedora do produto⁶⁴.

O maior risco de neoplasias em algumas IDP é bem conhecido, entretanto, não há dados que correlacionem o uso da IgIV com a incidência dessas doenças⁴². Da mesma forma, há maior frequência de doenças autoimunes entre pacientes com IDP que não são prevenidas com o tratamento com IgIV^{71,72}.

Tabela 5 - Cruzamento de fatores de risco de eventos adversos*

Fatores de risco do paciente	Fatores de risco da IgIV					
	Volume infundido	Conteúdo de açúcar	Conteúdo de sódio	Osmolaridade	pH	IgA
Cardiopatas	x		x	x		
Disfunção renal	x	x	x	x		
Anticorpo Anti-IgA						x
Risco tromboembólico	x		x	x		
Diabetes		x				
Pacientes idosos	x	x	x	x		
Recém-nascidos	x		x	x	x	

* Adaptado de Gelfand, 2006⁵⁴.

Como conseguir o fornecimento de IgIV

A IgIV faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regido, no Brasil, pela portaria do Ministério da Saúde no 2.981, de 26 de novembro de 2009, recentemente alterada pela Portaria GM/MS nº 343, de 22 de fevereiro de 2010, que regulamenta as normas de compra e dispensação de Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2981, de 26 de novembro de 2009. *Diário Oficial da União* nº 228, de 30 de novembro de 2009, Seção I, página 725. Brasília; 2009. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 343, de 22 de fevereiro de 2010. *Diário Oficial da União* nº 36 de 24, de fevereiro de 2010, Seção I, página 55. Brasília; 2010). Assim que o diagnóstico do paciente for definido (não é necessário o diagnóstico genético) e recomendado o uso da IGIV, ele deve ser encaminhado ao setor de Dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com o formulário (LME) preenchido previamente pelo médico solicitando a medicação, a receita em duas vias e os demais documentos exigidos pela legislação vigente. Abaixo encontram-se listadas as IDP com respectivo código da CID de cada uma, previstas pela portaria ministerial para recebimento da IgIV do Ministério da Saúde (Tabela 7).

O paciente é o responsável por retirar sua medicação e levá-la ao local de aplicação, que pode ser:

1. Internação hospitalar com supervisão médica/enfermagem;

2. Internação em leito/dia ou hospital/dia com supervisão médica/enfermagem;
3. Consultórios médicos (com regulamentação da ANVISA para infusão de medicações) com supervisão médica/enfermagem.

Uma grande dificuldade encontrada por alguns serviços é o local de aplicação da IgIV. A melhor opção é a utilização de hospitais/dia ou leitos/dia. Caso não haja uma dessas unidades em seu serviço, verifique se, em sua cidade, o Hemocentro ou o Serviço de Oncologia poderia prestar esse serviço. Na ausência desses, pode-se internar o paciente para realizar a infusão em enfermaria ou no pronto-atendimento.

A unidade responsável pela infusão da IgIV deve manter um registro com os dados de cada paciente, com avaliação dos sinais vitais antes e depois da infusão, necessidade de pré-medicação, assim como a anotação de possíveis reações adversas e os dados do produto (lote, nome do produto/fabricante, data de validade). Além disso, deve estar equipada e preparada para atender às possíveis intercorrências relacionadas ao procedimento de infusão de IgIV.

O tratamento domiciliar de infusão de IgIV tem sido preferido por vários pacientes, em contraste com a infusão hospitalar. O número de infecções, o uso de antibióticos, efeitos adversos e níveis de IgG foram semelhantes ao se comparar pacientes tratados nos dois lugares de aplicação⁷³⁻⁷⁵. A infusão domiciliar não tem sido realizada em nosso meio.

Tabela 7 - Imunodeficiências Primárias e o Código Internacional de Doenças que as identifica, relacionadas à dispensação de IgIV segundo portaria ministerial

Doença: Deficiência anticorpos c/ imunog. prox. norm. ou c/ hiperim.	CID: D80.6
Doença: Deficiência de adenosina-deaminase	CID: D81.3
Doença: Deficiência de purina-nucleosídeo-fosforilase	CID: D81.5
Doença: Deficiência major classe I complexo histocompatibilidade	CID: D81.6
Doença: Deficiência major classe II complexo histocompatibilidade	CID: D81.7
Doença: Deficiência seletiva subclasses imunoglobulina G	CID: D80.3
Doença: Hipogamaglobulinemia hereditária	CID: D80.0
Doença: Hipogamaglobulinemia não-familiar	CID: D80.1
Doença: Hipogamaglobulinemia transitória da infância	CID: D80.7
Doença: Imunodef. com var. predom. anorm. num. func. cél. B	CID: D83.0
Doença: Imunodef. comb. grave c/ disgenesia reticular	CID: D81.0
Doença: Imunodef. comb. grave c/ num baix./norm. cél. B	CID: D81.2
Doença: Imunodef. comb. grave c/ num. baixos células T B	CID: D81.1
Doença: Imunodef. comum var. c/ autoanticorpos cél. B/T	CID: D83.2
Doença: Imunodeficiência c/ aumento imunoglobulina M	CID: D80.5
Doença: Outr. defic. imunitárias combinadas	CID: D81.8
Doença: Outr. imunodef c/ predom. defeitos anticorpos	CID: D80.8
Doença: Outr. imunodeficiências comuns variáveis	CID: D83.8
Doença: Síndr. de Di George	CID: D82.1
Doença: Síndr. de Wiskott-Aldrich	CID: D82.0

Imunoglobulina por via subcutânea (IgSC)

Nos últimos anos, desenvolveu-se grande interesse pela administração de imunoglobulina humana por via subcutânea, uma vez que essa via não requer acesso venoso que é problemático em alguns pacientes, especialmente crianças, e também, porque evita alguns eventos adversos associados à infusão intravenosa^{76,77}. A administração é realizada em intervalos semanais, que possibilita melhor manutenção da concentração sérica de IgG quando comparada com a aplicação intravenosa mensal de mesma dose⁷⁷⁻⁷⁹. A possibilidade de aplicação domiciliar sem necessidade de acesso venoso promove autonomia do paciente e permite a autoadministração com melhora da qualidade de vida⁸⁰.

A infusão pela via subcutânea é de fácil aprendizado tanto para adultos quanto crianças, além de ser segura e com raros efeitos adversos sistêmicos^{77,81}. A maioria dos efeitos colaterais restringe-se a edema local e vermelhidão que, na maioria dos pacientes, desaparecem em menos de 12 horas e a massagem local ou compressa morna podem acelerar esse processo. Poucos pacientes requerem pré-medicação. Não há relatos de lesão tecidual de longa duração, fibrose ou lipodistrofia no local da aplicação⁸².

Os preparados para uso subcutâneo geralmente apresentam concentração de 10%, 12% ou 16%⁸². A velocidade de infusão recomendada é de 10 mL/hora, podendo ser aumentada de forma lenta (1 a 3 mL/h) até 22 mL/hora, se o paciente não apresentar reação adversa, sendo necessário o uso de bomba de infusão⁷⁸. A imunoglobulina a ser infundida é colocada em seringa de 10 ou 20 mL e por meio de uma agulha tipo "butterfly" de 1,9 cm dobrada num ângulo de 90º faz-se a inserção na pele na parede lateral ou anterior do abdome para evitar a injeção intradérmica⁸². As aplicações são semanais, de forma que se o paciente recebe 400 mg/kg/28 dias de IgIV, passa a receber 100 mg/kg/semana pela via subcutânea. É recomendado não aplicar mais que 20 ml em cada sítio, devendo-se mudar o local da aplicação caso o paciente receba volumes maiores⁷⁵.

O custo da aplicação da IgSC é inferior ao da IgIV aplicada em ambiente hospitalar, gerando economia considerável ao sistema de saúde^{83,84}.

Diversos estudos já demonstraram que a aplicação regular de IgSC é tão eficaz quanto a de IgIV na prevenção de infecções em crianças e adultos com IDP⁸⁵. A escolha da via de administração pode e deve levar em consideração as preferências do paciente e/ou seus responsáveis⁸⁶.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

- Segura;
- Melhora a qualidade de vida;
- Níveis séricos mais estáveis de IgG;
- Menor custo quando comparado com a endovenosa.

Conclusões

O benefício para o paciente com IDP que necessita de reposição de imunoglobulina é indubitável. Nesse contexto

é muito importante conhecer o perfil de eventos adversos e considerar a qualidade do produto, o estado de saúde e fatores de risco para o paciente. Na aplicação da medicação devem ser seguidas rigorosamente as recomendações do fabricante. O intervalo da aplicação deve ser reavaliado para cada paciente, após a terceira infusão. Eventos adversos menores são comuns com a infusão IgIV. A pré-medicação do paciente antes da infusão IgIV pode prevenir as reações indesejáveis. Eventos adversos potencialmente fatais associadas à IgIV são raros e podem ser prevenidos pela supervisão médica cuidadosa com intervenção precoce e interrupção da infusão e administração de terapêutica específica.

Referências

1. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
2. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27(1):101-8.
3. Stokes J, Maris EP, Gellis SS. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. *J Clin Invest* 1944;23:531-40.
4. Stokes J, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA* 1945;127:144-5.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9:722-7.
6. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28:737-64.
7. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):833-49.
8. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl 4):S525-53.
9. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:145-56.
10. Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saueverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
11. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146:335-9.
12. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boulet A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
13. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
14. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.

15. García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(5):184-92.
16. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373-84.
17. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(suppl):S1-63.
18. Bjorkander J, Hammarstrom L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1987;7:8-15.
19. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:590-5.
20. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
21. Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):793-800.
22. Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):9.
23. Buckley RH. B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: a review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):790-7.
24. Neven B, Cavazanna-Calvo M, Fischer A. Late immunologic and clinical outcomes for children with SCID. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(Suppl 1):76-8.
25. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
26. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol* 2003;109:272-7.
27. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child* 1996;75:436-9.
28. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. *J Pediatr* 2004;144(4):505-11.
29. Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C et al. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(2):132-6.
30. Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol* 2009;16(1):20-6.
31. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:911-3.
32. Fasth A. European Society for Immune Deficiency. Budapest, Hungary, October 2006.
33. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients With Primary Immune Deficiency: An Evidence-Based Practice Guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-S50.
34. Grimbacher B, Schäffer AA, Peter HH. The genetics of hypogammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(5):349-58.
35. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
36. Nelson RP Jr, Ballow M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl):S720-43.
37. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-7.
38. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1325-3.
39. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
40. Gelfand EW, Reid B, Roifman CM. Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high- versus low-dose therapy. *Monogr Allergy* 1988;23:177-86.
41. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blinded, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
42. Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Heather H. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-S50.
43. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1354-60.
44. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116(1):7-15.
45. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:413-37.
46. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005;25(11 Pt 2):78S-84S.
47. Brennan VM, Salomé-Bent I, Chapel HM. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-251.
48. Brennan VM, Cochrane S, Fletcher C, Hendy D, Powell P. Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol* 1995;15:116-9.
49. Berger M, Pinciari PJ, Flebogamma 5% Investigators. Safety, efficacy and pharmacokinetics of Flebogamma 5% for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004;24:389-96.
50. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003;17:241-54.
51. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):35-40.
52. <http://www.fda.gov/cber/itr/IgIV101603.htm>. Acessado em Abril de 2010.
53. Yin F, Nesbitt JA, Tobian AA, Holt PA, Mikdashi J. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin administration. *Am J Hematol* 2008;83(10):825.
54. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592-9.
55. Roifman CM. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency. Preface. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):xv-xvi.
56. Kokron CM, Barros MT. Imunodeficiências Primárias. In: Martins MA; Carrilho FJ; Avancini V, Alves F; Castilho EA; Cerri GG; Wen CL. (org.). *Clínica Médica*, 1ª ed, Editora Manole, 2009, v. 7, p. 145-164.
57. Immune Deficiency Foundation patient survey. Disponível em: <http://www.primaryimmune.org/pid/survey.htm>

58. Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 2010;135:255-63.
59. Jolles S, Kaveri SV, Orange J. Intravenous immunoglobulins. Current understanding and future directions. *Clin Exp Immunol* 2009;158:S68-70.
60. <http://www.ipopi.org>
61. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:518-21.
62. FDA Drug Safety Warning September 24, 1999 IVIG & Acute Renal Failure. Complete prescribing information for all current FDA approved IGIV products).
63. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm* 2007;13:278-83.
64. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization *Int Immunopharmacol* 2006;6:523-7.
65. Wiles CM, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes RA, Martin TD, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;72:440-8.
66. Marodi L. Regulation of anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin via inhibitory Fc gamma receptors. *Ped Res* 2001;50(5):551.
67. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.
68. Shah S. Practical considerations for the use of IGIV therapy: introduction. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(16 Suppl 3):S3-4.
69. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59(12 Suppl 6):S28-S32.
70. Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A, Stryker MH. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl)phosphate detergent combinations. *Transfusion* 1985;25:516-22.
71. Wang J, Cunningham-Rundles C: Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005;25:57-62.
72. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al: Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:254-63.
73. Sorensen RU, Kallick MD, Berger M: Home treatment of antibody-deficiency syndromes with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:810-5.
74. Ashida ER, Saxon A: Home intravenous immunoglobulin therapy by self-administration. *J Clin Immunol* 1986;6:306-9.
75. Chapel H, Brennan V: Self-infusion with immunoglobulin at home. *J Clin Pathol* 1991;44:358-9.
76. Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, Gallagher KT, Groncy PM, Kobayashi RH, et al. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 848-9.
77. Radinsky S, Bonagura V. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:630-3.
78. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26(2):177-85.
79. Gardulf A, Björvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, et al. Lifelong treatment for primary antibody deficiencies: the patients' experience of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995;21(5):917-27.
80. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):936-42.
81. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
82. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004;112(1):1-7.
83. Høgy B, Keinecke H-O, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German Statutory Health Insurance. *Eur J Health Econom* 2005;50:24-9.
84. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs. *Lancet* 1995;345:365-9.
85. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Björkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20(2):94-100.
86. Nahirniak S, Hume HA. Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. *Transfus Med Rev* 2010; 24(Suppl 1):S1-6.

Programa de Educação Médica Continuada

Atualizações em Alergia e Imunologia

**As questões abaixo deverão ser respondidas
após a leitura do texto “Angioedema hereditário”.
Para cada questão há apenas uma alternativa correta.**

1) Qual o modo de herança descrita para o angioedema hereditário?

- a) Ligado ao X
- b) Autossômica dominante
- c) Autossômica recessiva
- d) Multifatorial

2) Com relação aos sintomas no angioedema hereditário, escolha a correta:

- a) Surgem na idade adulta em sua maioria
- b) Não se relacionam com o ciclo menstrual
- c) As dores abdominais podem resultar em laparotomia
- d) Recomenda-se uso de anticoncepcionais orais, pois as mulheres com angioedema hereditário pioram na gestação, gerando a risco de morte



3) Com relação ao papel fisiológico do inibidor da C1 esterase no sistema complemento, escolha a alternativa correta:

- a) Controla a ativação da via clássica e da via alternativa sem ação na via das lectinas
- b) Liga-se de modo reversível com o componente C3b
- c) Ativa C1s e C1r
- d) Ativa a lectina ligadora de manose associada à protease 2 (MASP2)

4) Qual dos componentes do sistema de coagulação NÃO sofre influência do inibidor da C1 esterase:

- a) Protrombina
- b) Fator XII
- c) Calicreína
- d) Plasmina

5) Qual o principal mediador associado com a piora dos sintomas de angioedema nos indivíduos que utilizam inibidores da enzima de conversão da angiotensina:

- a) Histamina
- b) Peptídeo vasoativo intestinal
- c) Calicreína
- d) Bradicininina

- 6) Qual dos sintomas ou sinais a seguir, NÃO caracteriza ou acompanha o edema presente nos pacientes com angioedema hereditário:**
- a) Edema não pruriginoso
 - b) Presença de placas urticariformes
 - c) Eritema marginatum
 - d) Parestesias cutâneas
- 7) Qual o exame diagnóstico que detecta a quase totalidade dos casos de angioedema hereditário e qual é o exame que auxiliaria no diagnóstico diferencial com a forma de angioedema adquirido?**
- a) C4; C1q
 - b) C4; C3
 - c) C3; Fator XII
 - d) Inibidor da C1 esterase; C4
- 8) Que tipos de medicamentos encontram-se associados com a presença de angioedema hereditário do tipo III?**
- a) Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
 - b) Antagonistas de angiotensina
 - c) Estrógenos
 - d) Beta-bloqueadores
- 9) Qual dos seguintes medicamentos pode ser utilizado para o tratamento profilático das crises de angioedema hereditário?**
- a) Plasma fresco congelado
 - b) Icatibanto
 - c) Inibidores da enzima conversora de angiotensina
 - d) Danazol
- 10) Qual medicamento NÃO é usado na crise de angioedema hereditário?**
- a) Plasma fresco
 - b) Danazol
 - c) Adrenalina
 - d) Inibidor de C1 esterase derivado do plasma

Respostas corretas do teste sobre Educação Médica Continuada relativas ao artigo sobre “Corticosteroides intranasais” publicado na revista da ASBAI volume 33, nº 2, 2010, páginas 51 a 57:

1) d; 2) d; 3) c; 4) a; 5) b; 6) d; 7) d; 8) c.