



BOLETIM ASBAI

Número 30 | Junho 2019



PALAVRA DO DIRETOR

A ASBAI no cenário internacional em 2019

Este ano tem sido uma verdadeira colheita de frutos do que foi plantado pelas diretorias que se sucederam na entidade e que procuraram absorver a globalização. A internacionalização da ASBAI é fato!

O Congresso Latinoamericano de Alergia e Imunologia Clínica realizado em Assunção, Paraguai, teve vários conferencistas brasileiros e ocorreu em clima de amizade e estreitamento de relações com colegas de países das Américas, mas também da Academia Europeia de Aler-

gia (EAACI). A posição de destaque neste evento foi a posse do Presidente para o biênio 2019-2021, Dr. João Negreiros Tebyriçá, e do Dr. Luis Felipe Ensina, como seu Diretor Científico.

O acordo marcado entre a ASBAI e a Associação Argentina de Alergia e Imunologia Clínica, para promoção de educação médica, intercâmbio profissional, modelos de qualificação e certificação, tem proporcionado a interação entre as duas maiores sociedades da especialidade na América do Sul.



Brasileiros em Lisboa, no EAACI 2019

Em Lisboa, na reunião do Conselho Internacional de Sociedades da EAACI, a ASBAI, como sociedade membro do conselho, indicou a Dra. Norma Rubini para a coordenação.

O Congresso da EAACI realizado este ano em Lisboa com cerca de 8.500 inscritos, reuniu bom número de alergistas brasileiros que foram atualizar seus conhecimentos e levar a experiência em trabalhos apresentados nas diferentes sessões científicas. O tema central do congresso, “*Mapping the new world of allergy (towards precision medicine in allergy and asthma)*”, mostra a complexidade da alergia e imunologia clínica atual, em que o mapeamento da estrutura de alérgenos, endótipos, biológicos, genômica e demais ômicas, devem direcionar a medicina de precisão ao tratamento personalizado das doenças imunoalérgicas.

Simpósio da AstraZeneca dirigido aos participantes brasileiros no evento, foi um fato pioneiro em eventos internacionais e por intercessão da atual diretoria da ASBAI.

O Simpósio da SLAAI em Lisboa teve a participação de conferencistas do Brasil.

Por iniciativa da Sociedade Portuguesa de Alergia e Imunologia Clínica (SPAIC) e da Sociedade Luso-Brasileira, nossos colegas portugueses realizaram o XVIII Congresso Luso-Brasileiro. Esta promoção do *Luso-Brazilian Day* ocorreu no dia 1º de junho, e pela primeira vez em evento da EAACI. Foi divulgado amplamente e recebeu alergistas de ambas as nacionalidades, mas predominantemente membros



Posse da Diretoria da SLAAI 2019-2021

da ASBAI. As atividades em língua portuguesa foram divididas em duas sessões e incluíram temas livres de autores brasileiros e de portugueses selecionados por uma comissão julgadora mista de ambos os países. A primeira parte sobre alergia alimentar abordou aspectos do diagnóstico molecular, indução de tolerância oral e as doenças gastrointestinais eosinofílicas. Os temas livres selecionados foram sobre avaliação nutricional de pacientes submetidos à imunoterapia oral (Instituto da Criança - USP) e introdução de alimentos com leite processado na indução de tolerância em crianças com APLV (Portugal). A segunda parte teve como objetivo descrever as características fenotípicas da asma no ciclo da vida, desde a infância até a velhice, e as possíveis implicações

terapêuticas. Os temas livres selecionados nesta sessão foram sobre a técnica de oscilação forçada, medida da resistência e da reactância na asma grave (PUC-Porto Alegre) e o Português, com a verificação de fenótipos de asma na população geral norte-americana. Parabéns aos participantes das sessões e pelo nível científico dos trabalhos apresentados, bem representando nossa especialidade e o Brasil.

Esperamos que estas experiências fortaleçam a ASBAI, e que estes frutos sejam duradouros para as próximas gerações de especialistas.



Prof. Dr. Nelson Augusto Rosario Filho

Presidente da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica
Diretor de Relações Internacionais da ASBAI

ARTIGOS COMENTADOS

1 **Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors - a nationwide registry-based cohort study**

Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, von Buchwald C, Homøe P, Hallas J.
J Intern Med. 2019 May;285(5):553-61.

Comentado por: Prof. Dr. Eli Mansur

Resumo: Há muito tem sido sugerido que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina II (AT2s) têm algum grau de reatividade cruzada em causar angioedema. Por isso, uma certa precaução é aconselhada ao optar por AT2

em pacientes com angioedema relacionado à iECA. O presente estudo teve como objetivos esclarecer se os AT2s podem ser usados seguramente em pacientes com história de angioedema durante o tratamento com iECA, e estimar a incidência de angioedema em pacientes subsequentemente tratados com outras drogas anti-hipertensivas (bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio, tiazídicos e análogos) ou sem anti-hipertensivos. Para isso, foi desenvolvido este estudo coorte retrospectivo em âmbito nacional baseado em registro da população da Dinamarca durante o período de 1994 a 2016, usando os registros de saúde da Dinamarca. Escores ajustados de propensão e modelos convencionais de regressão de risco proporcional foram emprega-

dos. Como resultados obtidos, um total de 1.106.024 usuários de iECA identificados. 5.507 (0,5%) destes pacientes tiveram angioedema durante o tratamento com iECA e foram incluídos no estudo. O risco mais alto de recorrência do angioedema foi associado com a manutenção do uso do iECA numa razão ajustada de risco de 1,45 (95% CI, 1,19 a 1,78). Uma associação inversa foi encontrada entre AT2s e angioedema (razão ajustada de risco de 0,39; 95% CI, 0,30 a 0,51) comparados com outros anti-hipertensivos (razão ajustada de risco de 0,77 a 0,97). A conclusão é que comparados a outros anti-hipertensivos, os AT2s não aumentam a incidência de angioedema em pacientes com angioedema prévio relacionado aos iECA.

Comentários: O manejo de pacientes com angioedema induzido por iECA é com a troca desta medicação por outro anti-hipertensivo com menor prevalência de induzir angioedema. As outras classes de anti-hipertensivos têm baixos riscos de associação com angioedema, porém os AT2s são drogas com certas similaridades com os iECA. Em certas situações, os iECA e os AT2s têm as mesmas indicações, e a troca do iECA por um AT2 pode ser a melhor solução. Existem algumas suspeitas de que os AT2s também podem estar associados a maiores riscos de angioedema em pacientes com angioedema por iECA. Porém, algumas publicações mostram a segurança dos AT2s nestes pacientes, e esta publicação vem a reforçar.

Em pacientes com angioedema hereditário, o uso do iECA não é recomendado e a troca deste é uma conduta rotineira. Ha-

vendo indicação, os AT2s podem ser uma opção segura.

2 Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM85

Sly PD, Galbraith S, Islam Z, Holt B, Troy N, Holt PG.

Journal of Allergy and Clinical Immunology (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.032>.

Comentado por:

Profa. Dra. Marilyn Urrutia

Doenças respiratórias graves durante a infância aumentam o risco de asma. O imunomodulador BronchVaxom pode aumentar o tempo para a apresentação do primeiro episódio de doenças respiratórias graves e reduzir a carga cumulativa dessas doenças em bebês “de alto risco”.

OM85 é um extrato liofilizado derivado de uma mistura de patógenos bacterianos respiratórios, com uma longa história de uso seguro em crianças. No entanto, não foi testado anteriormente no contexto específico de prevenção de doenças respiratórias graves em bebês de alto risco.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado em crianças de risco, em virtude de história parental de asma e alergias. Receberam OM85 (3,5 mg) ou placebo idêntico para os primeiros dez dias de abril a agosto; um mês antes e durante os meses das estações virais de inverno em Brisbane, Austrália.

Os bebês de 3-9 meses de idade foram recrutados e tratados nas duas primeiras temporadas de inverno, com seguimento do tratamento por 3 anos.

A variável de desfecho primário foi a frequência de doenças respiratórias graves durante os dois primeiros invernos de vida da criança.

O estudo não atingiu o seu resultado primário, na medida em que a frequência global de doenças respiratórias graves nos primeiros dois invernos em crianças recebendo OM85 e recebendo placebo não diferiram significativamente.

No entanto, o tempo para o primeiro episódio de doença respiratória grave foi significativamente maior para aqueles que receberam OM85 do que aqueles que receberam placebo. Além disso, a frequência cumulativa de doença respiratória grave e o número de dias com sintomas, também foram significativamente menores naqueles que receberam OM85.

Principais conclusões do estudo:

1) OM85 parece ser seguro e pode ser administrado a crianças de até 3 meses de idade.

2) OM85 pode ser usado para prevenção primária de doença respiratória grave no período de alta vulnerabilidade da infância, mas pode não ser eficaz na prevenção de doença respiratória mais leve.

3) O regime de tratamento dando OM85 durante os primeiros 10 dias dos meses do inverno podem não ser adequado para fornecer proteção suficiente em bebês de alto risco de infecções que ocorram quando não estiveram em tratamento.

Comentários: Outros estudos, com maior poder, e empregando regimes de tratamento alternativos, são necessários para determinar se a OM85 pode prevenir a asma em bebês e crianças pequenas de alto risco.

3 **Second Case of HOIP Deficiency Expands Clinical Features and Defines Inflammatory Transcriptome Regulated by LUBAC**

Oda H, Beck DB, Kuehn HS, Moura NS, Hoffmann P, Ibarra M, et al. *Front Immunol.*;18 March 2019
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00479>.

Comentado por:

Profa. Dra. Carolina Prando

HOIP é a subunidade catalítica do complexo de cadeias lineares de ubiquitinação (LUBAC) que é essencial para a sinalização de NF- κ B e, portanto, para a adequada imunidade inata e adaptativa. Até o momento, apenas um paciente com deficiência de HOIP foi relatado com características clínicas que incluem autoinflamação, imunodeficiência, amilopectinose e linfangiectasia sistêmica.

Os autores estudaram uma menina de 8 anos que apresentava imunodeficiência e autoinflamação de início precoce. Aos 7 meses a criança foi diagnosticada com artrite juvenil idiopática poliarticular. Aos

3 anos iniciou episódios febre recorrente e infecções bacterianas, virais e fúngicas graves. Associado ao quadro imunológico, a criança também apresentava leve atraso cognitivo e crises de ausência. Aos 7 anos começou a apresentar dermatite eczematosa, esplenomegalia e baqueteamento digital.

O sequenciamento de próxima geração direcionada de 352 genes relacionados ao sistema imunológico identificou variantes bialélicas no gene RNF31; e os estudos funcionais, incluindo análise de transcriptoma, perfil de citocinas e análise de proteínas nas células primárias dos pacientes, mostraram comprometimento da produção de IL-6 em fibroblastos e maior produção de TNF em células

hematopoiéticas polimorfonucleares.

Desta forma, os autores relataram o segundo caso de deficiência de HOIP com novas mutações heterozigotas em RNF31 e características clínicas e moleculares distintas do primeiro paciente. Estes resultados expandem o espectro clínico da deficiência de HOIP e assinaturas moleculares associadas à deficiência de LU-BAC. E servem como referência para o fenômeno de ampliação de fenótipos, onde mutações em um mesmo gene podem apresentar variabilidade de características clínicas, mostrando a importância de uma investigação genética mais ampla e da pesquisa básica para os erros inatos da imunidade.



DESTAQUE EM PESQUISA NO BRASIL

Learnings from real-life experience of using omalizumab for chronic urticaria in Latin America

Cherrez-Ojeda I, Maurer M, Bernstein JA, Vanegas E, Felix M, Ramon GD, Ensina FL, et al.

World Allergy Organ J 2019 Feb 23;12(2):100011.

doi: 10.1016/j.waojou.2019.100011. eCollection 2019.

Comentado por: Prof. Dr. Luis Felipe Ensina

As diretrizes internacionais para urticária recomendam que os pacientes devam ser avaliados quanto a atividade da doença, gravidade, controle e qualidade de vida antes e durante o acompanhamento. Em relação ao tratamento, as diretrizes consideram como pilar os anti-histamínicos de segunda geração, enquanto que outras

drogas como o omalizumabe são consideradas alternativas de segunda linha. Em relação ao omalizumabe, apesar dos avanços no tratamento da urticária crônica (UC), ainda existem questões abertas relacionadas aos intervalos, doses e medidas objetivas para resposta clínica. Este estudo foi desenhado para retratar o uso de des-

fechos reportados pelo paciente (PROs – UAS7, UCT, CU-QoL) no manejo da UC, assim como a efetividade e padrões de tratamento do omalizumabe na UC, como visto em situações de vida real na América Latina.

Métodos: Estudo retrospectivo e observacional, envolvendo 72 paciente latino-americanos com UC tratados com omalizumabe. PROs e padrões de tratamento, melhora na qualidade de vida e descontinuação, foram analisados.

Resultados: Dos 72 pacientes, 91,7% (n = 66) foram avaliados por PROs, sendo o teste de controle da urticária (UCT) o mais utilizado (79,2%; n = 57). No geral, 80% (n = 44) responderam ao omalizumabe em algum momento do tratamento. Omalizumabe na dose de 300 mg foi associado a resposta precoce quando comparado a doses mais baixas. Independentemente da dosagem, a maioria dos pacientes avaliados pelo questionário de qualidade de vida para urticária (CU-QoL) demonstraram melhora (80,8%; n = 21). Em relação à descontinuação do omalizumabe, 20,8% (n = 15) interromperam o tratamento antes do terceiro mês.

Conclusões: O presente estudo destaca como o uso dos PROs e omalizumabe na América Latina diferem das recomendações das diretrizes e dos ensaios clínicos. Mesmo que todos os pacientes iniciem o tratamento com 300 mg, muitos terminam com doses mais baixas. Independentemente da dose, a maioria dos pacientes responde ao omalizumabe e melhoram a qualidade de vida em algum ponto do tra-

tamento. No entanto, essas características foram observadas precocemente quando do uso da dose de 300 mg. Em relação à descontinuação do tratamento, um quinto dos pacientes interrompeu o omalizumabe antes do terceiro mês.

Comentários: Estudos de vida real são importantes, pois apresentam resultados e dificuldades mais próximos ao que encontramos na prática clínica, em relação aos estudos clínicos. Este é o primeiro estudo com essas características envolvendo pacientes tratados com omalizumabe na América Latina, onde o acesso à medicação ainda é difícil na maior parte dos países. Apesar do número limitado de pacientes observados, o envolvimento de diversos centros nos permite fazer uma análise do panorama geral no continente. É importante observar que neste estudo a resposta ao tratamento foi semelhante a observada em outros estudos de vida real (cerca de 80%), e que ferramentas como o UCT já estão incorporadas na prática clínica da maioria dos especialistas. Além disso, pacientes que utilizaram a dose preconizada em bula (300 mg a cada 4 semanas) responderam mais rapidamente ao tratamento. Por outro lado, é significativo o número de pacientes que interrompem o tratamento antes do tempo previsto. É possível também notar que não existe uma estratégia padronizada para interromper o tratamento, com alguns pacientes aumentando o intervalo e outros diminuindo as doses. É importante que estes registros de pacientes com UC sejam alimentados de forma contínua, o que nos permitirá conhecer mais a melhor forma de tratar a doença.



Ficou encantada, virou uma estrela!

Em 26 de maio de 2019, às 23 horas, a amiga e Profa. Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho nos deixou e foi para uma outra dimensão.

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (1984), fez residência de Pediatria (1986) e Especialização em Alergia e Imunologia (EPM-UNIFESP, 1988). Obteve o título de Mestre em Pediatria (1990) e de Doutora em Ciências (1994) pelo Programa de Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria (EPM-UNIFESP). Em 1996, após concurso público tornou-se Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, lotada na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Desde então concentrou sua linha de atuação na área das imunodeficiências primárias, integrando grupos nacionais e internacionais de pesquisa nessa área. Em 2000 foi admitida como orientadora do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, tendo formado 33 mestres e 21 doutores, além de vários alunos de PIBIC.

Durante sua trajetória acadêmica, publicou 126 trabalhos científicos em periódicos com *peer review*, além de 41 capítulos de livros. Em 2009 assumiu a coordenação do Centro Brasil – UNIFESP da Fundação Jeffrey Modell por seu trabalho na difusão

de conhecimentos sobre Imunodeficiências Primárias entre profissionais de saúde, trabalho que lhe rendeu vários prêmios e reconhecimento internacional. Em 2013 obteve o título de Livre Docência em Alergia e Imunologia Clínica. Proferiu várias conferências em eventos nacionais e internacionais. Além da sua grande dedicação à carreira acadêmica, nunca descuidou da sua atenção aos pacientes. Sempre muito devotada e atuante, criou o centro nacional com

o maior número de casos de imunodeficiências primárias registrados em banco específico (BRAGID), além do primeiro serviço de Infusão de Imunoglobulina Humana, referência nacional.

Pelo pouco que aqui transcrevemos, e pelo muito que convivemos, temos certeza de que Beatriz fará muita falta a todos nós. Pessoa doce, sábia no trato com todos, sensata, colega exemplar e querida, sempre preocupada com o bem-estar dos pacientes, de seus familiares e de todos que a rodeavam, deixa-nos o consolo de que continuará fazendo o mesmo, pois ficou encantada e tornou-se uma estrela de primeira grandeza!



Profa. Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho



ASBAI

Associação
Brasileira
de Alergia
e Imunologia

www.asbai.com.br

Presidente

Dr. Flávio Sano (SP)

1º Vice-Presidente

Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

2º Vice-Presidente

Dr. Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

Diretora Secretária

Dra. Fatima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Dra. Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Diretor Financeiro

Dr. Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretor Financeiro Adjunto

Dr. Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretor Científico

Dr. Dirceu Solé (SP)

Diretora Científica Adjunta

Dra. Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Relações Internacionais

Dr. Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Dr. Antonio Carlos Bilo (MS)

Diretor de Educação Médica a Distância

Dr. Luis Felipe Chiaverini Ensina (SP)

Editor da Revista da ASBAI

Dr. Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr. (SP)

Coordenador de Mídia

Dr. Herberto José Chong Neto (PR)

Membros do Conselho Fiscal

Dra. Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Dra. Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Suplentes

Dr. Raul Emrich Melo (SP)

Dr. Cármino Caliano (SP)

Dra. Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)