

PALAVRA DA PRESIDENTE

Atualização da Matriz de Competências da Residência Médica em Alergia e Imunologia

Nas últimas décadas ocorreram grandes progressos científicos na compreensão da etiopatogenia, diagnóstico e terapia de doenças alérgicas e imunológicas. Foram identificados novos alérgenos e alvos terapêuticos e também descritas novas desordens alérgicas e imunodeficiências primárias. Os avanços na tecnologia biomédica possibilitaram o desenvolvimento e aplicação na prática clínica de métodos de biologia molecular na identificação de componentes alergênicos e da utilização de imunobiológicos no tratamento de alergias e imunodeficiências. Todos estes avanços colocaram a nossa especialidade na era da medicina de precisão. Além disso, ocorreu um aprimoramento dos extratos alergênicos (purificação e padronização), evolução da imunoterapia alérgeno-específica, desenvolvimento de métodos para o diagnóstico precoce de imunodeficiências primárias (TREC e KREC) e a disponibilização da imunoglobulina subcutânea. Por outro lado, procedimentos diagnósticos e terapêuticos antigos, cuja prática era centrada em instituições de pesquisa, tiveram o seu emprego ampliado; como, por exemplo, os testes de provocação e dessensibilização com medicamentos.

Assim sendo, tornou-se necessário atualizar a Matriz de Competências da Residência Médica em Alergia e Imunologia, cuja última versão data de 2006 (Resolução CNRM Nº. 02/2006). A Diretoria da ASBAI e a Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços elaboraram proposta de atualização da Matriz de Competências da Residência Médica em Alergia e Imunologia, que foi encaminhada à Comissão Nacional de Residência Médica (MEC), apresentada e debatida em Sessão Plenária em 22 de março do corrente e aprovada por unanimidade na íntegra. Esta nova matriz está disponibilizada no site da ASBAI (<http://www.asbai.org.br/>).

Na revisão e atualização da Matriz de Competências, foram incorporados novos conhecimentos científicos ao conteúdo programático e também revisto o conjunto de atitudes e habilidades fundamentais ao perfil de médico especialista em Alergia e Imunologia para o exercício profissional no contexto da Medicina atual. O médico alergista e imunologista deve adquirir ao longo da Residência Médica competências que o capacitem a atuar em diferentes níveis de complexidade, utilizando adequadamente ferramentas clínicas e exames complementares para o diagnóstico das diversas doenças alérgicas e imunológicas em pacientes de todas as faixas etárias, em uma abordagem de concepção integral e centrada no indivíduo, estabelecendo relação respeitosa e produtiva com os pacientes, familiares e demais profissionais da área da saúde e mantendo-se comprometido com sua educação continuada.

O alergista e imunologista é um especialista diferenciado, que embora seja especializado em uma área específica do saber médico, a prática clínica o coloca próximo de clínicos, pediatras e geriatras, uma vez que presta assistência a pacientes de todas as faixas etárias e exige o domínio da abordagem integral do paciente, pois as doenças alérgicas e imunológicas apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas acometendo diversos órgãos e aparelhos e, frequentemente, os pacientes apresentam duas ou mais condições alérgicas concomitantes. Esta diversidade de manifestações clínicas implica em várias interfaces da Alergia e Imunologia e,

consequentemente, na atuação interdisciplinar com outras especialidades médicas, destacando-se a Pneumologia, Dermatologia, Otorrinolaringologia, Reumatologia, Gastroenterologia, Infectologia e Hematologia. Além disso, o especialista em Alergia e Imunologia é um profissional que pode atuar em todos os níveis de atenção médica, desde ações de prevenção e promoção à saúde até a assistência médica de alta complexidade.

Consideramos que foi dado um passo importante no aprimoramento da formação do alergista e imunologista. Contudo, sabemos que grande parte da capacitação de médicos para o exercício da especialidade não ocorre no *locus* da Residência Médica, devido ao número restrito de programas em funcionamento, mas sim em Cursos de Pós-Graduação *Lato Sensu*. Precisamos, com a maior brevidade possível, rever e estabelecer os requisitos mínimos, carga horária e matriz de competências para os Cursos de Especialização em Alergia e Imunologia, bem como a infraestrutura dos Serviços onde estão sendo realizados estes cursos. Com a finalidade de atender a esta demanda, programamos uma “Oficina de Ensino” a ser realizada no XLV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, em Recife, no dia 21 de outubro. Convidamos a todos Coordenadores de Programas de Residência Médica e de Especialização em Alergia e Imunologia a participar desta oficina, a fim de discutirmos a implantação da nova Matriz de Competências em Alergia e Imunologia na Residência Médica e os requisitos para o credenciamento pela ASBAI dos Cursos de Especialização *Lato Sensu* em Alergia e Imunologia.

Finalmente, gostaríamos de agradecer a colaboração da Dra. Rosana Leite de Melo – Secretária da Comissão Nacional de Residência Médica, que foi fundamental em todo o processo de atualização e aprovação da nova Matriz de Competências em Alergia e Imunologia, bem como a presença em Sessão Plenária no MEC das Dra. Adriana Aragão Craveiro Leite – Presidente da Regional – DF, Dra. Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci – Membro da Comissão de Políticas de Saúde – ASBAI, Dra. Vanessa Gonzaga Tavares Guimarães e Dra. Flávia Alice Timburibá Guimarães (médicas alergistas e imunologistas - DF).



DESTAQUE EM PESQUISA NO BRASIL

Atopy Is Associated with Age at Asthma Onset in Elderly Patients

Agondi RC, Andrade MC, Takejima P, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 865-71.

Introdução: Asma na população idosa (indivíduos acima de 60 anos de idade) é frequentemente subdiagnosticada, bem como a atopia. A atopia, embora mais prevalente nos pacientes mais jovens, pode ser uma das principais causas de asma nos idosos. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a doença cardiovascular são diagnósticos diferenciais comuns, especialmente nos idosos fumantes ou ex-fumantes.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de atopia e de comorbidades nos idosos com asma.

Métodos: Este foi um estudo observacional e retrospectivo envolvendo asmáticos idosos acompanhados no Serviço Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP. Os pacientes foram avaliados quanto à gravidade da asma, a frequência de atopia e a frequência de comorbidades associadas à asma. Os idosos asmáticos foram classificados conforme a idade de início da asma e os grupos comparados entre si para atopia, parâmetros espirométricos e comorbidades.

Resultados: Este estudo incluiu 243 idosos asmáticos, sendo 82,3% do sexo feminino. A média de idade do grupo era de 70,5 anos (DP 6,9 anos), média de idade de início da asma de 28,9 anos (DP 19,1 anos), sendo que 63,3% apresentavam início da asma antes dos 40 anos de idade, e média de tempo de asma de 41,6 anos (DP 18,9 anos). Destes, 180 pacientes (74,1%) apresentavam doença grave e 199 pacientes (81,9%) apresentavam volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 80% do valor predito. As comorbidades, doença de refluxo gastroesofágico, obesidade e síndrome de sobreposição da asma-DPOC foram observadas, respectivamente, em 64%, 37% e 13% dos pacientes. A atopia foi observada em 63% dos pacientes, sendo mais prevalente naqueles com doença de início mais precoce, e sua frequência diminuiu gradativamente conforme o aumento da idade de início da asma ($p < 0,05$). A atopia foi observada em 37,9% dos idosos asmáticos cujo surgimento da asma ocorreu após os 55 anos de idade. A IgE sérica total foi maior para os pacientes alérgicos ($p < 0,001$) e os valores de VEF1 foram menores para os pacientes com asma de longa duração ($p = 0,03$). A doença respiratória exacerbada pela aspirina foi mais frequente nos pacientes com asma não alérgica ($p = 0,04$).

Conclusões: A maioria dos idosos asmáticos acompanhados em nosso centro terciário era atópico. Estes atópicos também eram os pacientes que apresentavam os maiores valores de IgE sérica total. A atopia foi inversamente correlacionada com a idade de início da asma. O diagnóstico de asma alérgica na população idosa é essencial para que possamos oferecer, a estes pacientes, um tratamento mais adequado, melhorando sua qualidade de vida e diminuindo a morbidade e a mortalidade pela asma.

ARTIGOS COMENTADOS

1- Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting.
Zuraw BL. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):884-885.

Comentado pelo Prof.Dr.Eli Mansur

Resumo e considerações: A patogenia do Angioedema hereditário (AEH), elucidada nas décadas de 1980 e 1990, resulta de mutações no *SERPING1* levando a diminuição na quantidade do inibidor de C1 (C1INH), AEH tipo I; ou na sua função, AEH tipo II. Na ausência de C1INH funcional, o sistema de contato plasmático é regulado de forma insuficiente com a consequente geração de bradicinina, um peptídeo vasoativo que causa aumento na permeabilidade vascular ao se ligar ao seu receptor B2. Desde o início deste século vem sendo desenvolvidas drogas tendo como alvo o sistema de contato plasmático ou o receptor B2 revolucionando o tratamento do AEH.

Posteriormente o AEH com C1INH normal foi descrito cuja fisiopatologia era desconhecida. Mais recentemente mutação no F12 (gene do FXII) foi descoberta em algumas famílias com AEH com C1INH normal e passou a ser denominado AEH-FXII e AEH-U (unknown - desconhecido) naqueles sem mutação no *F12*. Esta mutação do *F12* aumenta a suscetibilidade do FXII à ativação pela plasmina, explicando a eficácia dos antifibrinolíticos no tratamento do HAE com C1INH, incluindo o AEH-FXII.

Em 2018 é descrita, numa família Italiana com AEH-U, uma nova mutação no gene da angiopoietina 1 (*ANGPT1*). Esta nova forma foi denominada AEH-ANGPT1. Esta descoberta confirma que o AEH com C1INH normal engloba um grupo diverso de doenças individuais e amplia o conceito da fisiopatologia do AEH focado exclusivamente no sistema de contato para incluir a própria vasculatura. Uma outra família de origem não Italiana foi com AEH-ANGPT1 foi identificada no Brasil (A. Grumach, comunicação pessoal). Na ausência de biomarcadores diagnósticos do HAE com C1INH normal, a análise mutacional do *F12* se tornou rotineira em vários centros e a análise mutacional do *ANGPT1* deve se tornar parte do fluxograma diagnóstico de pacientes suspeitos de ter AEH com C1INH normal.

A mutação no *ANGPT1* leva à diminuição dos níveis plasmáticos de ANGPT1 e diminui a capacidade da ANGPT1 de formar multímeros reduzindo a capacidade da proteína mutante em se ligar ao seu receptor, *tunica interna endothelial cell kinase 2* (Tie2). A sinalização via ANGPT1-Tie2 estabiliza a vasculatura e diminui a permeabilidade vascular.

Ainda em 2018, um outro grupo descreveu uma outra forma de AEH com C1INH normal com mutação no gene da plasmina (AEH-PLG) e fisiopatologia ainda é a ser melhor esclarecida, mas podendo envolver uma maior ativação da plasmina. Apesar destas novas descobertas um grande grupo de pacientes ainda serão classificados como tendo AEH-U e outras mutações deverão ser descobertas no futuro.

Em resumo e até o momento, o AEH pode ser dividido em AEH devido à deficiência do C1INH (tipo I e II) e tendo como mediador a bradicinina; e AEH com C1INH normal e este pode ser dividido em quatro tipos. O AEH-FXII com mutação no *F12* e a bradicinina como mediador; AEH-ANGPT1 com defeito na habilidade de limitar a permeabilidade vascular. Os mediadores são desconhecidos e possivelmente vários. O AEH-PLG e AEH-U de causas e mediadores ainda desconhecidos.

2-TH1 signatures are present in the lower airways of children with severe asthma, regardless of allergic status.

Julia A. Wisniewski, et al. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:2048-60.

Comentado pela Profa.Dra.Marilyn Urrutia

Antecedentes:A patogênese da asma grave na infância permanece pouco conhecida.

Objetivo:Se procurou interpretar a situação imunológica nas vias aéreas de crianças com asma grave.

Métodos:Análise de varios tipos de células e mediadores através de citometria de fluxo e amostras de lavado broncoalveolar (BAL) (n = 68) de 52 crianças altamente alérgicas e não alérgicas (0,5-17 anos) com tratamento para asma severo refratária.

Pontos chaves do Estudo:

- As células Th1 dominam as vias aéreas inferiores de crianças com asma severa, independentemente do estado alérgico.
- A associação entre níveis aumentados de IL-5, IL-33 e IL-28A / IFN-12 nas vias aéreas e IgE específica a alérgenos inalantes, mas não a alimentos, implica alérgenos-chave na promoção de perfis atípicos de citocinas.
- As células Th1 podem fornecer um alvo terapêutico para a asma grave em crianças.

Conclusão: As vias aéreas inferiores de crianças com asma grave exibem uma marca Th1 dominante e perfis atípicos de citocinas que se ligam ao estado alérgico. Os achados se desviam dos paradigmas estabelecidos e garantem uma avaliação adicional da patogenicidade das células Th1 em pacientes com asma grave.

Importância do estudo:A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas caracterizada pela limitação intermitente do fluxo aéreo, que começa na infância. Infelizmente, um grupo de crianças apresenta sintomas graves e exacerbações recorrentes, apesar do tratamento.

Essa asma refratária exige um grande impacto econômico e de saúde para a sociedade e apresenta um importante dilema clínico. A compreensão das características das células T nas vias aéreas inferiores de crianças com asma refratária ao tratamento poderia preencher lacunas no entendimento da asma grave e fornecer novas oportunidades de intervenção.

3- Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry.

Chiang SCC et al. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;142(1):333-335.

Comentado pelo Prof.Dr.Gesmar Rodrigues Silva Segundo

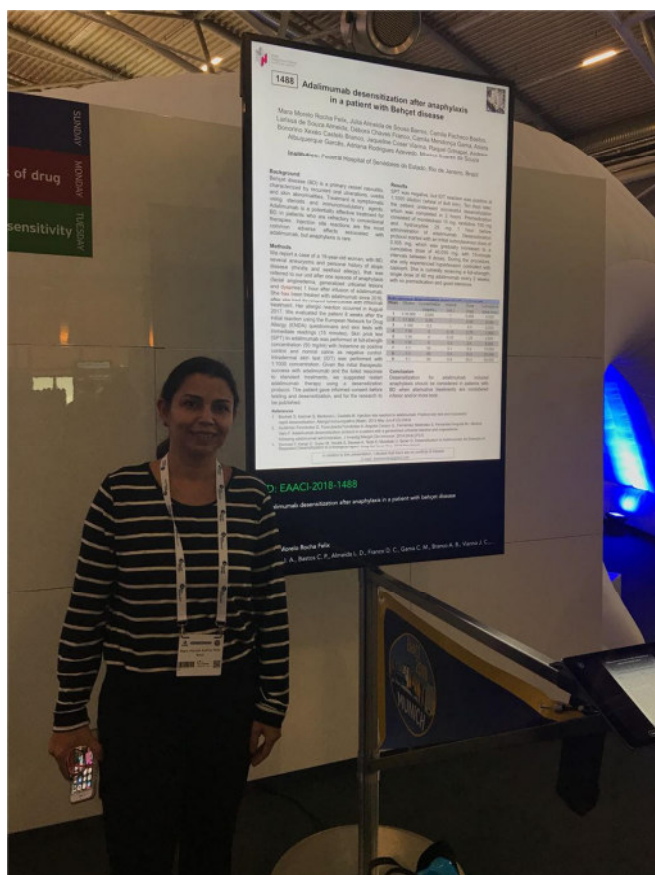
Resumo: A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma doença rara ligada ao cromossomo X, cujo diagnóstico é suspeitado com base em parâmetros incluindo trombocitopenia, eczema, recorrentes infecções e autoimunidade. A proteína WAS (WASP) é exclusivamente expressa em linhagens hematopoiéticas e, o diagnóstico e a precisão da medição WASP por citometria de fluxo ainda não foram determinados valores de corte de diagnóstico ideais. O objetivo do estudo foi calcular a precisão do

diagnóstico de um ensaio rápido ensaio baseado em citometria de fluxo de sangue total no diagnóstico de WAS. Foram recrutados 107 pacientes entre 1 mês e 32 anos (mediana: 1 ano) sendo 58 indivíduos com sequenciamento normal e 49 com mutações consideradas patogênicas no gene WAS. Os níveis de expressão de WASP foram determinados em linfócitos e uma variação da expressão da proteína WASP foi observada, de normal em controles saudáveis para aqueles com expressão reduzida ou fraca de WASP. Todas as 58 pessoas com sequência WAS normal exibiram WASP expressão em níveis comparáveis àqueles em controles saudáveis enquanto 41 de 49 pacientes com mutação apresentaram taxas de coloração reduzidas ($P < 0,0001$). Ao separar por tipo de mutação, todos os pacientes com grandes deleções apresentaram uma pobre expressão de WASP. Oito pacientes das outras categorias de mutações apresentaram coloração normal de WASP. A partir da curva ROC, quando todos os pacientes foram considerados, obtivemos uma sensibilidade e especificidade de 82,6% e 100%, respectivamente. A remoção de 3 variantes de significado incerto para WAS aumentou a sensibilidade e especificidade para 89,1% e 100%, respectivamente. Todos os pacientes com expressão reduzida de WASP apresentaram portanto, o diagnóstico genético confirmado de WAS, enquanto os pacientes suspeitos de WAS que expressam WASP de forma normal não devem ser excluídos do sequenciamento WAS porque 8 dos 49 pacientes (16,3%) com variantes da WAS expressaram WASP normal. O nível normal de WASP é, portanto, insuficiente para excluir WAS. Isso acontece porque certas mutações prejudiciais não influenciam pelo epítipo do anticorpo monoclonal, levando a uma coloração de anticorpo apenas ligeiramente reduzida. Mutações que desestabilizam a proteína podem levar à degradação e má detecção, mutações estabilizadoras podem prejudicar a função da proteína e exibir níveis normais de coloração WASP. A quantificação de WASP também é útil para monitoramento do quimerismo de linhagem de células do doador específico após transplante de células hematopoiéticas alogênicas. A eficácia de um protocolo de coloração do sangue total baseado em citometria de fluxo como uma ferramenta para diagnosticar pacientes com WAS com sensibilidade de até 89% e 100% especificidade. No entanto, o diagnóstico WAS não pode ser excluído em casos clinicamente suspeitos quando o WASP está presente. Inclusão de marcadores clínicos e outros possíveis testes funcionais em um algoritmo combinado poderia melhorar a precisão geral para diagnosticar WAS.

Comentários: O diagnóstico de WAS é baseado em critérios clínicos e a confirmação genética é realizada por meio do sequenciamento do gene WAS. Apesar dos recentes avanços no estudo genético e na redução dos preços por par de base associadas aos estudos de *Next Generation Sequencing*, o acesso e custo elevado dos testes genéticos no contexto clínico ainda os tornam restritos aos pacientes, uma vez que não fazem parte do rol de exames cobertos pelo SUS ou a ANSS. O desenvolvimento de técnicas alternativas de menor custo são promissoras no sentido de se chegar a um diagnóstico definitivo de patologias sabidamente raras e de alto impacto para o paciente, família e serviços de saúde. O presente estudo avaliou uma técnica para a avaliação da expressão da proteína de WAS (WASP), que é resultado final da expressão gênica. O estudo mostrou que todos os pacientes saudáveis apresentaram nível de coloração normal da WASP, fazendo que nos pacientes com diagnóstico definitivo de WAS o teste mostrasse uma sensibilidade de 89% e especificidade de 100%. Ou seja, em casos suspeitos com alteração da citometria de fluxo para WASP, o diagnóstico definitivo de WAS dispensaria o sequenciamento genético. Entretanto, nos casos suspeitos de WAS com citometria dentro da normalidade, observado em 11% dos casos estudados, o estudo genético deve ser realizado para o diagnóstico definitivo.

ESPAÇO DO ESPECIALISTA

O Congresso anual da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ocorreu na cidade de Munique, Alemanha, no período de 26 a 30/05/2018. Trata-se de um dos maiores congressos mundiais na área de Alergia, Asma e Imunologia Clínica. O programa científico procurou abranger tópicos especialmente relacionados à prevenção e intervenções na imunomodulação, procurando alcançar soluções inovadoras e melhores desfechos para o paciente. Neste congresso, as melhores apresentações em cada sessão de poster são premiadas e, neste ano, o trabalho intitulado “*Adalimumab desensitization after anaphylaxis in a patient with Behçet disease*”, de autoria de Mara Morelo Rocha Felix, Júlia Almeida de Sousa Barros, Camila Pacheco Bastos, Larissa de Souza Almeida, Débora Chaves Franco, Camila Mendonça Gama, Anieli Bonorino Xexéo Castelo Branco, Jaqueline Coser Vianna, Raquel Grinapel, Andreia Albuquerque Garcês, Adriana Rodrigues Azevedo, Monica Soares de Souza, do Hospital Federal dos Servidores do Estado-RJ, foi premiado na sua sessão.





Latin American Society for Immunodeficiencies
Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias

Venha ser membro do LASID!
WWW.LASID.ORG

- ❖ Desconto na inscrição dos Congressos do LASID.
- ❖ Possibilidade de concorrer a bolsas de estudo do LASID.
- ❖ Possibilidade de concorrer a bolsas para Congressos Internacionais.
- ❖ Elegibilidade para concorrer ao curso de verão do LASID.
- ❖ Possibilidade de ser eleito membro do Conselho de Diretores do LASID.
- ❖ Desconto na anuidade nas Sociedades CIS e ESID.
- ❖ Acesso *on line* ao *Journal of Clinical Immunology*.
- ❖ Acesso *on line* a materiais e conteúdos educacionais.
- ❖ Acesso ao registro do LASID e trabalhos em colaboração com membros da Sociedade.
- ❖ Boletim de notícias de LASID.