



# BOLETIM ASBAI

Número 17 | Maio 2018

## PALAVRA DO CONVIDADO ESTRANGEIRO



**Prof. Dr. Gennaro D'Amato**

Autor de inúmeros artigos relacionados às mudanças climáticas e seu impacto nas doenças alérgicas, professor D'Amato estará no XLV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Recife, de 20 a 23 de outubro de 2018. Venha ver sua palestra e de outros renomados convidados nacionais e internacionais!

### **Climate change, extreme weather events and respiratory allergy**

It is now widely accepted that the Earth's temperature is increasing, as confirmed by warming of the oceans, rising sea levels, glaciers melting, sea ice retreating in the Arctic and diminished snow cover in the Northern Hemisphere. Moreover, changes are also occurring in the amount, intensity, frequency and type of precipitation as well as the increase of extreme weather events, like heat waves, droughts, floods, hurricanes and thunderstorms. Observational evidence indicates that recent regional changes in climate, particularly temperature increases, have already affected a diverse set of physical and biological systems in many parts of the world.

A rapid rise has been observed in the number of hot days and severe meteorological events. Sea levels have also started to rise as an effect of a regression of the polar ice packs. Both events have led to water deprivation in certain areas, often associated with water degradation which potentially could result in population migration and the effects on health that result from mass population movement.

Migration studies provide useful information on the role of environmental factors, including climate changes, on the development of atopy and asthma. Migration involves exposure to a new set of pollu-

tants and allergens as well as changes in housing conditions, diet and accessibility to medical services, all of which are likely to affect migrants' health. Atopy and asthma are more prevalent in developed and industrialized countries as compared with undeveloped and less affluent countries, and the effect of migration is age and time-dependent: early age and longer time spent in the new environment increase the likelihood of developing allergic symptoms such as asthma, rhinoconjunctivitis, or eczema. Migrants should, therefore, be aware of the potential for developing allergies and/or asthma.

### **Thunderstorm asthma and risk of asthma attack**

Current climate change scenarios indicate that there will be an increase in the intensity and frequency of heavy rainfall episodes, including thunderstorms. Thunderstorm asthma is the term used to describe an observed increase in cases of acute bronchospasm following the occurrence of thunderstorms during pollen seasons. Associations between thunderstorms and asthma morbidity have been identified in multiple locations around the world, predominantly in Europe (Birmingham, London, Naples) and in Australia (3 times in Melbourne, with the last event on November 2016 being the most catastrophic epidemic of asthma attacks induced by a thunderstorm [9 deaths and 8,500 patients visiting the emergency department in a day]), during the pollen season and thunderstorms are now recognized as a risk factor for asthma attacks in patients with pollen allergy.

Thunderstorms can concentrate pollen grains at ground level, thus leading to the release of allergenic particles of respirable size into the atmosphere after their rupture by osmotic shock. During the first 20-30 minutes of a thunderstorm, patients with pollen allergy may inhale a high concentration of the allergenic material that is dispersed into the atmosphere.

Consequently, individuals affected by pollen allergy should be alert to the danger of being outdoors without correct treatment of rhinitis and asthma during a thunderstorm in the pollen season.

## ARTIGOS COMENTADOS

### 1. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR II)

Bradley E. Chipps. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1590-7

Comentado por: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marilyn Urrutia Pereira

**Antecedentes:** O estudo *Epidemiologia e História Natural da Asma: Resultados e Regimes de Tratamento (TENOR I)* demonstrou alta morbidade em pacientes com asma grave ou de difícil tratamento, apesar do tratamento padronizado.

**Objetivo:** Foi procurado determinar a história natural de longo prazo da doença e os resultados em pacientes do TENOR I após mais de uma década.

**Métodos:** TENOR I foi um estudo observacional multicêntrico (2001-2004) de 4.756 pacientes com asma grave ou de difícil tratamento. O TENOR II foi um estudo de acompanhamento de pacientes com TENOR I usando uma única visita transversal em 2013/2014. No geral, os locais que participaram do TENOR II originalmente inscreveram 1.230 pacientes no TENOR I. Os desfechos clínicos e relatados pelos pacientes foram avaliados, incluindo asma muito mal controlada com base nas diretrizes do National Heart, Lung, and Blood Institute.

**Resultados:** Um total de 341 (27,7%) pacientes foi inscrito no TENOR II, representativos da coorte TENOR I. As comorbidades mais frequentes foram rinite (84,0%), sinusite (47,8%) e doença do refluxo gastroesofágico (46,3%). O percentual médio previsto de pré-broncodilatador e VEF1 pós-broncodilatador foi de 72,7% (DP, 21,4%) e 78,2% (DP, 20,7%), respectivamente. Um total de 231 (72,9%) de 317 pacientes apresentou testes de resposta positiva para um ou mais alérgenos. A contagem média de eosinófilos no sangue foi de 200/mL (SD, 144/mL). Oitenta e oito (25,8%) pacientes apresen-

taram exacerbação da asma nos três meses anteriores, necessitando de atenção hospitalar, corticosteroides orais ou ambos. Mais da metade (197/339 [58,1%]) apresentava asma muito mal controlada, e o uso de medicação sugere subtratamento.

**Conclusão:** O TENOR II fornece dados longitudinais para caracterizar a progressão, heterogeneidade e gravidade da doença em pacientes com asma grave ou de difícil tratamento. Os achados mostram morbidade continuada, incluindo um alto grau de comorbidades, sensibilização alérgica, exacerbações e asma muito mal controlada, incluindo redução da função pulmonar.

**Comentário:** O TENOR II ofereceu uma oportunidade para examinar a história longitudinal de 10 anos de pacientes com asma grave ou de difícil tratamento em um cenário do mundo real. Pacientes em TENOR II, que foram avaliados pelo menos uma década após o TENOR I, demonstrando:

1. Morbidade continuada, incluindo alto grau de comorbidades, sensibilização alérgica, exacerbações da asma, asma pouco controlada e redução da função pulmonar;
2. O nível de controle da asma em pacientes com asma grave ou de difícil tratamento parece ter mudado muito pouco em longo prazo, apesar da terapia padronizada;
3. Os dados de medicação no TENOR II sugerem que os pacientes podem ser subtratados e não ter seu tratamento intensificado pelos médicos, conforme recomendado nas diretrizes de asma. Pacientes do TENOR II também relataram várias barreiras à adesão.

### 2. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar 2018 - Partes 1 e 2. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Solé D, et al. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018; 2: 7-82

Comentado por: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

**Resumo:** A alergia alimentar é definida como uma doença consequente a uma resposta imunológica

anômala, que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s). Atualmente, é considerada um problema de saúde pública, pois sua prevalência tem aumentado no mundo todo. É um capítulo à parte entre as reações adversas a alimentos, e de acordo com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, essas reações podem ser imunológicas ou não imunológicas. Em geral, a alergia alimentar inicia precocemente na vida, com manifestações clínicas variadas na dependência do mecanismo imunológico envolvido. A anafilaxia é a forma mais grave de alergia alimentar mediada por IgE.

Na última década, o conhecimento sobre a etiopatogenia da alergia alimentar (AA) avançou muito. A identificação de novas formas clínicas de apresentação, aliada à aquisição de novos métodos laboratoriais, possibilitou a realização do diagnóstico etiológico de modo mais preciso, sobretudo quanto à reatividade cruzada entre alimentos e mesmo na identificação de marcadores indicativos de formas clínicas transitórias, persistentes e quadros mais graves. A padronização dos testes de provocação oral permitiu sua realização de forma mais segura e possibilitou sua inclusão entre as ferramentas disponíveis para uso na confirmação etiológica da AA. Apesar disso, a exclusão do alimento responsável pelas manifestações clínicas continua sendo a principal conduta terapêutica a ser empregada. Entre os pacientes alérgicos às proteínas do leite de vaca, a disponibilidade de fórmulas especiais - por exemplo, parcialmente hidrolisadas, extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca e fórmulas de aminoácidos - tem facilitado o tratamento substitutivo. A abordagem atual da anafilaxia é revisada, uma vez que os alimentos são os principais agentes etiológicos em crianças. Avanços na conduta de algumas manifestações gastrointestinais também são abordados. Na atualidade, a imunoterapia oral tem sido cada vez mais utilizada. A aquisição de novos agentes imunobiológicos também é apresentada à luz das evidências científicas e clínicas atuais. Considerações sobre história natural da AA, assim como formas de prevenção, também são abordadas. Em conclusão, o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018 objetivou rever os métodos diagnósticos e esquemas de tratamento disponíveis e empregados no acompanhamento de pacientes com AA, visando à melhor abordagem terapêutica desses pacientes.

**Comentários:** Em mais uma iniciativa conjunta da ASBAI e da SBP, após mais de uma década, foi atualizado o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. Com diversas novidades na etiopatogenia, diagnóstico e tratamento, esse documento elaborado por *experts* traz a experiência científica e clínica para o manejo da alergia alimentar na prática ambulatorial e hospitalar do especialista.

### 3. Update: Vaccines in primary immunodeficiency

*Bonilla FA. J Allergy Clin Immunol 2018;141:474-81*

Comentado por: Prof. Dr. Eli Mansur

**Resumo:** As vacinas foram originalmente desenvolvidas para prevenir ou melhorar doenças infecciosas. Com o aumento do conhecimento sobre as funções do sistema imune e as imunodeficiências, pesquisadores vêm usando as respostas às vacinas como meio de caracterizar os fenótipos de pacientes com várias síndromes. Desse modo, ficou possível para o médico avaliar respostas individuais a vacinas para acessar a imunocompetência de seus pacientes. Apesar de ter havido muitos avanços nessas áreas, ainda temos muito a aprender sobre a quantidade e qualidade das respostas vacinais humoral e celular em pessoas saudáveis e imunodeficientes e como esse conhecimento pode ser extrapolado para fins diagnósticos. Efeitos adversos das vacinas são conhecidos há muitos anos, especialmente a ocorrência de infecções causadas por organismos vacinais viáveis em hospedeiros imunodeficientes. Mesmo assim, as vacinas são essenciais para a prevenção de doenças em pacientes imunodeficientes, do mesmo modo que em pessoas saudáveis. Os médicos devem saber o uso seguro e apropriado das vacinas em pacientes com imunodeficiência. Essa revisão realça alguns avanços recentes e desafios ainda permanentes no uso das vacinas para o diagnóstico e tratamento das imunodeficiências.

**Comentários:** As vacinas podem ser classificadas em viáveis (atenuadas) e não viáveis (inativadas, subunidades/componentes de microrganismos ou toxinas). As vacinas viáveis são as mais eficientes e as com polissacarídeos não conjugados são as menos eficientes em gerar respostas imunoprotetoras. As

vacinas viáveis devem ser usadas com muita cautela ou até totalmente proscritas em pacientes com imunodeficiência. Além de serem usadas com fins de proteção, as vacinas podem ser importantes ferramentas para avaliação da resposta humoral.

Como comentário adicional, vale ressaltar que a BCG é, ainda, recomendada pelo MS para aplicação nos primeiros dias de vida em todos os recém-nascidos, e essa prática pode ser responsável por muitas das infecções pela BCG em crianças com

imunodeficiências graves (SCID, DGC e outras). Em vários países, a triagem neonatal universal para imunodeficiências graves já é realidade, e, em nosso meio, temos algumas cidades em estudos-piloto. Convidamos todos a advogar pela universalização dessa triagem em nosso país e a postergação da aplicação da BCG para depois de resultado dessa triagem descartar imunodeficiência grave. A facilidade da coleta, o custo baixo e rapidez dos resultados justificam essa conduta.

## ■ DESTAQUE EM PESQUISA NO BRASIL

*DRIED BLOOD SPOTS, AN AFFORDABLE TOOL TO COLLECT, SHIP, AND SEQUENCE GDNA FROM PATIENTS WITH AN X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA PHENOTYPE RESIDING IN A DEVELOPING COUNTRY*

Segundo GRS, Nguyen ATV, Thuc HT, Nguyen LNQ, Kobayashi RH, Le HT, Le HTM, Torgerson TR, Ochs HD. *Front Immunol.* 2018 Feb 16;9:289. doi: 10.3389/fimmu.2018.00289

Comentado por Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

---

**Introdução:** Novas técnicas de sequenciamento têm revolucionado a identificação das bases moleculares das imunodeficiências primárias (IDPs), estabelecendo o diagnóstico genético definitivo e facilitando as estratégias de tratamento para defeitos específicos, permitindo melhora da qualidade de vida, sobrevivência e aconselhamento genético. Uma vez que essas técnicas não estão disponíveis para médicos e seus pacientes residentes em países em desenvolvimento, a colaboração com laboratórios internacionais tem sido feita para a realização dos testes.

**Objetivo:** O estudo buscou desenvolver a técnica de extração de DNA a partir de papel de filtro, regularmente usado para o teste do pezinho neonatal, enviado como documento em temperatura ambiente para reduzir o custo de tempo e burocracia no envio de amostras entre países.

**Método:** As amostras de sangue foram coletadas em papel de filtro em cartões Guthrie, com o preenchimento completo de três círculos. Foram selecionados 20 pacientes do sexo masculino com diagnóstico presuntivo de agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) cuidados no Hospital Nacional de Crianças do Vietnã, além de suas mães e irmãs para avaliação do estado de portadora. As amostras de sangue em papel de filtro foram armazenadas a temperatura

ambiente até todas serem coletadas e despachadas em conjunto, utilizando um envelope convencional para um laboratório com certificação nos Estados Unidos para o sequenciamento. O protocolo para o sequenciamento por Sanger foi modificado para reduzidas quantidades de gDNA extraídos do papel de filtro.

**Resultados:** gDNA de alta qualidade pode ser extraído de todas as amostras. Mutações no gene BTK foram identificadas em 17 dos 20 pacientes estudados, confirmando o diagnóstico de XLA em 85% da coorte estudada. Os tipos e localizações das mutações foram similares àqueles descritos previamente. A idade média da suspeita clínica foi de 4,6 anos de idade, similar ao relatado em países ocidentais. Duas de 15 mães, cada uma com um filho afetado, apresentaram sequenciamento normal do gene BTK, sugerindo mosaicismismo gonadal.

**Conclusões:** A amostra de sangue seco coletado em papel de filtro pode ser despachada com baixíssimo custo por correio aéreo entre continentes, provendo gDNA suficiente e de qualidade para sequenciamento por Sanger em outros países. Usando esse método de coleta e extração de DNA, foi possível a confirmação genética de XLA em 17 dos 20 pacientes vietnamitas com diagnóstico clínico de XLA.



**Comentários:** O envio de amostras biológicas entre países é um procedimento de alto custo e burocrático, com necessidade de preenchimento de diversos formulários e autorizações, dificultando o intercâmbio entre instituições e laboratórios, bem como o acesso de pacientes residentes em países em desenvolvimento, como o Brasil, a tecnologias inovadoras. Esse estudo teve por objetivo desenvolver uma metodologia de extração de DNA viável para sequenciamento genético de amostras de sangue seco em papel de filtro que possam ser despachadas como documentos, evitando a burocracia e altos custos impostos a amostras biológicas. Um grupo

de pacientes com agamaglobulinemia residente no Vietnã foi selecionado para o estudo e as amostras despachadas daquele país para o laboratório nos Estados Unidos como um documento comum. A extração de DNA foi realizada com êxito em todas as amostras recebidas, o estudo genético comprovou a mutação no gene BTK de 17 dos 20 pacientes, confirmando o diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X e o estudo de familiares (mães e irmãs) permitiu o aconselhamento genético destas. A técnica de coleta, envio, extração de DNA e sequenciamento genético de amostras de pacientes em papel de filtro é, portanto, uma alternativa viável e factível.

## ■ ESPAÇO DO ESPECIALISTA

## ASBAI

### Presidente

Dra. Norma de Paula Motta Rubini

### 1º Vice-Presidente

Dr. Flávio Sano

### 2º Vice-Presidente

Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

### Diretora Secretária

Dra. Fátima Rodrigues Fernandes

### Diretora Secretária Adjunta

Dra. Alexandra Sayuri Watanabe

### Diretor Financeiro

Dr. Gustavo Falbo Wandalsen

### Diretor Financeiro Adjunto

Dr. Marcelo Vívoló Aun

### Diretor Científico

Dr. Dirceu Solé

### Diretor Científico Adjunto

Dr. Régis de Albuquerque Campos

### Diretor de Relações Internacionais

Dr. Nelson A. Rosário Filho

### Diretor de Ética e Defesa Profissional

Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd

### Diretor de Educação Médica a Distância

Dr. Luis Felipe C. Ensina

### Editor da Revista da ASBAI

Dr. Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr

### Coordenador de Mídia

Dr. Herberto José Chong Neto

### Membros do Conselho Fiscal

Dra. Isaura Barreiro Rodrigues  
Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão  
Dra. Maria de Fátima Marcelos Fernandes

### Suplentes

Dr. Raul Emrich Melo  
Dr. Cármino Caliano  
Dra. Cynthia Mafra Fonseca de Lima

save the date 24 e 25 MAIO 2018  
MAKSOD PLAZA HOTEL SÃO PAULO - SP

**3ª JORNADA MULTIDISCIPLINAR DE DOENÇAS RARAS**

**1 GENÉTICA BÁSICA PARA MÉDICOS**  
Curso introdutório a genética elaborado para médicos de todas as especialidades. Abordará conceitos do cromossomo ao gene, tipos de doenças genéticas e como são transmitidas aos descendentes; como interpretar o cariótipo; novos exames como "arrays", painéis de sequenciamento e exoma; e aconselhamento genético.

**2 REABILITAÇÃO NAS DOENÇAS RARAS**  
Curso destinado à equipe multidisciplinar de reabilitação abordando áreas de Fisioterapia respiratória, Fonoaudiologia, Terapia ocupacional, Psicologia, Pet terapia, Nutrição, Equoterapia, Fisioterapia aquática e Terapias Integrativas.

**3 Abordagem teórico-prática na Infusão de Imunobiológicos para Doenças Raras**  
O Curso é destinado a discutir aspectos práticos na aplicação dos diversos imunobiológicos disponíveis em nosso país, com o objetivo de preparar a enfermagem.

**4 Diagnóstico Laboratorial de Erros Inatos do Metabolismo**  
O Curso tem como objetivo discutir o diagnóstico através da triagem neonatal de pacientes e testes de diagnóstico específicos para doenças metabólicas.

**CURSOS PRÁTICO** | Fisioterapia | Enfermagem - Tratamento com Imunoglobinas