FÁBIO FERREIRA DE CARVALHO JUNIOR
Organizador

ALERGIA & IMUNOLOGIA

ABORDAGENS CLÍNICAS E PREVENÇÕES

2
VOLUME

editora científica

FÁBIO FERREIRA DE CARVALHO JUNIOR
Organizador

ALERGIA & IMUNOLOGIA

ABORDAGENS CLÍNICAS E PREVENÇÕES

1ª EDIÇÃO

editora científica digital

2022 - GUARUJÁ - SP

editora
científica digital

EDITORA CIENTÍFICA DIGITAL LTDA
Guarujá - São Paulo - Brasil
www.editoracientifica.org - contato@editoracientifica.org

Diagramação e arte
Equipe editorial
Imagens da capa
Adobe Stock - licensed by Editora Científica Digital - 2022
Revisão
Os autores

2022 by Editora Científica Digital
Copyright© 2022 Editora Científica Digital
Copyright do Texto © 2022 Os Autores
Copyright da Edição © 2022 Editora Científica Digital

Acesso Livre - Open Access

Parecer e revisão por pares
Os textos que compõem esta obra foram submetidos para avaliação do Conselho Editorial da Editora Científica Digital, bem como revisados por pares, sendo indicados para a publicação.

O conteúdo dos capítulos e seus dados e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. É permitido o download e compartilhamento desta obra desde que pela origem e no formato Acesso Livre (Open Access) com os créditos atribuídos aos respectivos autores, mas sem a possibilidade de alteração de nenhuma forma, catalogação em plataformas de acesso restrito e utilização para fins comerciais.

Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A366 Alergia e Imunologia [livro eletrônico] : abordagens clínicas e prevenções: volume 2 / Organizador Fábio Ferreira de Carvalho Junior. – Guarujá, SP: Científica Digital, 2022.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5360-065-2
DOI 10.37885/978-65-5360-065-2

1. Alergia. 2. Imunologia. I. Carvalho Junior, Fábio Ferreira de.

CDD 619.97

Elaborado por Janaina Ramos – CRB8/9166

E-BOOK
ACESSO LIVRE ON LINE - IMPRESSÃO PROIBIDA
2022

CORPO EDITORIAL

Direção Editorial

Reinaldo Cardoso

João Batista Quintela

Editor Científico

Prof. Dr. Robson José de Oliveira

Assistentes Editoriais

Elielson Ramos Jr.

Erick Braga Freire

Bianca Moreira

Sandra Cardoso

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior - CRB6/2422

Jurídico

Dr. Alandelon Cardoso Lima - OAB/SP-307852

editora
científica digital

CONSELHO EDITORIAL

MESTRES, MESTRAS, DOUTORES E DOUTORAS

Robson José de Oliveira
Universidade Federal do Piauí, Brasil

Eloisa Rosotti Navarro
Universidade Federal de São Carlos, Brasil

Rogério de Melo Grillo
Universidade Estadual de Campinas, Brasil

Carlos Alberto Martins Cordeiro
Universidade Federal do Pará, Brasil

Ernane Rosa Martins
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Brasil

Rossano Sartori Dal Molin
FSG Centro Universitário, Brasil

Edilson Coelho Sampaio
Universidade da Amazônia, Brasil

Domingos Bombo Damião
Universidade Agostinho Neto, Angola

Elson Ferreira Costa
Universidade do Estado do Pará, Brasil

Carlos Alexandre Oelke
Universidade Federal do Pampa, Brasil

Patrício Francisco da Silva
Universidade CEUMA, Brasil

Reinaldo Eduardo da Silva Sales
Instituto Federal do Pará, Brasil

Dalízia Amaral Cruz
Universidade Federal do Pará, Brasil

Susana Jorge Ferreira
Universidade de Évora, Portugal

Fabricio Gomes Gonçalves
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Erival Gonçalves Prata
Universidade Federal do Pará, Brasil

Gevair Campos
Faculdade CNEC Unaí, Brasil

Flávio Aparecido De Almeida
Faculdade Unida de Vitória, Brasil

Mauro Vinicius Dutra Girão
Centro Universitário Inta, Brasil

Clóvis Luciano Giacomet
Universidade Federal do Amapá, Brasil

Giovanna Moraes
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

André Cutrim Carvalho
Universidade Federal do Pará, Brasil

Silvani Verruck
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Auristela Correa Castro
Universidade Federal do Pará, Brasil

Osvaldo Contador Junior
Faculdade de Tecnologia de Jahu, Brasil

Claudia Maria Rinhel-Silva
Universidade Paulista, Brasil

Dennis Soares Leite
Universidade de São Paulo, Brasil

Silvana Lima Vieira
Universidade do Estado da Bahia, Brasil

Cristina Berger Fadel
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

Graciete Barros Silva
Universidade Estadual de Roraima, Brasil

CONSELHO EDITORIAL

Juliana Campos Pinheiro
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Cristiano Marins
Universidade Federal Fluminense, Brasil

Silvio Almeida Junior
Universidade de Franca, Brasil

Raimundo Nonato Ferreira Do Nascimento
Universidade Federal do Piaui, Brasil

Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Brasil

Carlos Roberto de Lima
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

Daniel Luciano Gevehr
Faculdades Integradas de Taquara, Brasil

Maria Cristina Zago
Centro Universitário UNIFAAT, Brasil

Wescley Viana Evangelista
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

Samylla Maira Costa Siqueira
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Gloria Maria de Franca
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Antônio Marcos Mota Miranda
Instituto Evandro Chagas, Brasil

Carla da Silva Sousa
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano, Brasil

Dennys Ramon de Melo Fernandes Almeida
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Francisco de Sousa Lima
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano, Brasil

Reginaldo da Silva Sales
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil

Mário Celso Neves De Andrade
Universidade de São Paulo, Brasil

Maria do Carmo de Sousa
Universidade Federal de São Carlos, Brasil

Mauro Luiz Costa Campello
Universidade Paulista, Brasil

Sayonara Cotrim Sabioni
Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia Baiano, Brasil

Ricardo Pereira Sepini
Universidade Federal de São João Del-Rei, Brasil

Flávio Campos de Morais
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Sonia Aparecida Cabral
Secretaria da Educação do Estado de São Paulo, Brasil

Jonatas Brito de Alencar Neto
Universidade Federal do Ceará, Brasil

Moisés de Souza Mendonça
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil

Pedro Afonso Cortez
Universidade Metodista de São Paulo, Brasil

Iara Margolis Ribeiro
Universidade do Minho, Brasil

Julianno Pizzano Ayoub
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil

Vitor Afonso Hoeflich
Universidade Federal do Paraná, Brasil

Bianca Anacleto Araújo de Sousa
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

Bianca Cerqueira Martins
Universidade Federal do Acre, Brasil

Daniela Remião de Macedo
Faculdade de Belas Artes da Universidade de Lisboa, Portugal

Dioniso de Souza Sampaio
Universidade Federal do Pará, Brasil

Rosemary Laís Galati
Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

editora
científica digital

CONSELHO EDITORIAL

Maria Fernanda Soares Queiroz
Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

Letícia Cunha da Hungria
Universidade Federal Rural da Amazônia, Brasil

Leonardo Augusto Couto Finelli
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil

Thais Ranielle Souza de Oliveira
Centro Universitário Euroamericano, Brasil

Alessandra de Souza Martins
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

Claudiomir da Silva Santos
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas, Brasil

Fabrício dos Santos Ritá
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas, Brasil

Danielly de Sousa Nóbrega
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Acre, Brasil

Livia Fernandes dos Santos
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Acre, Brasil

Liege Coutinho Goulart Dornellas
Universidade Presidente Antônio Carlos, Brasil

Ticiano Azevedo Bastos
Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil

Walmir Fernandes Pereira
Miami University of Science and Technology, Estados Unidos da América

Jonata Ferreira De Moura
Universidade Federal do Maranhão, Brasil

Camila de Moura Vogt
Universidade Federal do Pará, Brasil

José Martins Juliano Eustaquio
Universidade de Uberaba, Brasil

Adriana Leite de Andrade
Universidade Católica de Petrópolis, Brasil

Francisco Carlos Alberto Fonteles Holanda
Universidade Federal do Pará, Brasil

Bruna Almeida da Silva
Universidade do Estado do Pará, Brasil

Clecia Simone Gonçalves Rosa Pacheco
Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Brasil

Ronei Aparecido Barbosa
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas, Brasil

Julio Onésio Ferreira Melo
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil

Juliano José Corbi
Universidade de São Paulo, Brasil

Thadeu Borges Souza Santos
Universidade do Estado da Bahia, Brasil

Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho
Universidade Federal do Cariri, Brasil

Francine Náthalie Ferraresi Rodriguess Queluz
Universidade São Francisco, Brasil

Maria Luzete Costa Cavalcante
Universidade Federal do Ceará, Brasil

Luciane Martins de Oliveira Matos
Faculdade do Ensino Superior de Linhares, Brasil

Rosenery Pimentel Nascimento
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Irlane Maia de Oliveira
Universidade Federal do Amazonas, Brasil

Lívia Silveira Duarte Aquino
Universidade Federal do Cariri, Brasil

Xaene Maria Fernandes Mendonça
Universidade Federal do Pará, Brasil

Thaís de Oliveira Carvalho Granado Santos
Universidade Federal do Pará, Brasil

Fábio Ferreira de Carvalho Junior
Fundação Getúlio Vargas, Brasil

Anderson Nunes Lopes
Universidade Luterana do Brasil, Brasil

CONSELHO EDITORIAL

Carlos Alberto da Silva
Universidade Federal do Ceara, Brasil

Keila de Souza Silva
Universidade Estadual de Maringá, Brasil

Francisco das Chagas Alves do Nascimento
Universidade Federal do Pará, Brasil

Réia Sílvia Lemos da Costa e Silva Gomes
Universidade Federal do Pará, Brasil

Arinaldo Pereira Silva
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil

Laís Conceição Tavares
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil

Ana Maria Aguiar Frias
Universidade de Évora, Brasil

Willian Douglas Guilherme
Universidade Federal do Tocatins, Brasil

Evaldo Martins da Silva
Universidade Federal do Pará, Brasil

Biano Alves de Melo Neto
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano, Brasil

António Bernardo Mendes de Seiça da Providência Santarém
Universidade do Minho, Portugal

Valdemir Pereira de Sousa
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Sheylla Susan Moreira da Silva de Almeida
Universidade Federal do Amapá, Brasil

Miriam Aparecida Rosa
Instituto Federal do Sul de Minas, Brasil

Rayme Tiago Rodrigues Costa
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil

Priscyla Lima de Andrade
Centro Universitário UniFBV, Brasil

Andre Muniz Afonso
Universidade Federal do Paraná, Brasil

Marcel Ricardo Nogueira de Oliveira
Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

Gabriel Jesus Alves de Melo
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia, Brasil

Deise Keller Cavalcante
Secretaria de Estado de Educação do Rio de Janeiro

Larissa Carvalho de Sousa
Instituto Politécnico de Coimbra, Portugal

Susimeire Vivien Rosotti de Andrade
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Daniel dos Reis Pedrosa
Instituto Federal de Minas Gerais

Wiaslan Figueiredo Martins
Instituto Federal Goiano

Lênio José Guerreiro de Faria
Universidade Federal do Pará

Tamara Rocha dos Santos
Universidade Federal de Goiás

Marcos Vinicius Winckler Caldeira
Universidade Federal do Espírito Santo

Gustavo Soares de Souza
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo

Adriana Cristina Bordignon
Universidade Federal do Maranhão

Norma Suely Evangelista-Barreto
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Larry Oscar Chañi Paucar
Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Peru

Pedro Andrés Chira Oliva
Universidade Federal do Pará

editora
científica digital

APRESENTAÇÃO

"There is a single light of science, and to brighten it anywhere is to brighten it everywhere."

Isaac Asimov (1920-1992)

E chegamos ao Volume 2 da publicação "Alergia e Imunologia: abordagens clínicas e prevenções - Vol.2". Esta obra constituiu-se a partir de um processo colaborativo entre professores, estudantes e pesquisadores que se destacaram e qualificaram as discussões neste espaço formativo e que busca fomentar a discussão. Resulta, também, de movimentos interinstitucionais e de ações de incentivo à pesquisa que congregam pesquisadores das mais diversas áreas do conhecimento e de diferentes Instituições de Educação Superior públicas e privadas de abrangência nacional e internacional. Num momento onde a informação é fundamental, contribuímos para que a Ciência consiga nos trazer a luz e a esperança.

Agradecemos aos autores pelo empenho, disponibilidade e dedicação para o desenvolvimento e conclusão dessa obra. Esperamos também que esta obra sirva de instrumento didático-pedagógico para estudantes, professores dos diversos níveis de ensino em seus trabalhos e demais interessados pela temática.

Fabio Ferreira de Carvalho Junior

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01

DOENÇAS DO SISTEMA RENAL CAUSADAS PELA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO (GLOMERULOPATIAS C3): REVISÃO DE LITERATURA

Gislaine dos Santos Rodrigues Vieira; Aline Cardoso Silva; Julia Garcia Peres; Lucas Souza de Melo; Marcela Fernandes Lúcio; Maria Clara Oliveira Fernandes; Nathaly Adriely Farias Soares da Luz; Thaís Pereira Santana; Mariana Bezerra dos Santos; Ivan Brito Feitosa

10.37885/220107158 ..... **11**

CAPÍTULO 02

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: REVISÃO DE LITERATURA

Gabriela Vargas Carneiro; Bárbara Medeiros Araújo de Moura; Iasmin Kelly Echer Vieira Freitas; Lorena Isabely Silva Queiroz; Nathália Soave Tortora; Narah Berthyse Barbosa; Rebecca Geovanna Cunha Leite; Spencer Vaiciunas

10.37885/220107429 ..... **22**

CAPÍTULO 03

INFLUÊNCIA DO SARS-COV-2 SOBRE A HIPERTENSÃO PULMONAR ASSOCIADA À DUPLA LESÃO MITRAL REUMÁTICA: UM RELATO DE CASO

Autores: Hestephane do Vale Sousa; Camila Fonseca Carneiro; Aline Oliveira Alves; Charles Maciel Ramos; Jucileide do Carmo Tonon Gonzalez; Maria do Socorro de Lucena Cardoso

10.37885/220107474 ..... **29**

CAPÍTULO 04

PNEUMONIA BACTERIANA SECUNDÁRIA AO COVID: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bruna Pechim Saldanha; Ana Clara Acco Jaconi; Flávio José Esparo Coelho Júnior; Gabriela Gonçalves; Jéssica Meireles Nogueira; Paulo de Tarso dos Santos Júnior; Raquel Dutra Massad; Safyra Zampieron Bezerra da Silva; Susanna Cristina de Carvalho Fernando; Ana Carolina Terra Cruz

10.37885/220207612 ..... **40**

CAPÍTULO 05

O QUE A BATERIA PADRÃO LATINO-AMERICANA DE TESTE DE CONTATO ACRESCENTA

Paulo Eduardo Silva Belluco; Odilon Sousa Milhomem; Júllia Eduarda Feijó Belluco; Fabíola da Silva Maciel Azevedo; Rosana Zabulon Feijó Belluco; Maria Rita Carvalho Garbi Novaes; Carmelia Matos Santiago Reis

10.37885/220107212 ..... **50**

SOBRE O ORGANIZADOR **65**

ÍNDICE REMISSIVO **66**

01

Doenças do sistema renal causadas pela desregulação do sistema complemento (Glomerulopatias C3): revisão de literatura

Gislaine dos Santos Rodrigues Vieira
UNISL

Aline Cardoso Silva
UNNESA

Julia Garcia Peres
UNIFIMCA

Lucas Souza de Melo
UNIFIMCA

Marcela Fernandes Lúcio
UNNESA

Maria Clara Oliveira Fernandes
UNIFIMCA

Nathaly Adriely Farias Soares da Luz
UNIFIMCA

Thaís Pereira Santana
UNNESA

Mariana Bezerra dos Santos
UNISL

Ivan Brito Feitosa
UNISL

doi 10.37885/220107158

RESUMO

As Glomerulopatias C3 são doenças raras causadas pela desregulação do sistema complemento que afetam o sistema renal. A desregulação do sistema complemento é induzida por fatores genéticos e/ou adquiridos. Existe várias formas de realizar o diagnostico, sendo um dos principais, a biópsia, mas ainda não existe um tratamento direcionado para essas patologias. O objetivo do presente estudo consiste em descrever os mecanismos imunofisiopatológicos das Glomerulopatias C3, o diagnóstico e as medidas terapêuticas disponíveis. Para tal, foi realizada uma busca na literatura nas bases de dados, MEDLINE/ PubMED, Scientific Electronic Library Online (Scielo), UpToDate, LILACS e biblioteca virtual em saúde (BVS). Discutimos os avanços recentes que descrevem as Glomerulopatias C3 destacando a imunopatogênese, diagnóstico e terapêutica.

Palavras-chave: Glomerulopatias C3, Glomerulonefrite C3, Doença de Depósito Denso, Doenças Renais.

INTRODUÇÃO

As Glomerulopatias C3 são doenças raras que acometem o sistema renal pela desregulação do sistema complemento. Acontecem de modo que o componente C3 se acumula nos tecidos renais desencadeando uma série de manifestações patológicas. Nesse sentido, as características dessas manifestações das Glomerulopatias C3 se dão, fundamentalmente, pelas anormalidades da via alternativa do sistema complemento (SMITH *et al.*, 2019).

Segundo Koopman (2019), geralmente a via alternativa está ativa em nível baixo e apenas temporariamente amplificada após um estímulo inflamatório. As mutações genéticas herdadas ou autoanticorpos adquiridos podem fazer com que a amplificação da via persista, acarretando na eliminação dos fatores reguladores que inibem a C3 convertase, como o fator H, ou protegendo a C3 convertase contra sua inibição, como o fator nefrítico do autoanticorpo C3.

Essa doença do sistema imunológico apresenta três padrões distintos: a Glomerulonefrite C3 (C3GN), a Doença de Depósito Denso (DDD) e complemento Glomerulopatias relacionada ao fator H5 (CFHR5 GP) em que é causada por variantes genéticas do CFHR5. Nessa perspectiva, a patologia da doença consiste no sistema adaptativo, precisamente dos anticorpos, combaterem as convertase C3 ou C5, de modo que a meia vida delas sejam aumentadas (SMITH *et al.*, 2019). Dessa maneira, os sintomas que cursam com a Glomerulopatias C3 e indicam o início da doença podem estar relacionados a microhematúria com ou sem proteinúria leve ou pesada, decorrente de situações de infecção (SCHENA, 2020).

As Glomerulopatias C3 são consideradas um grupo de doenças relativamente novas na atualidade, visto que uma primeira declaração de consenso definidor na Reunião de Glomerulopatias C3 elaborada por um grupo de especialistas em patologia renal, nefrologia, biologia do complemento e terapêutica do complemento, foi publicado em meados de 2012. Até este momento, não se tinham literaturas suficientes para compor um estudo de revisão capaz de agrupar e definir conceitos básicos com relação à fisiopatologia e a imunopatogênese de cada doença. Após o período da publicação do consenso sobre as Glomerulopatias C3, foi possível observar um aumento no número de publicações com relação a essas patologias em periódicos internacionais como o PubMED, porém, por ser uma doença relativamente emergente, ainda há poucas literaturas disponíveis (MICHELS *et al.*, 2021).

Assim, descrevemos os avanços recentes sobre as Glomerulopatias C3, reunindo informações sobre a fisiopatologia, em relação ao comprometimento glomerular e imunopatogênese, bem com as medidas terapêuticas disponíveis, de acordo com cada um dos dois padrões principais da doença a serem relatados nos estudos: a Glomerulonefrite C3 e a Doença de Depósito Denso.

DESENVOLVIMENTO

Fisiologia renal e fisiopatologia das Glomerulopatias C3

Os rins são os órgãos responsáveis por realizarem a homeostase da água, dos eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico que é vital para o funcionamento do organismo humano. Para cumprir essas funções, os rins são compostos por milhares de néfrons, que é formado por glomérulos e os túbulos renais, que são divididos em túbulos contorcidos proximal, alças de Henle, túbulo contorcido distal túbulo coletor, em cada porção dos túbulos renais têm células apropriadas com diversos canais iônicos, trocadores, carregadores, transportadores e bombas. Logo, um defeito ou alteração nesse sistema podem originar diversas doenças. (INKER, 2021)

As Glomerulopatias C3 são doenças causadas na porção do glomérulo, a qual é a unidade básica de filtragem do rim. Os glomérulos são formados por um conjunto de capilares, que são ramificação da arteríola aferente e sustentados pelo mesângio, uma matriz estrutural, na qual é preservada por células mesangiais especializadas. Em torno das arteríolas existe a membrana basal glomerular (GBM) uma barreira seletiva para a passagem de macromoléculas circulantes do plasma. No outro lado da GBM possui outra camada formada pelos podócitos, que são células especializadas que têm diafragma em fenda, uma junção intercelular especializada, que também serve como barreira. Todas essas estruturas são circundadas por uma cápsula chamada de Bowman que é contínua com o túbulo renal. Dessa forma, doenças glomerulares, geralmente, necessitam de uma biópsia renal para diagnosticar a patologia, em especial na suspeita de glomerulonefrite. (RADHAKRISHNAN,2021).

Deste modo, a biópsia é indicada para esclarecimento da etiologia da síndrome nefrítica, bem como nos casos de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) com suspeita de envolvimento renal, como, por exemplo, pela presença de isolados proteinúria ou síndrome nefrítica (LEUNG, 2021).

Ademais, a biópsia renal fornece informações adicionais valiosas, como a gravidade do dano renal, por meio da atividade e cronicidade das lesões observadas (KOOPMAN *et al.*, 2019), de forma que esse procedimento continua sendo essencial mesmo em pacientes com doença renal avançada, uma vez que a doença recorre no aloenxerto na ausência de controle do clone subjacente (LEUNG, 2021).

Na microscopia de luz, geralmente, a C3GN demonstra um padrão membranoproliferativo, sendo que também pode apresentar um padrão proliferativo mesangial glomerulonefrite. Por outro lado, a microscopia eletrônica (EM) oferece informações suplementares valiosas, a respeito da estrutura dos depósitos e sua localização. Assim, em C3GN, revela-se, normalmente, depósitos densos de elétrons mal definidos no espaço subendotelial,

espaço subepitelial e/ou mesângio. Este procedimento é crítico para a distinção das outras formas de Glomerulopatias C3 associado com MGUS, o DDD, que mostra depósitos altamente densos de elétrons que se infiltram na lâmina densa da membrana basal glomerular (KOPEL *et al,* 2021).

A microscopia de imunofluorescência é positiva para depósitos granulares de C3, de pelo menos duas ordens de magnitude ou mais intenso do que qualquer outro reagente imune. Porém, apresenta-se negativo para imunoglobulinas (Ig) (cadeias pesadas ou leves), e componentes do clássico ou vias de lectina (particularmente de C1q e C4). Esse padrão é conhecido como glomerulonefrite com C3 dominante (KOOPMAN *et al.*, 2019; SMITH *et al.*, 2019).

A microdissecção a laser e a espectrometria de massa são úteis para confirmar a presença de deposição de C3, especialmente C3dg, que é um produto de degradação, bem como pequenas quantidades de C5, C6, C7, C8, C9 e as proteínas relacionadas ao fator H do complemento (FHR1-FHR5) e confirmar a ausência de Ig (KOOPMAN *et al.*, 2019; SMITH *et al.*, 2019).

O sistema complemento

Uma compreensão do sistema do complemento é necessária para fornecer contexto para a complexidade de Glomerulopatias C3. O sistema é composto por aproximadamente 50 proteínas individuais ou fragmentos de ativação, muitos dos quais podem ser ligados à superfície ou solúvel. O sistema complemento é essencial para a imunidade inata e adaptativa. Um delicado equilíbrio entre os mecanismos de ativação e reguladores permite que este sistema atinja microrganismos infecciosos para destruição, limpar complexos imunes e apoptose células da circulação e aumentam a resposta humoral ao reconhecer e deixar células saudáveis intactas (SMITH *et al.*, 2019).

O sistema complemento possui três vias de ativação, a via clássica, alternativa e via das lectinas, sendo que todas elas culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), a fase terminal do sistema complemento. Sendo que, a via alternativa está constantemente ativa, mas em nível baixo. Essa via se inicia com o fator C3 do complemento, na qual, ele é clivado em C3a e C3b. C3b liga ao fator Bb e forma C3 convertase, C3bBb cliva mais C que consequentemente, forma mais C3b e C3bBb, já que C3 é uma proteína abundante no plasma; o autoanticorpo responsável por estabilizar a C3 convertase é denominado de fator nefrítico C3, todavia esse fator não se liga apenas as C3 convertase, ele se liga e elimina fatores regulatório de aumento, como o fator B, e de supressão, como o fator H. Devido a constante ativação da via é necessário a existência de vários fatores regulatórios que inibem ou estimulam sua atividade. As Glomerulopatias C3 surgem quando

acontece uma mutação que torna esses fatores disfuncionais ou deficientes, como por exemplo, mutação hereditária que afeta o fator H, mutações de trombomodulina que aumentam a atividade do fator de supressão I, mutação de C3 que tornar o paciente resistente a um fator relatório, mutações do fator B (KOOPMAN *et al,* 2021).

A via clássica e das lectinas é outra maneira de formar o MAC, mas elas são ativadas por meio de anticorpos, complexos imunes, células danificadas. Quando são ativadas, formam o complexo C4bC2a ou C3 convertase, que possui a mesma função da C3bBb da via alternativa, clivar C3 e formar mais C3b e C3bBb, mas os autoanticorpos que estabiliza a C3 convertase nessas vias são nomeados de fator nefríticos C4. Todas as vias têm a via terminal em comum, que se inicia com a C5 convertase, responsável por clivar C5 em C5a e C5b, que possui como autoanticorpos o fator nefrítico C5. Com isso, C5b se liga a C6, C7, C8 e várias transcrição de C9, formando C5b-C9 ou o complexo de ataque à membrana (MAC). Por conseguinte, pequenas mutações ou poucos autoanticorpos não são suficientes para provocar Glomerulopatias C3, mas em um número elevado ou o excesso da ativação do sistema complemento pode estimular as patologias (KOOPMAN *et al,* 2021).

Assim, quando se refere a C3GN o exame do sistema de complemento deve ser realizado em todos os pacientes juntamente com a biópsia renal. Como destacado, o resultado da ativação descontrolada da via alternativa e da deposição glomerular C3, o nível sérico de C3 pode ser diminuído e os produtos de degradação de C3 elevados. O nível sérico de C4 é frequentemente normal, mas pode ser baixo em alguns pacientes (SMITH *et al*., 2019).

Além disso, o fator B e o fator H também podem ser baixos. Uma vez que distúrbios da via terminal também podem ocorrer em C3GN, os níveis séricos de C5 e C5b-9 podem ser baixos e altos, respectivamente. No entanto, essas medidas implicam em uma tecnologia complexa e difícil que não tem sido amplamente utilizada. Uma vez que os distúrbios do complemento podem ser causados por fatores genéticos e adquiridos, uma avaliação detalhada dessas formas é essencial (KOOPMAN *et al*., 2019).

Por fim, os fatores de nefrite C3 e C5 são os mais comuns em C3GN. Além disso, os autoanticorpos fator H, fator B e fator de nefrite C4, devem ser testados por ensaios de atividade funcional do complemento, especialmente, quando há suspeita de C3GN relacionado a MGRS (RAVINDRAN *et al*., 2018). Fatores nefríticos C3 existem em pouco menos dos 80% dos pacientes com C3GN, mas também podem aparecer em indivíduos saudáveis, bem como em outras Glomerulopatias. Portanto, embora possa atuar como um condutor, pode não ser suficiente para causar a doença, destacando a relevância da triagem de outros possíveis condutores (KOPEL *et al,* 2021).

Triagem para imunoglobulina monoclonal

No C3GN relacionado ao MGUS, Ig monoclonal pode ser um fator desencadeante e pode ser usado como um autoanticorpo contra proteínas regulatórias de vias alternativas, como um fator de nefrite C3 ou anticorpo do fator H. Nesse sentido, o rastreamento de Ig monoclonal deve ser realizado, principalmente em pacientes com mais de 50 anos. A triagem inclui eletroforese de proteínas séricas e urinárias, eletroforese de imunofixação e imunoensaio de cadeia leve sem soro (sFLC). A eletroforese de proteínas séricas é uma técnica barata e rápida que pode quantificar o componente M, importante para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento. No entanto, pode não ser capaz de detectar níveis baixos de Ig monoclonal, o que não é incomum em MGUS. Por outro lado, observa-se que glomérulos saudáveis filtram apenas as cadeias leves livres, então a eletroforese de proteínas na urina é o teste menos sensível, porém, pode ajudar a identificar padrões de danos renais, detectando os níveis de proteína total, albumina e proteína globular. Esses detalhes são importantes para o diagnóstico e monitoramento do tratamento (LEUNG, 2021; MURRAY, 2021; RAJKUMAR, 2021).

A imunofixação sérica e urinária são mais sensíveis à detecção de pequenos clones e ajudam a avaliar com mais precisão a resposta ao tratamento. A detecção de FLC no soro é altamente sensível e usa anticorpos policlonais específicos de epítopo (encontrados apenas quando a cadeia leve está livre) para medir cadeias leves kappa, lambda e suas proporções. Se o valor da razão estiver fora da faixa normal, pode ser devido à superprodução de um dos FLCs, portanto, um FLC monoclonal foi identificado. Sendo assim, se a taxa de filtração glomerular diminuir, a concentração sérica de FLC aumentará e estima-se que a proporção seja expandida. Para aumentar a especificidade sem perda de sensibilidade, o valor do intervalo de referência ajustado deve ser usado (MURRAY, 2021).

Teste Genético

Todos os pacientes com Glomerulopatias C3 devem ser encaminhados para um geneticista, com a finalidade de analisar as mutações, o gene híbrido e outras variações genéticas nos genes dos fatores do complemento, especialmente do C3, fator B, fator H, fator I (KOOPMAN *et al,* Jan. 2019). Se a mutação for potencialmente causadora, os parentes dos indivíduos devem submeter ao teste genético, na qual quando possuem a mesma mutação, tem que realizar uma biópsia renal para excluir a possibilidade de ter Glomerulonefrite C3 ou Doença de Depósito Denso instalada. Parentes que apresentam mutações genéticas devem fazer acompanhamento médico e ficar atento quanto a sinais de doença glomerular (KOPEL *et al,* 2021).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de C3GN e DDD é bem extenso, pois a clínica não é característica, dado que, o diagnóstico de glomerulonefrite é definido pela existência de hematúria, proteinúria, azotemia ou sedimento urinário ativo com cilindros eritrocitários ou brancos. As mesmas causas clínicas das Glomerulopatias C3 são a da glomerulonefrite aguda, síndrome nefrótica, nefropatia por imunoglobulina A, nefrite lúpica, glomerulonefrite fibrilar, vasculite, glomerulonefrite pós-estreptocócica associada glomerulonefrite. Além disso, doença ateroembólica e microangiopatia trombótica mediada por complemento estão incluídas no diagnóstico diferencial (KOPEL *et al,* 2021).

Para distinguir a DDD e C3GN de outros tipos de glomerulonefrite é analisado se o C3 sérico está diminuído e C4 está normal, porém a glomerulonefrite pós-estreptocócica associada a estafilococos apresenta o mesmo padrão de ativação do complemento. Com isso, utiliza de alguns padrões característicos de cada patologia, como a persistência de C3 diminuído, normalmente, ocorre em DDD e C3GN, enquanto na glomerulonefrite pós-estreptocócica é transitória, outra característica é a microscopia de imunofluorescência que manifesta deposição de imunoglobulina na glomerulonefrite associada a estafilococos pós-estreptocócica e já a DDD e C3GN não apresentam mínima ou nenhuma coloração de imunoglobulina (KOPEL *et al,* 2021).

Tratamento

Em virtude de uma ausência de estudos sólidos a respeito do tratamento para essa enfermidade, não há uma via terapêutica distinta das diferentes Glomerulonefrites. Os corticosteroides e drogas antiproliferativas (ciclofosfamida, micofenolato de mofetil), anticorpos monoclonais (rituximabe) ou inibidores do complemento (eculizumabe) são utilizados para realizar essas terapias (KOPEL *et al,* 2021).

O melhor tratamento para C3GN relacionado ao MGRS ainda não foi determinado. No entanto, após o diagnóstico de C3GN, todos os pacientes precisam de tratamento de proteção renal, nutrição adequada e mudanças em estilos de vida pouco saudáveis. O tratamento de proteção renal inclui inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina como tratamento de primeira linha para proteinúria e hipertensão, e drogas hipolipemiantes para lipídios anormais no sangue. No entanto, este tratamento pode não ser o suficiente para prevenir doença renal em estágio terminal (ESRD), além da terapia imunossupressora, ajuda a melhorar o resultado (RAVINDRAN *et al,* 2018).

Embora haja uma falta de diretrizes específicas para o tratamento de C3GN relacionado ao MGRS, há algumas evidências que Ig dirigida pode ajudar a retardar a progressão da

doença renal, destacando a correlação entre a redução da imunoglobulina (Ig) monoclonal e melhores resultados renais. Mesmo os pacientes com doença renal em estágio terminal devem iniciar o tratamento, desde que o tipo e as propriedades das proteínas monoclonais são importantes para a seleção medicamentos direcionados a Ig, mas os médicos também devem considerar as características histológicas de C3GN, função renal e toxicidade potencial, o que pode prevenir alguns deles. (LEUNG, 2021)

Devido à falta de terapias padronizadas, as opções de tratamento em cada caso devem ser avaliadas com cautela. No entanto, nefrologistas e hematologistas devem monitorar os pacientes regularmente, não apenas para prevenir a progressão do dano renal, mas também para detectar recorrência precoce e recorrência da gamopatia monoclonal. Potencial de progressão para doenças hematológicas, como MM (STEINER *et al,* 2018).

METODOLOGIA

O presente estudo foi produzido a partir de pesquisas bibliográficas nas bases de dados, MEDLINE/ PubMED, Scientific Electronic Library Online (Scielo), UpToDate, LILACS e biblioteca virtual em saúde (BVS). Para o prosseguimento da revisão, foram seguidas algumas etapas, sendo ela: definição e delimitação do tema a ser discutido, definição de critérios de inclusão e exclusão, pesquisa no banco de dados utilizando descritores específicos, por último, análise e interpretação dos resultados para produzir a revisão. Vale destacar que, acerca do tema limitou-se em os tipos de Glomerulopatias C3, diagnósticos e tratamentos, para isso foi utilizado os descritores a partir da combinação das palavras-chave “Glomerulopatias C3”, “glomerulonefrite C3”, “Doença de depósito denso”, “doenças renais” e “sistema complemento” associados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Sendo assim, buscou-se artigos que fossem disponibilizados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. O uso de critérios de inclusão publicados a partir do ano de 2017 e que estivesse relacionada com o tema delimitado e como critério de exclusão artigos que não abordem o assunto em questão e sejam de um período inferior a 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que se trata de uma doença rara onde possui apresentações divergentes, seus sinais e sintomas também variam e dependem dos desníveis da via alternativa, além de variantes genéticas. Através do achado do G3GN é necessário realizar o exame do sistema complemento e submeter esses pacientes a imunofluorescência com pronase. É importante ressaltar que eles podem apresentar uma microhematuria podendo ou não ter proteinúria além de edema, azotemia entre outros. Para que se confirme o diagnóstico é necessário a

solicitação de uma biópsia renal a fim de esclarecer a extensão, gravidade e a individualidade da doença. Não há uma terapia padrão, no entanto, são usados alguns medicamentos, tanto para lidar com a sintomatologia, quanto com a causa base, ainda adquirir nutrição adequada e mudança em estilos de vida, sempre procurando hábitos mais saudáveis, todos os pacientes devem realizar o tratamento, mesmo os que já se encontram em fases terminais. O sucesso do tratamento auxilia na redução de um risco de recorrência, principalmente, pós transplante renal, por isso é importante investir mais nas pesquisas sobre as Glomerulopatias C3, para descobrir qual é o tratamento ideal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, muitos agravos das doenças serão evitados com a eficiência das intervenções medicamentosas e médicas.

REFERÊNCIAS

1. HAN, Jh., *et al.* Prevalência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado em uma grande população com check-ups médicos anuais na China. ***Blood Cancer J***. 10, 34 (2020).

2. INKER, Lesley A; PERRONE, Ronald D. Assessment of kidney function. **UpToDate**, 4 out. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/assessment=-of-kidney-function?search-rim%20glom%C3%A9rulo&anchor=H2&language=en-US&source=preview#H2. Acesso em: 29 dez. 2021.

3. KOOPMAN, J. J. E.; DE VRIES, A. P. J., BAJEMA, I. M. C3 glomerulopathy. **Nephrol Dial Transplant**. Oxford: Oxford University Press, 2019.

4. KOOPMAN, J.J.E. *et al*. Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 77, n. 1, p. 10-18, jan. 2019.

5. KOPEL, Tal *et al*. Glomerulopatias C3: doença de depósito denso e glomerulonefrite C3. **UpToDate**, 17 ago. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/c3-glomerulopathies-dense-deposit-disease-and-c3-glomerulonephritis. Acesso em: 4 jan. 2022.

6. LEUNG, Nelson. Diagnóstico e tratamento de gamopatia monoclonal de importância renal. **UpToDate**, 20 ago. 2021. Disponível em:contents/diagnosis-and-treatment-of-monoclonal--gammopathy-of-renal-significance. Acesso em: 4 jan. 2022.

7. MICHELS, M. A. H. M., et al. Long-term follow-up including extensive complement analysis of a pediatric C3 glomerulopathy cohort. **Pediatric nephrology.** Sep. 2021. doi:10.1007/s00467-021-05221-6

8. MURRAY, David *et al*. Métodos de laboratório para analisar proteínas monoclonais. **UpToDate**, 29 out. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/laboratory-methods-for-analyzing-monoclonal-proteins. Acesso em: 4 jan. 2022.

9. RADHAKRISHNAN, Jai, *et al*. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults. **UpToDate**, 8 set. 2021. Disponível em: contents/assessment-of-kidney-function. Acesso em: 29 dez. 2021

10. RAJKUMAR, Vincent. Curso clínico e tratamento de gamopatia monoclonal de significado indeterminado. **UpToDate**, 10 set. 2021. Disponível em: contents/clinical-course-and-management-of-monoclonal-gammopathy-of-undetermined-significance. Acesso em: 4 jan. 2022.

11. RAVINDRAN, A., FERVENZA, F.C., SMITH, S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. **Kidney Int**. 2018;94:178-86.

12. SCHENA, F.P., ESPOSITO, P., ROSSINI, M. A. Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. ***Int. J. Mol. Sci.*** 2020 , *21* , 525.

13. SMITH, R.J.H., APPEL, G.B., BLOM, A.M. *et al.* C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease. **Nat Rev Nephrol** 15, 129–143 (2019).

14. STEINER, N. *et al*. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. **Oncotarget**. 2018;9:2344-56.

02

Esofagite eosinofílica: revisão de literatura

Gabriela Vargas Carneiro
UNISL

Bárbara Medeiros Araújo de Moura
UNISL

Iasmin Kelly Echer Vieira Freitas
FIMCA

Lorena Isabely Silva Queiroz
UNISL

Nathália Soave Tortora
FIMCA

Narah Berthyse Barbosa
UNIR

Rebecca Geovanna Cunha Leite
UNISL

Spencer Vaiciunas
UNIRIO

10.37885/220107429

RESUMO

A esofagite eosinofílica é definida como uma doença esofágica crônica, inflamatória, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados com disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica. Dessa forma, tem sido observada com maior frequência no sexo masculino e raça branca, tendo um pico de incidência em torno de 10 anos de idade, a clínica é variável, apresentando sintomas como vômitos, recusa alimentar, dor abdominal, náuseas, dieta seletiva, entre outros. O tratamento terá como objetivo aliviar os sintomas, controlar a inflamação e restaurar a função esofágica, sendo composto por dieta, drogas e dilatações. O prognóstico ainda não está bem estabelecido, mas os sintomas tendem a persistir até a idade adulta com períodos de melhora e piora. Contudo, a esofagite eosinofílica apresenta características distintas sendo a profundidade do infiltrado eosinofílico que as determina, e por esse motivo acredita-se que seja de provável origem imunológica, logo apresentam boa resposta à restrição da dieta ou ao uso de esteroides, tendo, portanto, uma melhor qualidade de vida e menor risco de complicações.

Palavras-chave: Imunologia, Esôfago, Histologia, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EEo) é definida como uma doença esofágica crônica, inflamatória, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados com disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica. (LUCENDO *et al*., 2017). O diagnóstico é feito pela endoscopia digestiva alta com biópsias que revelam infiltrado eosinofílico no esôfago maior ou igual a 15 eosinófilos por campo de grande aumento (≥15 eos/CGA) e ausência de aumento de eosinófilos em outros segmentos do tubo digestivo. (BLANCHRD *et al*., 2006).

Um dos fatores responsáveis pela EEo ser, atualmente, considerada uma doença emergente parece incluir-se no contexto do aumento generalizado da patologia alérgica, dado que cada vez mais as respostas alérgicas têm vindo a ser implicadas na patogênese desta doença. Os indivíduos atópicos parecem ter uma maior predisposição genética para desenvolver EEo, sendo os alergênicos ambientais (alergênicos alimentares e aeroalergênicos) potenciais contribuidores. (SOUSA *et al*., 2012).

Para tentar identificar os pacientes que podem ter EEo na prática, uma história mais detalhada deve ser obtida se sintomas como vômitos, refluxo, impactação alimentar, dificuldades de alimentação, azia ou dor abdominal forem identificados. Além disso, se esses forem observados e se uma criança tiver histórico de doença atópica ou história familiar de impactação alimentar, dilatação/alongamento. (FERREIRA, *et al*., 2018).

É comum que ocorra alguns desafios para a suspeita de EEo, os sintomas são muitas vezes inespecíficos e infrequentes, o quadro clínico apresentado nas diferentes faixas etária é bastante variado. Adolescentes costumam cursar com disfagia e impactação alimentar, já crianças menores cursam com dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e vômitos. Outro grande obstáculo é o curso lento da doença, devido a isso algumas crianças com EEo aprendem a compensar com modificações comportamentais nos padrões alimentares para evitar o surgimento de sintomas, como vômitos. Dessa forma, elas começam a evitar grandes refeições e alimentos de textura muito sólida. Tudo isso dificulta o fechamento do diagnóstico. (CHEHADE, 2016).

Existem várias opções para o manejo da EEo, inclusive IBPs (Inibidores da Bomba de Prótons), terapias de restrição alimentar, esteroides tópicos deglutidos e dilatações endoscópicas para estenoses esofágicas, têm sido usadas em pacientes pediátricos e adultos. Como a EEo é um distúrbio progressivo crônico, um tratamento de manutenção de longo prazo é normalmente necessário. (FERREIRA, *et al*., 2018).

Diante dos fatos abordados, o trabalho surge pela relevância do tema nas áreas da imunologia e alergologia, também para especificar os principais sintomas, achados clínicos e endoscópicos. Como já abordado, a EEo é uma doença antígeno-mediada, mas ainda existe

dificuldades para fechar diagnóstico devido a sua diversidade de apresentações clínicas, sintomatológicas e endoscópicas. Para evitar complicações decorrentes da EEo, como: vascularização esofágica diminuída, estreitamento esofágico e ruptura traumática de esôfago, é de suma importância aprofundar a compreensão da sintomatologia, a fim de tratar, de forma eficaz, possíveis ocorrências e reduzir a imprecisão de diagnósticos, criando um sistema de diagnóstico estabelecido. (ABE *et al.*, 2017).

Nesse sentido, tem-se como objetivo descrever os principais sintomas associados à imunologia e correlacionar com os exames laboratoriais e de imagem para um diagnóstico precoce, no intuito de diminuir possíveis complicações geradas pela EEo.

DESENVOLVIMENTO

A EEo tem sido observada com maior frequência no sexo masculino e raça branca, tendo um pico de incidência em torno de 10 anos de idade, sendo os maiores diagnósticos realizados em idade escolar. O aumento dos casos de EEo nos últimos anos resultou em novos estudos publicados sobre o tema, proporcionando um melhor entendimento e desafios também, como o difícil diagnóstico da doença (SBP, 2018).

Como não há nenhum sintoma e/ou sinal ao exame físico patognomônicos de EEo, a clínica é muito variável, principalmente nas diversas faixas etárias (VEIGA *et al.*, 2017). Em lactentes os sintomas se apresentam com recusa alimentar, vômitos, regurgitação, irritabilidade. As crianças, também podem ser vistos esses sinais, além de dor abdominal, sintomas de DRGE, aversão a comida. Já nos adolescentes pode ser visto disfagia, náuseas, sintomas de DRGE, dieta seletiva, impactação alimentar. Por último os adultos podem apresentar principalmente disfagia e impacto alimentar no esôfago. (FLEURY, 2013).

Além desses pacientes, existem um subgrupo chamado portadores de EEo responsiva a IBP, em que apresentam sintomas típicos de EEo, porém, sem refluxo gastroesofágico e que apresentam uma melhora clínica com uso de IBPs. Os sintomas variam com a faixa etária, porém a impactação alimentar é um sinal frequente, não patognomônico, da doença. Os sintomas da EEo e da DRGE são semelhantes, sendo considerada diagnóstico diferencial (FLEURY, 2013).

Em condições não patológicas, os eosinófilos podem ser encontrados em grande parte do trato gastrintestinal, com exceção do esôfago. Em pacientes com EEo, o critério diagnóstico histológico é a contagem de ≥15 eos/CGA na área de maior densidade eosinofílica, em uma ou mais amostras, sendo indicado a realização de 4 fragmentos durante a biópsia do esôfago médio-proximal e distal. Além disso, como forma de afastar a doença eosinofílica gastroduodenal, deve-se realizar avaliação da mucosa do estômago e duodeno. Os achados endoscópicos incluem traquealização, exsudato granular, sulcos ou estrias verticais,

edema com diminuição do padrão vascular, estenoses, estreitamento do calibre esofágico e fragilidade da mucosa tipo “papel crepom”. Os sinais endoscópicos podem caracterizar os perfis clínicos inflamatórios ou fibroestenóticos da EEo (SBP, 2018).

Em alguns casos, os pacientes apresentam uma incompatibilidade entre os sintomas e as características histológicas, tornando o tratamento um desafio que precisa ser individualizado. A terapêutica tem como objetivo aliviar os sintomas, controlar a inflamação e restaurar a função esofágica. Essa abordagem contempla os “3-D ‘s”: dieta, drogas e dilatações. (VEIGA *et al.*, 2017).

A maioria dos pacientes respondem bem à dieta elementar com rápido alívio dos sintomas e remissão histológica (SBP, 2018).

Essa dieta é feita com eliminação do alérgeno envolvido e uso de fórmulas de aminoácidos por 4-6 semanas, seguida pela reavaliação. Se ocorrer remissão, os alimentos são reintroduzidos lentamente, um de cada grupo a cada 5-7 dias. Na ausência de sintomas, a avaliação endoscópica deve ser feita antes da introdução de outro alimento. (FLEURY, 2013; VEIGA *et al.*, 2017).

Na recidiva de manifestações por determinado alimento, este deve ser excluído do cardápio. No entanto, a palatabilidade, o preço e a necessidade de grandes volumes de dieta contribuem para baixa taxa de adesão e comprometimento da qualidade de vida do paciente. (VEIGA *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico, por sua vez, envolve basicamente o uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) e corticoide inalatório deglutido. Os IBPs são considerados a primeira linha de tratamento para esses pacientes. Seu uso pode melhorar os sintomas de indivíduos que têm DRGE além de ser eficaz em EEO em adultos. Devem ser utilizadas em doses de 1 a 2 mg/kg/dia por 8 a 12 semanas seguidas de reavaliação endoscópica (VEIGA *et al.*, 2017). Se apresentar diminuição dos eosinófilos abaixo de 15 eos/CGA, o tratamento pode ser mantido apenas com IBP. Ademais, na ausência de sintomas clínicos a endoscopia nesse paciente deverá ser repetida em um ano. Por outro lado, se não responder aos IBP, deve-se considerar a indicação das outras opções terapêuticas (SBP, 2018).

Os esteróides, disponíveis como inaladores, são deglutidos em vez de inalados com objetivo de revestir a parede do esôfago, atuando de forma tópica. Os corticoides sistêmicos são considerados em situações de maior gravidade dos sintomas, por um curto período de tempo (SBP, 2018). A eficiência de qualquer terapia farmacológica/ dietética deve ser averiguada por meio de uma endoscopia de seguimento após um curso inicial de 6 a 12 semanas (VEIGA *et al.*, 2017).

A dilatação esofágica é benéfica em pacientes muito sintomáticos, com estreitamento do esôfago secundário a estenoses fixas, que causam impacto alimentar, e que não tenham

respondido de forma efetiva à dieta e às medicações orais (FLEURY, 2013). Entretanto, é um procedimento que deve ser realizado com muita cautela, tendo em vista a fragilidade do órgão e o risco de complicações como lacerações e perfuração. (SBP, 2018).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria 2018, o prognóstico ainda não está bem estabelecido, mas os sintomas tendem a persistir até a idade adulta com períodos de melhora e piora. A estenose fibrótica é uma complicação que pode decorrer da inflamação crônica e deposição de colágeno a longo prazo.

MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura, sua construção foi estabelecida a partir de pesquisa bibliográfica nas bases de dados dos últimos 5 anos (entre 2016 a 2021), objetivando analisar sobre a esofagite eosinofílica nos bancos de dados da: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino Ame ricana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), National Library of Medicine (PubMED) e Google Acadêmico. Para o desenvolvimento da revisão, foram seguidas as seguintes etapas: delimitação do tema a ser discutido, pesquisa a partir de descritores específicos; definição de critérios de inclusão e exclusão; pesquisa no banco de dados; análise e interpretação dos resultados para construção da revisão. Assim, a estratégia de busca estabeleceu o uso de descritores a partir da combinação das palavras-chave “esofagite eosinofílica”, “doenças do esôfago”, “alergia alimentar” e “alergia e imunologia” associados por meio dos operadores booleanos E e OU. Sendo assim, buscou-se artigos que fossem disponibilizados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Por fim, foram excluídas monografias, artigos não relacionados à temática, revisões bibliográficas e livros.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme os dados obtidos, ao discutirmos o perfil epidemiológico é possível destacar que é uma patologia rara que ocorre de forma variada tanto geograficamente quanto em grupos de diversas faixas etárias, tendo alta incidência em adultos do que em relação a crianças (MACEDO, 2021) apresentando características clínicas distintas sendo a profundidade do infiltrado eosinofílico que as determina, e por esse motivo acredita-se que seja de provável origem imunológica (RÉGIS, 2011; DE FARIA, 2017).

A grande dificuldade no diagnóstico da EEo é a diferenciação com a DRGE que além de apresentar uma clínica muito semelhante (disfagia, pirose, regurgitação, vômitos) também apresenta uma infiltração eosinofílica secundária (REGIS, 2011). Cabe ressaltar que apesar da terapia anti-refluxo ser utilizada em ambas esta não diminui a infiltração eosinofílica que é a principal responsável pelas complicações tardias da EEo e de acordo com DE FARIA

2017, homens entre 30 a 40 anos de idade, com disfagia e história pregressa de doenças alérgicas apresentam pelo menos um achado endoscópico compatível com a doença.

Nesse contexto, a suspeita de EEo deve ser levantada quando estiver frente a um caso (mais frequentemente pediátrico, mas também pode ser adulto) de um paciente com sintomas semelhantes a DRGE, principalmente quando não responde a terapia agressiva anti-refluxo, mas tem resultado à restrição da dieta. Vale ressaltar também o manejo específico para cada caso, oferecendo melhor qualidade de vida e aceitação da terapia por parte do paciente a fim de evitar complicações futuras. (MACEDO, 2021; REGIS, 2011).

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a eosofagite eosinofílica deve ser considerada em diferentes idades, em pacientes que apresentam sintomas semelhantes a DRGE e que apresentam boa resposta à restrição da dieta ou ao uso de esteroides. Vale ressaltar que é necessário alertar a classe médica sobre a importância do reconhecimento da esofagite eosinofílica e seus diagnósticos diferenciais. A terapia adequada deve fornecer uma melhor qualidade de vida e menor risco de complicações. Além disso, ainda se faz necessário mais estudos sobre a doença e novos meios de fazer o diagnóstico e monitorização de forma menos invasiva.

REFERÊNCIAS

1. ABE, Y. et al. **Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice**. Clinical Journal of Gastroenterology, v. 10, n. 2, p. 87–102, 1 abr. 2017.
2. CHEHADE, M. In time: **Eosinophilic esophagitis: when to suspect it and how to diagnose it in children and adolescents.** Revista Paulista de Pediatria, v. 34, n. 4, p. 395–396, 2016.
3. De Faria GE, Ferraz AR. **Esofagite Eosinofílica: Relato de caso.** Revista de Saúde. 2017 Jan./Jun.; 08 (1): 37-40
4. Departamento científico de gastroenterologia. **Esofagite Eosinofílica**. Sociedade Brasileira de Pediatria, Nº 3, Março de 2018.
5. Investigação e diagnóstico de esofagite eosinofílica. **Fleury,** 2013. Disponível em: < https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/investigacao-e-diagnostico-de- esofagite-eosinofilica> Acesso em: 22/11/2021;
6. MACEDO, K. V. et al. **Uso da dieta de eliminação no tratamento de Esofagite Eosinofílica: uma revisão de literatura.** Research, Society and Development, v.10, n.13, e 588101321552, 2021(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21552.
7. REGIS, G. C. et al. **Eosinophilic Esophagitis - Study of a series of cases in adults.** GED gastroenterol. endosc.dig. 2011: 30(3):103-109.
8. Veiga FMS, Castro APBM, Santos CJN, Dorna MB, Pastorino AC. **Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução?.** Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):363-372.

03

Influência do SARS-COV-2 sobre a hipertensão pulmonar associada à dupla lesão mitral reumática: um relato de caso

Autores: Hestephane do Vale Sousa
UFAM

Camila Fonseca Carneiro
UEA

Aline Oliveira Alves
UNL

Charles Maciel Ramos
UNL

Jucileide do Carmo Tonon Gonzalez
UNL

Maria do Socorro de Lucena Cardoso
UFAM

10.37885/220107474

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é descrever o relato de caso de uma paciente cardiopata que, ao se contaminar com a COVID-19, apresentou descompensação clínica de uma de suas comorbidades, a cardiopatia por estenose mitral de provável etiologia reumática. **Métodos:** O caso clínico foi coletado no sistema computacional pertencente à Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Francisca Mendes, localizado na cidade de Manaus, Amazonas. Além disso, para a realização da discussão do caso foi utilizada as bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs e Capes. **Resultados:** Atualmente, a literatura considera as doenças cardiovasculares como fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave da COVID-19. Somado a isso, o caso apresentando possuía outras particularidades que, ao serem analisadas, foram relacionados com pior prognóstico. **Conclusão:** Com isso, concluímos que, possivelmente, a paciente apresentou a forma grave da doença devido às comorbidades prévias da paciente que são consideradas fatores de risco.

Palavras-chave: Cardiopatia Reumática Cronica, Sars-cov-2, Covid-19, Hipertensão Pulmonar.

INTRODUÇÃO

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que "o surto do novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (EPSII)" que representa o nível mais alto de alerta da organização. Mas foi em 11 de março de 2020 que a OMS declarou o surto do novo coronavírus como uma pandemia. Trata-se de uma doença infecciosa de etiologia viral e altamente contagiosa, tendo como agente causador o vírus SARS-CoV-2, que apresenta uma fita simples de RNA, possui tropismo pelo sistema respiratório, mas pode acometer outros órgãos tais como rim, trato gastrointestinal, coração, sistema neurológico e hematológico (KHANDURI, *et al,* 2020).

Com isso, estudos foram realizados para identificar possíveis fatores de risco que poderiam predispor a eventuais manifestações graves da doença. Nesse sentido, a OMS declarou que diversas comorbidades tais como diabetes, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas, obesidade, tabagismo, etilismo e sedentarismo são fatores de risco para o desenvolvimento de um quadro clínico mais severo.

No caso das doenças cardiovasculares, a cardiopatia reumática crônica (CRC) pertence a esse grupo, no qual é definida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como uma patologia de manifestação tardia da febre reumática. Esta é uma complicação não supurativa da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, decorrente de uma resposta imune tardia a esta infecção em populações geneticamente predispostas. Estima-se que mais de 39 milhões de pessoas em todo o mundo possuem doenças cardíacas de origem reumática, sendo essas mais prevalentes nos países em desenvolvimento. Essa doença desenvolve-se por sequelas da febre reumática não tratada através da profilaxia secundária (BEATON, *et al,* 2020).

Já a hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) como uma doença progressiva, caracterizada pela elevação da pressão arterial pulmonar média acima de 20 mmHg. Essa cronificação da elevação da pressão arterial pulmonar pode ocasionar alteração na estrutura e/ou função do ventrículo direito (VD) e consequentemente óbito (SULICA, *et al,* 2021).

O caso que será descrito procura discutir uma possível relação entre a cardiopatia reumática crônica, hipertensão arterial pulmonar e a COVID-19, uma vez que doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo e foram identificadas como fatores de risco para a mortalidade total em pacientes com COVID-19 (LEYVA, *et al,* 2020). Além disso, dados recentes revelam que doenças cardiovasculares prévias são fatores de risco para o desenvolvimento das complicações ocasionadas pela COVID-19 (KHANDURI, *et al,* 2020).

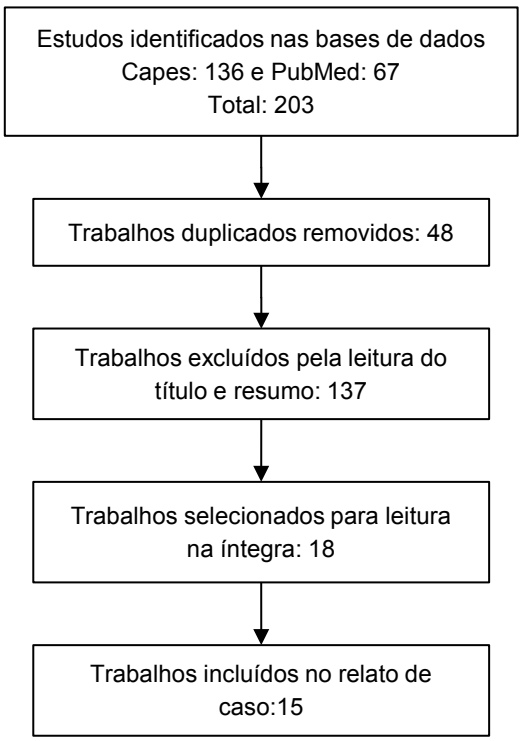
OBJETIVO

O objetivo deste estudo é descrever o relato de caso de uma paciente que é sabidamente cardiopata que, ao se contaminar com a COVID-19, apresentou descompensação clínica de uma de suas comorbidades, a estenose mitral de provável etiologia reumática. Ademais, esse trabalho visa discutir e levantar dados de literaturas prévias que relacionam a COVID-19 com outras comorbidades apresentadas pela paciente, tendo em vista os aspectos clínicos e fisiopatológicos envolvidos, juntamente com fatores e dados prognósticos. Assim, esse artigo propõe-se, portanto, um diálogo com a literatura sobre as possíveis intersecções entre o desenvolvimento e desfecho clínico da paciente em questão com a literatura atual.

MÉTODOS

O estudo apresentado trata-se de um relato de caso, caracterizado como um desenho observacional descritivo. O caso clínico foi coletado no sistema computacional pertencente à Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Francisca Mendes, localizado na cidade de Manaus, Amazonas. Em razão da dificuldade de contatar os familiares e a paciente, foi utilizado o termo de compromisso de uso de dados (TCUD) em substituição ao termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mas foi mantido o sigilo de quaisquer informações, bem como o anonimato da identidade da paciente e a utilização do prontuário para fins exclusivamente científicos.

Para a elaboração da discussão do relato do caso, foram selecionados artigos científicos presentes nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS e CAPES. Foram utilizados os seguintes termos de busca: a Palavras-chave “covid” vinculada a “AND” e “mitral stenosis” aos seguintes termos, alternativamente: “ mitral valve”, “rheumatic heart disease”, “mitral stenosis” e “pulmonary hypertension”. Os critérios de inclusão foram: relevância para o tema do relato de caso, artigos revisados por pares, idioma em inglês ou português e acesso ao artigo na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: estudos em população pediátrica. A seleção inicial foi realizada através da lida dos títulos dos artigos e a exclusão de vários selecionados ocorreu pela leitura dos resumos dos mesmos.



RELATO DE CASO

M.S.O., sexo feminino, 44 anos, parda, casada, dona de casa, natural de Itacoatiara-AM, residente em Manaus-AM, sabidamente cardiopata, obesa, com índice de massa corporal 31,6. Em 03 de junho de 2020, foi atendida no Hospital Pronto Socorro Delphina Aziz, Manaus-AM, com quadro de Síndrome Gripal iniciada há 11 dias, dispneia aos pequenos esforços, palpitação. No exame físico evidenciou-se taquicardia e presença de sopro holossistólico e diastólico em foco mitral.

- Ao realizar Ecocardiograma Transtorácico apresentou:
- Aumento significativo e átrio esquerdo (AE) 57mm
- Diâmetro de ventrículo direito (VD) 31mm
- Espessura Diastólica do Septo 10mm
- Fração de Ejeção (TEICHOLZ) 57%
- Hipertensão pulmonar de grau moderado com pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) de 51 mmHg.
- Valva mitral calcificada com abertura em domo do folheto anterior e mobilidade reduzida do folheto posterior. Ao doppler velocidade máxima de 2,3 m/s, gradiente de pico 18,5 mmHg e médio de 11,2 mmHg, área valvar aórtica (AVA) estimada pelo Pressure half time (PHT) de 1,0 cm2. Escore de Wikins de 9
- Valva aórtica calcificada com refluxo leve
- Valva Tricúspide com Insuficiência leve

– Fluxos ao Doppler e color doppler compatíveis com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.
– Discreto derrame pericárdico leve, adjacente a parede ínfero-lateral.

A tomografia computadorizada de Tórax (TC de Tórax) demonstrou opacidade em vidro fosco difuso em parênquima. Realizou-se sorologia para Sars-Cov-2, positivando IgG e IgM. A paciente permaneceu internada por 21 dias até que se alcançou a estabilidade hemodinâmica. Posteriormente, a mesma foi transferida para o Hospital Universitário Francisca Mendes (HUFM), no qual realizou a troca valvar.

Em 24 de junho de 2020, ao ser admitida no HUFM, apresentou nova descompensação do quadro clínico, com sinais de taquipneia e dispneia em repouso, dessaturação importante, necessitou de oxigênio macronebulizador de alto volume e foi diagnosticada com agudização da insuficiência cardíaca, classificada pela New York Heart Association (NYHA) como grau IV. Ao realizar eletrocardiograma de urgência, constatou presença de fibrilação atrial de alta resposta ventricular. Por essa razão, solicitou-se internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

Em UTI, a paciente realizou nova TC de Tórax e esta evidenciou:

– Edema agudo pulmonar
– Derrame pleural bilateral
– Espessamento de septos interlobulares (Linhas de Kerley)
– Opacidades em vidro fosco esparsos em ambos os pulmões
– Estrias densas de aspecto residual no lobo superior do pulmão esquerdo
– Atelectasias laminares/subsegmentares nas bases pulmonares.

Foram solicitados exames laboratoriais, nos quais o aumento de creatinoquinase total (CK-Total) e sua isoenzima MB (CKMB) eram pronunciados, 256.7u/l e 30.3u/l respectivamente.

A paciente recebeu suporte em Unidade de Terapia Intensiva, mas permaneceu com quadro de fibrilação atrial refratária ao tratamento, possivelmente pelo aumento importante do átrio esquerdo. Posteriormente, a paciente evoluiu com déficit neurológico focal agudo. Ao ser realizada TC de Crânio, evidenciou-se discreta área hipodensa situada na região núcleo-capsular direita, com epicentro no núcleo lentiforme e coroa radiada correspondentes, com aspecto sugestivo de AVCi subagudo.

Permaneceu internada em UTI até a estabilização do quadro clínico e programação para cirurgia de troca valvar (implante de prótese valvar mitral mecânica n° 31), que só foi realizada no dia 20 de julho de 2020.

DISCUSSÃO

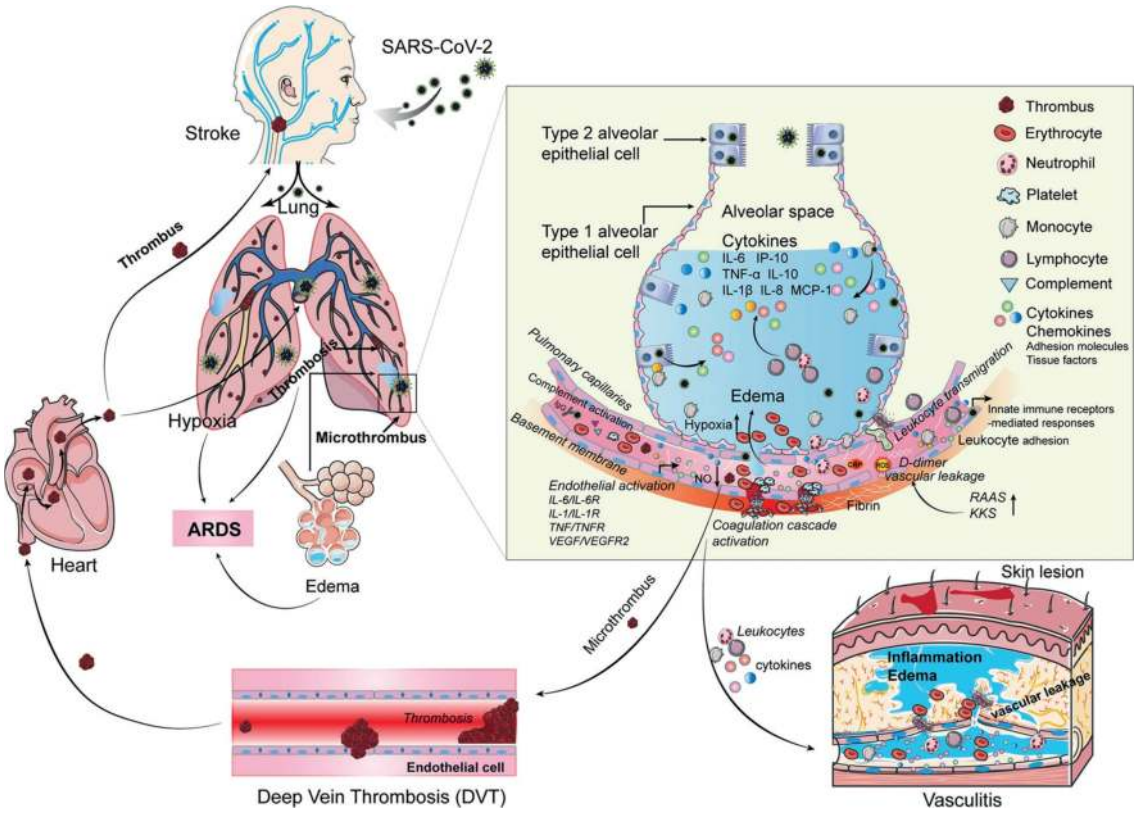
A paciente apresentada possui como comorbidades a cardiopatia reumática crônica (CRC) e hipertensão arterial pulmonar (HAP), no qual esta última pode ser uma consequência da própria valvopatia, desenvolvida pela febre reumática. Como a OMS alertou que portadores de doenças crônicas, tais como diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, entre outras, possuem risco aumentado para desenvolver formas graves da COVID-19 e, juntamente a esse alerta, a World Heart Federation (WHF) incluiu a doença cardíaca de origem reumática como fator de risco para a forma grave da COVID-19, o presente estudo propôs investigar tal relação, avaliando se a contração da COVID 19 pela paciente levou o quadro clínico da mesma a desencadear uma série de agressões virais diretas ou indiretas, devido ao estado inflamatório (KIRKLEY, *et al,* 2021).

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus respiratório SARS-Cov-2. Esse vírus possui, em sua superfície, uma proteína denominada spike. Esta se liga aos receptores ECA2, presentes em diversos órgãos, e permite a invasão viral na célula hospedeira (NUCHE, *et al,* 2020). Contudo, estudos ainda estão em andamento para elucidar a fisiopatologia da COVID-19 e a relação com a apresentação das diferentes formas da doença.

Entretanto, cabe ressaltar que o papel dos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) na COVID-19 é muito discutido e controverso. A ECA2 tem atuação no balanceamento da resposta imune inata e, quando expressa, diminui a liberação de citocinas. Porém, a infecção pelo SARS-Cov-2 diminui a expressão deste receptor e favorece maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que aumenta a disfunção endotelial e, por sua vez, aumenta ainda mais os efeitos inflamatórios e trombóticos (NUCHE, *et al,* 2020) e (KIRKLEY, *et al,* 2021).

De todo modo, a COVID-19 possui uma grande variedade de apresentações clínicas e manifesta-se desde uma síndrome gripal até uma SDRA. No caso do quadro clínico grave da COVID-19, estudos apontam que ocorre uma resposta inflamatória exacerbada (NUCHE, 2020). Essa resposta imune adaptativa desbalanceada acarretaria em uma reação inflamatória persistente e severa, agravando a destruição pulmonar, até que resulte na síndrome respiratória aguda grave (SRDA) (KIRKLEY, *et al,* 2021).

Figura 1. Imunologia e Fisiopatologia da COVID-19.



Fonte: Jin, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. Nature, 24 Nov. 2020.

Aliás, estudos recentes demonstram que a infecção pela COVID-19 pode provocar manifestações cardíacas, tais como: lesão cardíaca aguda, arritmias, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite (LIU, *et al,* 2020) e (KAELY, *et al,* 2021). No que se refere à arritmia atrial de alta resposta e à elevação das enzimas cardíacas, pode-se inferir que as formas graves da COVID-19 levam à distúrbios eletrolíticos significativos, que predispõe ao surgimento das arritmias cardíacas (LIU, *et al,* 2020). Inclusive foi relatado que arritmias atriais e ventriculares foram encontradas mais frequentemente em pacientes com COVID-19 (LIU, *et al,* 2020). Em um estudo que incluiu 138 pacientes hospitalizados com COVID-19, as arritmias foram identificadas em 16,7% dos pacientes hospitalizados e 44,4% dos pacientes de UTI. Além disso, pacientes com níveis elevados de troponina desenvolveram arritmias malignas mais frequentes (6 pacientes [11,5%] vs. 7 pacientes [5,2%]), em comparação com pacientes sem troponina elevada (LIU, *et al,* 2020).

Em vista disso, outros estudos estabeleceram relação entre o aumento das enzimas cardíacas com pior prognóstico em pacientes com COVID-19, referindo que a elevação da troponina cardíaca, proteína C reativa, do dímero D, creatinina quinase (CK-MB), miosina, N-terminal pro-hormônio BNP (NT- proBNP) se correlacionou diretamente com o aumento da gravidade da doença e da taxa de letalidade (LIU, *et al,* 2020). No entanto, mesmo que a paciente apresentada possuiu aumento desses marcadores, é importante salientar que

a presença deles é bastante inespecífica em pacientes com COVID-19 (LIU, *et al,* 2020) e (Kirkley, *et al,* 2021).

Embora não se saiba a dimensão da relação entre COVID-19 e a doença cardíaca reumática, devido à escassa literatura, a WHF propôs que esse risco existe e que provavelmente é maior em pacientes com valvopatias mais graves e maior ainda em pacientes com hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca (BEATON, *et al,* 2020). Contudo, a paciente possui outras particularidades a serem discutidas além da cardiopatia reumática, tais como a hipertensão arterial pulmonar, fibrilação atrial de alta resposta e o aumento das enzimas cardíacas.

Ao avaliarmos a relação entre a COVID-19 com a hipertensão pulmonar, uma coorte retrospectiva realizada em um grande hospital terciário na cidade de Nova York, que incluiu 214 pacientes com COVID-19, associou a hipertensão pulmonar com a maior chance de mortalidade (WATS, *et al,* 2020). Já uma pesquisa internacional, realizada em 47 centros de referência de HAP em 28 países, evidenciou 70 casos de COVID-19 identificados em pacientes com HAP. A taxa de letalidade observada foi de 19%, que é mais alta do que na população geral (SULICA, *et al,* 2021). Porém, ainda não há um consenso quanto a essas conclusões, pois uma meta-análise redigida por Zhao propôs que a HPA possui o mesmo fator de risco que outras comorbidades, e ainda citou que especialistas de mais de 32 centros de HAP dos EUA responderam a uma consulta da Associação de Hipertensão Pulmonar e levantou-se que dos 13 casos de COVID-19 em pacientes com HAP apresentados, houve apenas 1 relato de óbito (SCURI, *et al,* 2020).

Além dessa possível relação de HAP com aumento da mortalidade, o trabalho de Nuche *et al,* 2020, propôs que a própria infecção pela COVID-19 pode causar a hipertensão pulmonar, devido à lesão endotelial. Essa lesão, acrescida da inflamação perivascular, predisporia um estado pró-trombótico, que ocasionaria vasoconstrição e, finalmente, resultaria na obliteração vascular e espessamento da parede, aumentando a pressão intra-arterial, isto é, no que consiste a hipertensão arterial pulmonar (NUCHE, *et al,* 2020). Mas, como já citado anteriormente, provavelmente, a hipertensão arterial pulmonar da paciente foi desenvolvida devido à valvopatia de origem reumática.

Um relato de caso apresentando por Khanduri, de 2020, correlacionava a COVID-19 como potencializadora do dano valvar, em que o paciente evoluiu com edema pulmonar, insuficiência respiratória secundária a insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal e fibrilação atrial de alta resposta ventricular, semelhante a paciente do nosso estudo. O estudo de Khanduri propôs que a insuficiência valvar poderia ser secundária à lesão viral, devido ao acometimento das células endoteliais dos capilares adjacentes às valvas.

Contudo, diante da abordagem supracitada e do estudo discorrido, foi possível identificar a relação entre as comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular com a COVID-19 e verificou-se que os pacientes portadores de doenças cardíacas têm um prognóstico negativo

diante da doença provocada pela infecção por SARS-CoV-2. Além disso, estudos relatam casos de pacientes que desenvolveram lesões cardíacas secundárias pós-infecção por COVID-19. Logo, pode-se dizer que a paciente possui fatores de risco para desenvolver formas graves da COVID-19.

CONCLUSÃO

Mediante o relato de caso, pressupõe-se que pacientes com doenças cardiovasculares, inclusive hipertensão pulmonar, com infecção pelo novo coronavírus têm maior tendência a evoluir com complicações. São necessários, no entanto, estudos primários multicêntricos que atestem a modulação de cardiopatias pelo novo coronavírus. Este estudo cumpre a finalidade de observar e relatar as características da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com comorbidades cardíacas, sejam previamente ou posteriormente à infecção viral.

REFERÊNCIAS

1. ANWAR, Asad *et al.* A specialised cardiorespiratory team approach in the intensive care management of COVID-19 patients: A specialised cardiorespiratory team approach in the intensive care management of COVID-19 patients. **Clinical Medicine**, [*s. l.*], v. 21, ed. 2, p. 101-106, 12 mar. 2021. DOI 10.7861/clinmed.2020-0788. Disponível em: https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/21/2/101. Acesso em: 4 jan. 2022.

2. BELGE, C. *et al*. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. **Original Research Letter**, [*s. l.*], v. 520, p. 1-4, 10 jun. 2020. DOI 10.1183/23120541.00520-2020. Disponível em: https://openres.ersjournals.com/content/6/4/00520-2020. Acesso em: 5 jan. 2022.

3. DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA FEBRE REUMÁTICA. Brasil: [*s. n.*], 2009- . Anual. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febrereumatica_93supl04.pdf. Acesso em: 3 jan. 2022.

4. HARJAI, Kishore J. *et al*. Coronary and Structural Heart Disease Interventions During COVID-19 Pandemic: A Road Map for Clinicians and Health Care Delivery Systems. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, [*s. l.*], v. 21, p. 939-945, 8 jun. 2020. DOI 10.1016/j.carrev.2020.06.013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553838920303626?via%3Dihub. Acesso em: 4 jan. 2022.

5. KAELEY, Nidhi *et al*. Cardiovascular manifestations of COVID-19: A case series. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [*s. l.*], v. 10, ed. 10, 20 out. 2021. DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc_232_21. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34934708/. Acesso em: 4 jan. 2022.

6. KESKIN, Gokhan *et al*. Should We Postpone Elective Cardiovascular Procedures and Percutaneous Coronary Interventions During the COVID-19 Pandemic?. **The Heart Surgery Forum**, [*s. l.*], v. 24, p. 22-30, 10 fev. 2021. DOI 10.1532/hsf.3385. Disponível em: https://journal.hsforum.com/index.php/HSF/article/view/3385. Acesso em: 3 jan. 2022.

7. KIRKLEY, Kirstie *et al*. The ongoing impact of COVID-19 on adult cardiac surgery and suggestions for safe continuation throughout the pandemic: a review of expert opinions. **Sage journals**, [*s. l.*], p. 1-10, 13 mar. 2021. DOI 10.1177/02676591211013730. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02676591211013730. Acesso em: 3 jan. 2022.

8. KRISHNAN, Usha S. *et al*. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Down Syndrome, Congenital Heart Disease, and Pulmonary Hypertension: Is Down Syndrome a Risk Factor?. **The Journal of Pediatrics**, [*s. l.*], v. 225, p. 246-248, 1 out. 2020. DOI 10.1016/j.jpeds.2020.06.076. Disponível em: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30830-1/fulltext. Acesso em: 5 jan. 2022.

9. LEYVA, Francisco *et al*. Cardiac operations and interventions during the COVID-19 pandemic: a nationwide perspective. **Europace**, [*s. l.*], v. 23, p. 928-936, 24 maio 2021. DOI 10.1093/europace/euab116.431. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8194528/. Acesso em: 4 jan. 2022.

10. LIU, Jing *et al*. Coronavirus disease?19 and cardiovascular disease: A risk factor or a risk marker?. **Medical Virology**, [*s. l.*], v. 31, ed. 3, p. 1-9, 22 set. 2020. DOI 10.1002/rmv.2172. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2172. Acesso em: 4 jan. 2022.

11. NUCHE, Jorge *et al*. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation: Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. **Diagnostics**, [*s. l.*], v. 10, ed. 8, p. 1-17, 31 jul. 2021. DOI 10.3390/diagnostics10080548. Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-4418/10/8/548. Acesso em: 5 jan. 2022.

12. OPAS, PAHO. Histórico da pandemia de COVID-19. *In*: **Histórico da pandemia de COVID-19**. [*S. l.*], 20 mar. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19. Acesso em: 5 jan. 2022.

13. SCURI, Piermario *et al*. An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia: An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia. **Research Letter**, [*s. l.*], v. 10, ed. 3, p. 1-3, 14 ago. 2020. DOI 10.1177/2045894020956581. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2045894020956581. Acesso em: 3 jan. 2022.

14. SHAH, Benoy Nalin *et al*. Outpatient management of heart valve disease following the COVID-19 pandemic: implications for present and future care. **Heart**: bmj, [*s. l.*], v. 106, p. 1549-1554, 25 set. 2020. DOI 10.1136/heartjnl-2020-317600. Disponível em: https://heart.bmj.com/content/106/20/1549. Acesso em: 4 jan. 2022.

15. SULICA, Roxana *et al*. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. **Diagnostics**, [*s. l.*], v. 11, ed. 128, p. 1-9, 15 jan. 2021. DOI 10.3390/diagnostics11010128. Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/128. Acesso em: 3 jan. 2022.

16. WATS, Karan *et al*. Association of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension with adverse 30-day outcomes in COVID-19 patients. **Pulmonary Circulation,** [*s. l.*], v. 11, ed. 2, p. 1-9, 11 mar. 2021. DOI 10.1177/20458940211007040. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/20458940211007040. Acesso em: 5 jan. 2022.

17. YOGESWARAN, Athiththan *et al*. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on pulmonary hypertension out-patient clinics in Germany: a multi-centre study. **Pulmonary Circulation**, [*s. l.*], v. 10, ed. 3, p. 1-3, 16 jun. 2020. DOI 10.1177/2045894020941682. Disponível em: 2045894020941682. Acesso em: 5 jan. 2022.

04

Pneumonia bacteriana secundária ao Covid: uma revisão de literatura

Bruna Pechim Saldanha
UNISL

Ana Clara Acco Jaconi
UNISL

Flávio José Esparo Coelho Júnior
UNISL

Gabriela Gonçalves
UNISL

Jéssica Meireles Nogueira
UNISL

Paulo de Tarso dos Santos Júnior
UNISL

Raquel Dutra Massad
UNISL

Safyra Zampieron Bezerra da Silva
UNISL

Susanna Cristina de Carvalho Fernando
UNISL

Ana Carolina Terra Cruz
CEMETRON

doi 10.37885/220207612

RESUMO

A *Coronavírus Disease 2019* (COVID-19) é uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, que levou a um estado pandêmico com um alto número de óbitos. Como um grande fator relacionado à gravidade e mortalidade da patologia se tem associação da pneumonia bacteriana presente em 6,9% dos casos de COVID e com 77,3% de internações em unidades de terapia intensiva quando presentes. Os casos de infecção bacteriana oportunista ganham força ao se associar com o sistema imunológico pulmonar prejudicado em especial os linfócitos, o uso de ventilação mecânica invasiva, cateteres e tempo de hospitalização prolongado, todos estes fatores presentes em pacientes com quadros de COVID-19 já graves reforçando novamente a alta mortalidade nos casos de coinfecção.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Infecções por Coronavírus.

INTRODUÇÃO

A pneumonia é um processo inflamatório agudo e infiltrativo do tecido intersticial pulmonar que desencadeia ação de células inflamatórias em resposta à agressão de um determinado agente microbiano sendo eles: vírus, bactérias e fungos (1). Podem ser identificadas por pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), nosocomiais e ainda existem as conhecidas como síndromes de pneumonias atípicas, que podem ser classificadas baseadas em critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (4).

Trata-se de um problema de saúde pública, sendo causa de morbidade e mortalidade em diversas faixas etárias (3), com as taxas variando de acordo com a população e o contexto de status imunológico, desde 1%, em pacientes ambulatoriais, até 50%, em pacientes hospitalizados (6;8).

De acordo com um relatório do Office for National Statistics (ONS), epidemiologicamente, o número de óbitos por influenza e pneumonia nos primeiros oito meses de cada ano tem sido menor do que o número de mortes por COVID-19, entre janeiro e agosto do ano 2020, o COVID-19 foi listada como a causa da morte em 48.168 mortes registrada em países como Inglaterra e País de Gales, enquanto a pneumonia foi responsável por 13.619 óbitos.

No Brasil, dados provenientes do Sistema Único de Saúde revelaram que a pneumonia foi a segunda causa de hospitalização em 2017, sendo responsável por aproximadamente 14% de todas as hospitalizações (3).

Dados do Portal da Transparência- Registro Civil em 2020, revelaram que o número de óbitos por doenças respiratórias, em todo o Brasil, já é superior ao mesmo período em 2019. Os números se baseiam nas Declarações de Óbito registradas nos cartórios relacionadas à “covid-19” e a “causas respiratórias”. No Brasil, de 1° de janeiro a 12 de maio de 2020, já são 70.437 óbitos por pneumonia. O número já é superior aos dados de 2019 referentes a um período de tempo um pouco maior, com 66.170 registros de pneumonia (5).

Por se tratar de uma síndrome, a COVID-19 apresenta diversas intercorrências ao longo da evolução da doença. Nesse contexto, uma das intercorrências que começam a ter maior destaque na literatura médica é aquela associada às infecções secundárias (14;18;19).

O potencial dano pulmonar tem despertado progressivo interesse em pesquisadores em todo o mundo. Gattinoni *et al.* estudaram a evolução de pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda secundária à COVID-19 (*coronavírus disease 2019*) e com critérios para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) admitidos em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) com acometimentos secundários à infecção primária.

Em pacientes graves com COVID-19, a exacerbação da resposta inflamatória tem sido muito reportada em diversos estudos que evidenciam que as citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6, estão associadas à lesão pulmonar. A infecção por SARS-CoV-2 pode

causar danos aos linfócitos, especialmente células B, células T e células NK, o que pode levar ao comprometimento do sistema imunológico durante o período da doença. A diminuição dos linfócitos e da função imunológica do hospedeiro pode ser uma das principais razões para as coinfecções por grupos de microrganismos (17).

De fato, parece haver certa interação inflamatória entre as bactérias e o SARS-CoV-2. Além do *status* imunológico alterado e da antibioticoterapia prolongada, pacientes gravemente enfermos têm maior probabilidade de receber tratamentos com cateteres invasivos e serem submetidos à ventilação mecânica, resultando também em maior sensibilidade a infecções secundárias, principalmente por patógenos multirresistentes (23;9).

A coinfecção com pneumonia bacteriana é um desafio na pandemia, porém estudos tem relatado taxas relativamente baixas, em torno de 7% (9).

Para os pacientes internados, principalmente os que cursam com quadro grave e necessitam de internação em Unidades de Terapia Intensiva, sobretudo em uma fase mais tardia da infecção por COVID-19, há o risco de superinfecção por bactérias hospitalares, as quais geralmente são mais resistentes. O sistema imunológico enfraquecido pelo SARS-CoV-2 facilita o desenvolvimento de infecções bacterianas nos indivíduos com COVID-19, o que é agravado pelo uso de dispositivos invasivos, tais como a ventilação mecânica, em que há a formação de um biofilme bacteriano, sendo este um dos principais mecanismos que facilitam o desenvolvimento da pneumonia bacteriana (6). Neste cenário, as principais bactérias relacionadas à pneumonia hospitalar são *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus aureus* (6;10;12;13;14).

Diante do exposto, o principal objetivo deste trabalho é demonstrar, por meio de estudos já publicados, a avaliação das infecções pulmonares secundárias bacterianas por COVID, e a sua gravidade.

DESENVOLVIMENTO

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta uma série de manifestações clínicas a priori com início no trato respiratório superior e, a posteriori, podendo espalhar-se para o inferior; de modo que algumas complicações podem ser explicadas quando a infecção afeta os pulmões, como no caso da pneumonia moderada ou grave (19).

Nesse sentido, o sistema respiratório sofre com as respostas imunológicas em excesso, desencadeadas pela infecção viral, de forma que os processos de defesa são ativados pela tempestade de citocinas (IL-1, IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral alfa e quimiocinas); com isso, há o estímulo das vias bioquímicas e a produção de marcadores de lesão tecidual, podendo chegar ao colapso do tecido pulmonar (22).

A pneumonia, que se encontra dentre as principais patologias associadas ao COVID-19, pode se manifestar de diferentes formas e apresentar difícil detecção de sua etiologia devido ao alto índice de contaminação durante a coleta da amostra. Nos casos mais graves de COVID-19, essa pode estar associada também à síndrome respiratória aguda grave, sendo que com o enfraquecimento do sistema imunológico pelo vírus, o desenvolvimento de infecções bacterianas torna-se facilitado (22;10).

Notou-se que a pneumonia secundária, portanto, desenvolve-se geralmente após a fase inicial da infecção viral ou logo na fase de recuperação (8). Ademais, a VMI (Ventilação Mecânica Invasiva) tornou-se essencial como modalidade terapêutica nos casos mais graves de infecção por coronavírus; fator esse, que contribuiu para o aumento das coinfecções e de superinfecções secundárias, visto que a VMI pode ocasionar lesões tanto biofísicas quanto bioquímicas, principalmente pela necessidade de uso de drogas imunossupressoras somada a exacerbação da atividade imunológica (15).

O estudo foi construído baseado nos resultados das pesquisas bibliográficas feitas nas bases de dados, MEDLINE/Pubmed e Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Visando o desenvolvimento da revisão, foram seguidas as consecutivas etapas: delimitação do tema a ser discutido; pesquisa com utilização dos descritores específicos; designação de critérios de inclusão e exclusão; pesquisa no banco de dados; construção da revisão através da análise e interpretação dos resultados.

Salienta-se que, quanto ao tema citado traçou-se a correlação entre infecções pulmonares secundárias, COVID-19 e a resposta inflamatória. Dessa forma, foram usadas como estabelecimento dos descritores a combinação das seguintes palavras-chave: “COVID-19”, “pneumonia”, “infecções secundárias” e “resposta imune” associadas por meio dos operadores booleanos E e OU. Além do mais, foram buscados artigos disponíveis nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Outrossim, as pesquisas foram feitas entre os meses de novembro de 2021 e janeiro de 2022.

Por fim, é importante acentuar o critério de inclusão de publicações por meio do ano de publicação, após 2017, e como critério de exclusão artigos que não exponham o tema em discussão e sejam publicados anteriormente ao ano de 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de ser uma doença pouco fatal, o SARS-CoV-2 tem alta capacidade de transmissão e, desse modo, espalhou-se pelo mundo afetando, principalmente as populações vulneráveis aos fatores socioeconômicos, tais como aglomeração no transporte, trabalho e moradia, acesso e/ou oferta precária de serviços médios, uso insuficiente de equipamentos de proteção individual e higiene pessoal inadequada. Enquanto na questão biológica, deficiências

nutricionais, comorbidades prévias, deficiências do sistema imunológico, coinfecções e resistência antimicrobiana são alguns dos agravantes das condições que contribuíram para piores desfechos na evolução da COVID-19 (21).

As manifestações clínicas do COVID-19 variam desde o assintomático e sintomas respiratórios leves, como febre, fadiga, tosse seca, anorexia, mialgia, dispneia e produção de catarro, até casos graves, cursando com dispneia, hipoxemia, grande envolvimento pulmonar nos estudos por imagem, insuficiência respiratória, choque e insuficiência de múltiplos órgãos (5). Tais sintomas são semelhantes aos sintomas das infecções bacterianas secundárias, dificultando o diagnóstico, portanto, deve-se atentar para a possibilidade de pneumonia quando o paciente cursar com febre persistente e hemograma que revele neutrofilia (2;7).

Dessa forma, para auxiliar no diagnóstico, existe a procalcitonina, um biomarcador sérico responsável por diferenciar infecções bacterianas de inflamação e infecções por outros agentes. Porém, é importante atentar-se que em casos mais graves de COVID-19, a procalcitonina pode aumentar havendo ou não coinfecção bacteriana. Além disso, os exames de imagens contribuem para fechar o diagnóstico, os achados comuns são opacificação lobar ou segmentar, podendo ou não apresentar broncogramas aéreos na radiografia de tórax, e consolidação densa focal segmentar ou lobar com ou sem opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada (7).

Assim como, pode-se tentar isolar o agente causal da pneumonia, que, apesar de que quando não é coletado uma amostra significativa e de boa qualidade, apresenta baixa especificidade e sensibilidade, quando realizado corretamente, pode ser importante para a avaliação inicial devido à possibilidade de realizar diversos exames. Além disso, a hemocultura também é uma opção, podendo ser coletada, duas séries de três amostras colhidas em diferentes locais, ou a critério médico (7).

Nesse contexto, segundo as referências analisadas por (21), os agentes etiológicos mais encontrados nos pacientes hospitalizados, em ordem decrescente foram: Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Streptococcus pneumoniae e Enterococcus spp., o autor ainda ressalta que cada estudo revelou um diferente perfil de bactérias predominantes, mesmo quando se trata de uma única macrorregião.

Ademais, os estudos revisados por Araújo *et al.*, (2021) revelaram que apenas 3,5% dos pacientes diagnosticados com COVID-19 já chegaram ao hospital com uma coinfecção, enquanto 14,3% apresentavam uma infecção secundária. Em síntese, no total, 6,9% dos pacientes com SARS-CoV-2 tiveram uma infecção bacteriana, e 8,1% entre os pacientes em estado grave. Ainda assim, dentre os demais coronavírus, o SARS-CoV-2 apresenta a menor taxa de coinfecção.

Contudo, quando comparado os pacientes diagnosticados com COVID-19 sem infecções secundárias, os pacientes que apresentaram infecção secundária registraram maior número nas internações em UTI (77,3% vs. 53,3%), no número de complicações com choque respiratório (59,1% vs. 30%), na necessidade de VMI (63,6% vs. 33,3%), e na menor média absoluta do número de linfócitos (1455/mm3 vs. 5700/mm3), sendo o número de linfócitos é um importante avaliador do sistema imune do paciente e de seu estado. Ainda, entre as primeiras pesquisas realizadas em Wuhan, na China, apontaram que infecções tanto fúngicas quanto bacterianas estavam relacionadas aos casos mais severos de COVID-19, além de que 50% dos casos que terminaram em óbito, foram de pacientes com infecções secundárias (21).

Dessa forma, embora estatisticamente baixa, a pneumonia secundária à COVID-19 leva ao agravamento da doença e maior chance de óbito quando presente. Portanto, a terapia antimicrobiana empírica é recomendada apenas para pacientes com quadro sugestivo, ou seja, apresentando radiografias de tórax que sugerem infecção bacteriana, necessidade de internação direta na UTI ou que estão gravemente imunocomprometidos (2). Assim como, compreender o perfil dos pacientes coinfectados com COVID-19 e a prevalência dos patógenos mais comuns, as variáveis que acompanham tal condição clínica, é fundamental para o desenvolvimento de protocolos visando o tratamento mais adequado do paciente, especialmente nos casos críticos que necessitem de VMI, nos quais a infecção secundária é mais comum (21).

Por conseguinte, a conclusão de diferentes estudos foi de que as infecções secundárias são raras e que não justifica o alto índice de prescrição empírica de antibióticos de amplo espectro no tratamento do SARS-CoV-2, que chegam a 72% de uso em pacientes antes da confirmação da coinfecção. Pois, dessa forma, aumenta-se a probabilidade de surgimento de bactérias resistentes, que não somente apresentam risco para o paciente, que já se encontra em estado de saúde debilitado, mas também para profissionais de saúde e outros pacientes, principalmente aqueles com o sistema imune já comprometido. Além do mais, o aumento no número de pessoas tomando antibióticos sem necessidade e circulando em ambientes hospitalares e UTIs, também aumenta as chances de propagação de cepas multirresistentes (2;21).

Adicionalmente, Sanches (2021) relata que muitos estudos clínicos recentes não avaliaram as infecções secundárias entre as comorbidades mais preocupantes do COVID-19, trazendo um alerta para possível negligência no número de casos. A justificativa está na curiosidade da comunidade científica em entender esse patógeno que ainda é pouco conhecido, por isso, a maioria dos estudos focam em investigar os processos de evolução clínicopatológica do SARS-CoV-2, na identificação de comorbidades pré-hospitalares ou

aparentes e na estratificação de risco dos pacientes. Também é lembrado por Dias *et al.* (2020) que a letalidade pode variar de acordo com o local que o estudo é realizado, pois há países que testam apenas os casos graves e as médias podem chegar entre 10 a 12%, enquanto em países que os casos leves e moderados são testados, a média fica em torno de 2%. Assim como alega que em muitos casos de pneumonia e de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), o diagnóstico etiológico não poderá ser definido.

Além disso, outra complicação do COVID-19 é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual necessita de ventilação mecânica de suporte. No entanto, sabe-se que a ventilação mecânica invasiva aumenta o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), impactando no tempo de internamento e na taxa de mortalidade (18). Nesse sentido, pela dificuldade em erradicar as bactérias mais comuns, medidas profiláticas como sistema de aspiração traqueal fechado para os pacientes em VMI, utilização de álcool em gel para descontaminar as mãos, desinfecção frequente e eficaz do ambiente e o uso inalatório da polimixina B para pacientes com evidência de pneumonia devem ser adotadas como medidas básicas para manejo apropriado do paciente com COVID-19 que necessitem de VMI (21).

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos analisados, verifica-se que infecções secundárias bacterianas causadas pela pneumonia, encontram-se dentre as principais complicações da infecção por SARS-CoV-2, geralmente se desenvolvendo após a fase inicial da infecção viral ou na fase de recuperação do paciente. O vírus inicialmente debilita o sistema imunológico, o que predispõe o desenvolvimento de infecções bacterianas. Os exames de imagens e achados clínicos levam os pacientes ao uso de dispositivos invasivos como a ventilação invasiva contribuem como fator de risco para coinfecção ou superinfecção secundária. Com isso, ressalta-se a importância da prevenção contra a doença do Coronavírus, e medidas que reduzam o risco de infecção secundária, uma vez que os danos causados aumentam o risco de resistência do patógeno e causa a morte de 50% dos contaminados pela infecção secundária.

REFERÊNCIAS

1. ALMAND, Erin A.; MOORE, Matthew D.; JAYKUS, Lee-Ann. Interações vírus-bactéria: um tópico emergente na infecção humana. **Vírus**, v. 9, n. 3, pág. 58, 2017.

2. ARAÚJO, Luane Oliveira *et al*. COINFECÇÃO COM StaphylococcusaureusCOMO AGRAVANTE DA COVID-19. **Unimontes Científica**, [*s. l.*], 18 jun. 2021. DOI https://doi.org/10.46551/ruc.v22n1aXX. Disponível em: https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/4310/4298. Acesso em: 26 jan. 2022.

3. Brasil, Ministério da Saúde. *Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS,* Morbimortalidade Hospitalar do SUS por local de residência. Disponível em **http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def**. Acesso em 17 de dezembro de 2021.

4. BUEHLER, Philipp K. et al. As superinfecções pulmonares bacterianas estão associadas a uma maior duração da ventilação em pacientes com COVID-19 em estado crítico. **Cell Reports Medicine**, v. 2, n. 4, pág. 100229, 2021.

5. CALDAS, Ana Carolina. Aumento de mortes por pneumonia levanta suspeitas sobre subnotificação de covid-19, 2020. Disponível em: **<https://www.brasildefato.com.br/2020/05/15/aumento-de-mortes-por-pneumonia-levanta-suspeitas-sobre-subnotificacao-de-covid-19>**. Acesso em 17 de dezembro de 2021.

6. CAMPOS, Nataly Gurgel; DA COSTA, Rayana Fialho. Alterações pulmonares causadas pelo novo Coronavírus (COVID-19) e o uso da ventilação mecânica invasiva. **Journal of Health & Biological Sciences**, [*s. l.*], p. 1-3, 2020. DOI https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3185.p1-3.2020. Disponível em: https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3185/1080. Acesso em: 17 dez. 2021.

7. CATÃO, R. M. R.; LIMA, L. M.; LEAL, F. M. Pneumonia bacteriana associada à COVID-19. **Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.**, [*s. l.*], 5 ago. 2021. Disponível em: https://www.sbac.org.br/blog/2021/08/05/pneumonia-bacteriana-associada-a-covid-19/. Acesso em: 26 jan. 2022.

8. CHATE, Rodrigo Caruso *et al*. Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [*S. l.*], p. 1-4, 19 mar. 2020. DOI https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200121. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/jFTxWpNjgx9ZYjCXJpBT9Kf/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 16 dez. 2021.

9. CHEN X, LIAO B, CHENG L, PENG X, XU X, LI Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. **Appl Microbiol Biotechnol**. 2020 Sep;104(18):7777-7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6. Epub 2020 Aug 11.

10. COLABORATIVO, Espaço et al. Pneumonia bacteriana associada à COVID-19.

11. DIAS, V. *et al*. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, [*s. l.*], 13 abr. 2020. Disponível em: http://www.abennacional.org.br/site/wp-content/uploads/2020/05/Journal_Infection_Control.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

12. GANGNEUX JP, BOUGNOUX ME, DANNAOUI E, CORNET M, ZAHAR JRJ. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. **J Mycol Med**. 2020 Jun;30(2):100971. doi: 10.1016/j.mycmed.2020. 100971.

13. GARDENGHI, Giulliano. Fisiopatologia da piora da função pulmonar no COVID-19. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, [*s. l.*], 23 abr. 2020. DOI https://doi.org/10.33233/rbfe.v19i2.4058. Disponível em: https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/revistafisiologia/article/view/4058/6208. Acesso em: 18 dez. 2021.

14. HUGHES S, TROISE O, DONALDSON H, MUGHAL N, MOORE LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. **Clin Microbiol Infect**. 2020 Oct;26(10):1395-1399.

15. KUNZLER, Ilse Maria; OMIZZOLLO, Sandra; SHAMA, Solange de Fatima Mohd Suleiman. Avaliação do impacto de uma intervenção educacional em Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, p. 252-260, 2021.

16. MIRZAEI, Rasoul et al. Co-infecções bacterianas com SARS-CoV-2. **Vida IUBMB**, v. 72, n. 10, pág. 2097-2111, 2020.

17. MOJICA-CRESPO R, MORALES-CRESPO MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. **Semergen**. 2020 Aug;46 Suppl 1:65-77. doi: 10.1016/j.semerg. 2020.05.010.

18. NORI P, COWMAN K, CHEN V, BARTASH R, SZYMCZAK W, MADALINE T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infect Control Hosp Epidemiol**. 2020 Jul 24:1–5. doi:10.1017/ice.2020.368

19. RUIZ-BRAVO, Alfonso; JIMÉNEZ-VALERA, María. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 61, n. 2, p. 63-79, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177

20. SÁ, Priscilla Karen de Oliveira *et al*. PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM COVID-19: AVALIAÇÃO DAS CULTURAS DE ASPIRADOS TRAQUEAIS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [*S. l.*], p. 1, 6 mar. 2021. DOI https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101089. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020302166?via%3Dihub. Acesso em: 17 dez. 2021.

21. SANCHES, Fabiano Guerra. **PARAEPIDEMIA: O PAPEL DAS COINFECÇÕES MICROBIANAS E SUPERINFECÇÕES NA COVID-19**. 2021. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Aperfeiçoamento de Oficiais Médicos.) - Escola de Saúde do Exército, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/9628/1/Cap_Fabiano%20Guerra%20Sanches.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

22. SILVA ANDRADE, Bruno et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 700, 2021.

23. ZHU X, GE Y, WU T, ZHAO K, CHEN Y, WU B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Res**. 2020; 285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005.

05

O que a bateria padrão latino-americana de teste de contato acrescenta

Paulo Eduardo Silva Belluco
Escola Superior de Ciências da Saúde

Odilon Sousa Milhomem
Ipemed – Afya Educacional

Júllia Eduarda Feijó Belluco
Centro Universitário Unieuro

Fabíola da Silva Maciel Azevedo
Hospital de Força Aérea de Brasília

Rosana Zabulon Feijó Belluco
Escola Superior de Ciências da Saúde

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Escola Superior de Ciências da Saúde

Carmelia Matos Santiago Reis
Escola Superior de Ciências da Saúde

doi 10.37885/220107212

RESUMO

Dermatite de contato é um processo inflamatório cutâneo que se desenvolve pela exposição a substâncias nocivas no ambiente. O teste de contato é a ferramenta diagnóstica fundamental para o correto diagnóstico dessa alergia cutânea. Está indicado em todos os casos com história sugestiva de dermatite alérgica de contato, bem como em outros eczemas e dermatoses que não melhoram ou até pioram com o tratamento habitual, sugerindo a participação de algum contactante na gênese da patologia. Além disso, deve ser indicado em eczemas em pacientes de alto risco para doença ocupacional. A avaliação é iniciada, preferencialmente, com uma bateria padrão, previamente estabelecida para àquela região. O uso dessa bateria é importante para serem utilizados os alérgenos mais comuns, com base em estudos científicos, funcionando como uma triagem alergológica. Essa revisão objetiva apresentar a padrão latino-americana, uma bateria mais moderna e abrangente de alérgenos, mostrando o que ela acrescenta à bateria brasileira atualmente em uso, sugerindo uma excelente opção ao especialista, visando a uniformização de boas práticas diagnósticas e clínicas.

Palavras-chave: Dermatite de Contato, Teste de Contato, Alergia.

INTRODUÇÃO

Dermatite de contato (DC) é uma reação inflamatória cutânea pruriginosa caracterizada morfologicamente por lesões do tipo eczema, ou seja, eritema, vesículas, exsudação, pápulas, escamas e liquenificação que podem ocorrer isoladas ou em associação. Sua apresentação varia como uma dermatite aguda, subaguda ou crônica (FONACIER; NOOR, 2018). Ela ocorre devido a exposição direta ou indireta no ambiente com substâncias nocivas à pele (SCHNUCH; CARLSEN, 2021). Pode ser classificada em dermatite de contato irritativa (DCI) ou dermatite de contato alérgica (DCA), e menos comumente, em fotodermatite ou urticária de contato (NIXON; ALLNUTT; DIEPGEN, 2021). Vale ressaltar, que a DC é a mais comum dentre as doenças cutâneas ocupacionais, compreendendo entre 90 a 95% dos casos (MILAM *et al*., 2020).

Teste de contato (TC) é o procedimento mais importante para identificar uma reação de hipersensibilidade tardia como causa da DCA (NIXON; ALLNUTT; DIEPGEN, 2021). O TC é um método de investigação, com fundamentos bem estabelecidos e normas definidas consensualmente (KASUMAGIC-HALILOVIC; OVCINA-KURTOVIC, 2018). O teste objetiva reproduzir “em miniatura” uma reação eczematosa pela aplicação de alérgenos sob oclusão na pele intacta dos indivíduos suspeitos de serem alérgicos (LACHAPELLE; MAIBACH, 2020). O teste não é um procedimento complexo, mas depende de diferentes fatores, incluindo avaliação apropriada do paciente, correta técnica de preparo e colocação dos contensores e o conhecimento necessário para interpretar os resultados (CORTÉS PINTO; SANMARTÍN NOVELL; GIMÉNEZ-ARNAU, 2019). Com esse exame, a anamnese e a avaliação por regiões anatômicas, o especialista é capaz de realizar o diagnóstico específico do alérgeno relacionado a DCA (SABATINI *et al*., 2015).

O uso de testes de contato utilizando uma bateria padrão compreendendo os alérgenos mais comuns em todos os indivíduos com suspeita de DCA são amplamente aceitos. A bateria padrão pode variar dependendo da população exposta, que pode diferir entre diferentes regiões geográficas, o desenvolvimento industrial, e a ocorrência comum de hábitos de consumo (ANDERSEN, 2014). Uma bateria padrão deve ser vista como uma ferramenta constantemente em revisão a fim de se adaptar as mudanças em termos de exposição, introdução de novos alérgenos dentro do mercado e informações adquiridas sobre propriedades irritantes e sensibilizantes das substâncias testadas (SVEDMAN; BRUZE, 2021).

O objetivo deste capítulo é analisar as evidências mais recentes da literatura e a importância diagnóstica da utilização das novas substâncias presentes na bateria latino-americana, agora disponível no Brasil.

DESENVOLVIMENTO

Bateria padrão brasileira

Especialistas reuniram-se durante o Congresso Brasileiro de Dermatologia em Curitiba, em 1993, e formaram o Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato. O objetivo era padronizar uma bateria de TC adequada ao país, bem como uniformizar e divulgar a técnica de realização dele. Assim, em 1995 e 1996 foram realizados 967 testes com a bateria padrão proposta, tendo um amplo estudo publicado em 2000 (BELLIBONI *et al.*, 2000). Essa bateria padrão brasileira (Tabela 1) consta de 30 substâncias, das quais o formaldeído é formulado em veículo aquoso e nas demais o veículo é a vaselina (DUARTE *et al.*, 2013). Por outro lado, até o presente momento a mesma não foi reavaliada no sentido de acrescentar novas substâncias, nem de se retirar outras cuja prevalência de sensibilização seja suficientemente baixa para não se constar em uma bateria dita padrão.

Tabela 1. Bateria padrão brasileira (DUARTE et al., 2013).

Substância	Concentração (%)
Antraquinona	2,0
Bálsamo do peru	25,0
PPD mix	0,4
Hidroquinona	1,0
Bicromato de potássio	0,5
Propilenoglicol	10,0
Butil-fenol-para-terciário	1,0
Neomicina	20,0
Irgasan	1,0
Kathon CG®	0,5
Cloreto de cobalto	1,0
Lanolina	30,0
Tiuram mix	1,0
Etilenodiamina	1,0
Perfume mix	7,0
Mercapto mix	2,0
Benzocaína	5,0
Quaternium 15	0,5
Quinolina mix	6,0
Nitrofurazona	1,0
Parabeno mix	15,0
Resina epóxi	1,0
Timerosal	0,05
Terebintina	10,0
Carba mix	3,0
Prometazina	1,0
Sulfato de níquel	5,0
Colofônio	20,0
Parafenilenodiamia	1,0
Formaldeído	1,0

Bateria Latino-americana

Em 2013, o *Colégio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* sugeriu uma bateria revisada e ampliada que pudesse ser adotada por todos os países da América Latina, visando uma uniformização de condutas e práticas relacionadas à DC (AERTS; RUSTEMEYER; WILKINSON, 2021). A sua composição de substâncias com respectivas concentrações foi aceita e publicada em 2015, pelo Grupo de *Dermatitis de Contacto de la Sociedad Argentina de Dermatología*, no Consenso de *Dermatitis por Contacto* daquele país (LA FORGIA *et al.*, 2015). A empresa sueca *Chemotechnique Diagnostics* ficou com a responsabilidade inicialmente pela sua manufatura (NIKLASSON, 2021). A bateria consta de 40 substâncias (Tabela 2), sendo o formaldeído, metilcloroisoatiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI), cocamidopropil betaína e metilisotiazolinona (MI) formulados em veículo aquoso, já nas demais o veículo é a vaselina (NIKLASSON, 2021). No Brasil, esta bateria passou a ser comercializada em novembro de 2020, sofrendo duas adaptações em relação a bateria latino-americana original (própolis no lugar da primina e acetato de hidrocortisona no lugar do tixocortol).

Tabela 2. Bateria padrão latino-americana adaptada (NIKLASSON, 2021).

Substância	Concentração (%)
Bicromato de potássio	0,5
Parafenilenodiamina	1,0
Tiuram mix	1,0
Sulfato de neomicina	20,0
Cloreto de cobalto	1,0
Caína mix III	10,0
Sulfato de níquel	5,0
Clioquinol	5,0
Colofônio	20,0
Parabeno mix	16,0
N-Isopropil-N-fenil-4-fenilenodiamina	0,1
Álcool de lanolina	30,0
Mercapto mix	2,0
Resina epóxi de bisfenol A	1,0
Bálsamo do peru	25
Resina Butilfenolformaldeído para-terciário	1,0
Mercaptobenzotiazol	2,0
Formaldeído	1,0
Fragrância mix I	8,0
Sesquiterpeno lactona mix	0,1
Quaternium 15	1,0
Própolis	10
Kathon CG®	0,01
Budesonida	0,01
Acetato de hidrocortisona	25,0
Metildibromo glutaronitrilo	0,5
Fragrância mix II	14,0

Substância	Concentração (%)
Lyral®	5,0
Resina toluenosulfonamida formaldeído	10,0
Cocamidopropil betaína	1,0
Diazolidinil ureia	2,0
Propil galato	1,0
Tetracloropaladato de sódio	3,0
Timerosal	0,1
Azul disperso mix	1,0
Dialquil tioureia mix	1,0
Metilisotiazolinona	0,2
Carba mix	3,0
Butirato de hidrocortisona	1,0
Imidazolidinil ureia	2,0

Comparação entre baterias de testes de contato

A bateria padrão brasileira é antiga. Uma possibilidade para se atualizar seria a adoção da bateria padrão latino-americana, idealizada mais recentemente. A bateria padrão brasileira contém um "perfume mix" ao invés de marcadores como fragrâncias mix I, II e Lyral®, bem como nenhum marcador para alergia de contato a corticosteroide foi usado. Em contrapartida a bateria latino-americana já inclui corticosteroides como a budesonida e a hidrocortisona (AERTS; RUSTEMEYER; WILKINSON, 2021). Nota-se também a presença de importantes liberadores de formaldeído - imidazolidinil e diazolidinil ureia. Também caína mix foi incluída ao invés da antiga benzocaína isolada, seguindo a bateria europeia (WILKINSON *et al.*, 2018). Outros importantes alérgenos adicionais foram incorporados na latino-americana, como a cocamidopropil betaína e o paládio (através de seu principal marcador o tetracloropaladato de sódio), bem como resina tonsilamida formaldeído (importante marcador de alergia a esmaltes), dialquiltioureia mix, propil galato, sesquiterpeno lactona e azul disperso mix (AERTS; RUSTEMEYER; WILKINSON, 2021). Metilisotiazolinona (MI) isolada, o mais importante conservante da atualidade, não está presente na bateria brasileira e está na latino-americana. Na latino-americana disponível, seguiu-se o mesmo ocorrido na bateria europeia, sendo excluído a primina e entrando no seu lugar própolis (WILKINSON *et al.*, 2019). O tixocortol, não disponível no Brasil, foi substituído pelo acetato de hidrocortisona, também um corticosteroide de mesmo grupo e com reatividade cruzada.

As substâncias antraquinona, hidroquinona, irgasam, nitrofurazona, prometazina, terebentina que estão presentes na bateria brasileira não constam da latino-americana, americana e europeia, denotando talvez baixa relevância dessas substâncias. Etilenodiamina e propilenoglicol presentes na bateria brasileira, constam na bateria americana, mas não são encontradas na latino-americana e europeia (DEKOVEN *et al.*, 2021; UTER *et al.*, 2021a).

Novos alérgenos presentes na bateria padrão latino-americana e ausentes na bateria brasileira

Caína mix

Os anestésicos locais são usados em preparações injetáveis e tópicas. DCA a esses anestésicos frequentemente têm sido relatados após exposição a cremes usados para hemorroidas e picadas de inseto, loções para alívio de queimaduras solares, colírios e gotas auriculares (BRINCA; CABRAL; GONÇALO, 2013). Em 2019 a bateria europeia trocou a benzocaína (ainda presente na brasileira) pela caína mix (também presente na latino-americana) que contém benzocaína, tetracaína e dibucaína. Está bem sedimentado que a caína mix detecta mais casos de alergia de contato a anestésicos locais. Estudo recente com essa mistura constatou que reações duvidosas ou irritativas foram mais comuns do que reações claramente positivas. No entanto, ressalta-se um elevado valor preditivo negativo de 99,3%. Assim, apesar do avanço em se utilizar caína mix, existe a necessidade de se buscar uma relevância clínica e/ou um teste de aplicação aberto e repetido para a verificação de resultados positivos (UTER *et al.*, 2021b).

Sesquiterpeno lactona mix

Compositae é uma grande família de plantas compreendendo numerosas espécies diferentes de flores, dentre elas os crisântemos, girassóis e margaridas (ATWATER *et al.*, 2021). São as causas mais importantes de alergias a plantas atualmente na Europa (PAULSEN; ANDERSEN, 2019). Além do contato direto com as plantas, outras fontes incluem cremes, loções, perfumes, chás e medicamentos orais que incluem extratos de muitas dessas *Compositae* incluindo, arnica, camomila, equinácea, dentre outras. Os locais mais comuns de acometimento são a face e as mãos (CONTENTS, 2020). Muitas dessas plantas contêm múltiplos sesquiterpenos lactonas que são os constituintes sensibilizantes (ATWATER *et al.*, 2021). Estudo avaliando diferentes formas para triagem de alergia a essa família de plantas constatou que embora o índice de detecção do sesquiterpeno lactona mix fosse somente de até 65%, ele foi o melhor agente para triagem nesses casos (PAULSEN; ANDERSEN, 2019). Ressalta-se que sesquiterpeno lactona mix raramente desencadeia reações falso positivas no TC (CONTENTS, 2020). Já o uso de um extrato de *Compositae* mix apesar de ter um índice mais alto de detecção do que o de sesquiterpeno lactona, carrega um risco de reações falso positivas e de sensibilização ativa (PAULSEN; ANDERSEN, 2019).

Própolis

É um produto resinoso feito por abelhas, cuja composição varia dependendo da localização geográfica e variedade da vegetação (NAVARRO-TRIVIÑO; RUIZ-VILLAVERDE, 2020). Própolis era um alérgeno de contato ocupacional em apicultores, mas nos últimos anos o número de reações alérgicas induzidas pela substância aumentou significativamente. Essa elevação está relacionada a popularidade crescente de produtos conhecidos como "naturais", que geralmente são percebidos como seguros e sem efeitos adversos (FREEDMAN *et al.*, 2019). Dessa forma, devido a suas propriedades terapêuticas têm provocado o seu largo uso em preparações medicinais e produtos cosméticos (MARTÍNEZ PALLÁS; CONEJERO DEL MAZO; PRIETO TORRES, 2018). No último levantamento, o *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) encontrou um índice de sensibilização de 4,7% com índice de relevância de 73% (DEKOVEN *et al.*, 2021). Ressalta-se frequente reatividade cruzada entre própolis, fragrâncias e colofônio (WILKINSON *et al.*, 2018).

Corticosteroide

São potentes agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores usados no tratamento de inúmeras doenças incluindo as alérgicas, mas ocasionalmente produzem reações de hipersensibilidade tardia. Diagnosticar reação alérgica a corticosteroides é difícil, pois sua clínica é atípica e os testes costumam ser difíceis de interpretar (GOOSSENS; GONÇALO, 2021). A ideia atual é que indivíduo com dermatite crônica que é exacerbada ou quando não responde a terapia local a corticosteroide, alergia ao próprio deva ser excluído. A prevalência das reações alérgicas a corticosteroides tópicos varia de 0,5 a 5% (OTANI; BANERJI, 2016). Vale mencionar que o efeito anti-inflamatório da substância também influencia o momento da leitura. Por essa razão, leituras tardias no sétimo dia ou mesmo posteriormente são recomendados. Deve-se ter em mente que a presença de exemplares deles numa bateria padrão é apenas uma triagem, sendo recomendado testar com uma bateria específica no caso em que uma dermatite a eles for suspeitada (UTER *et al.*, 2021a).

Metildibromo glutaronitrilo

É um conservante utilizado em sabonetes líquidos, xampus e hidratantes, dentre outros. É comumente utilizado em associação ao fenoxietanol. Foi introduzido em cosméticos em 1985 (AERTS; GOOSSENS, 2021). Entretanto, a Europa o baniu em produtos cosméticos devido a sua alta prevalência de sensibilização. Desde então, redução na tendência de alergia de contato a essa substância em toda Europa tem sido relatada. Porém, seu uso industrial não foi restringido. A bateria europeia continua incluí-lo. Frequência de sensibilização na

Espanha é de 2,1% (GARCÍA CASTRO; VELASCO TIRADO; GONZÁLEZ DE ARRIBA, 2021). Apesar disso, metildibromo glutaronitrilo ainda é viável no mercado brasileiro. Trabalho nacional avaliando a presença de alérgenos nos veículos de produtos dermatológicos o encontrou em 10 produtos (1,1%): 3 filtros solares, 2 hidratantes, 4 xampus e 1 sabonete (ROCHA; MACHADO; BITTENCOURT, 2017).

Fragrância mix II e Lyral®

As fragrâncias são responsáveis por até 40% das reações alérgicas a cosméticos. A fragrância mix I presente numa bateria padrão pode detectar entre 70 e 80% de todas as alergias a perfumes. Entretanto, testes com marcadores adicionais, tais como fragrância mix II podem ser necessários para aumentar a sensibilidade. 32% dos indivíduos testados positivos a fragrância mix II tiveram reações negativas a fragrância mix I. (FONACIER; NOOR, 2018) Nos últimos anos algumas fragrâncias sintéticas como o lyral® passou a ser utilizado com maior frequência na indústria cosmética provocando um aumento progressivo de sensibilização. O seu aroma é suave, tendo amplo uso em perfumes e produtos de higiene pessoal. Em 2008, esta substância foi incluída na bateria europeia e posteriormente na latino-americana. Ressalta-se que o lyral® também se encontra no extrato fragrância mix II. No entanto, existe um grupo de pessoas sensíveis a substância que não apresentam reação positiva na mistura, porque a concentração dele é a metade no mix em relação a concentração utilizada quando testado isoladamente (RUSSO; CANNAVÓ; NARDELLI, 2014).

Cocamidopropil betaína

É um detergente sintético anfotérico que tem sido bastante usado em produtos de uso pessoal. Detergentes, por definição, contém surfactantes que se acredita reduzir a tensão da água. É mais conhecido pelo seu emprego em xampus suaves e infantis devido a ser menos irritativo do que outros surfactantes, como o lauril sulfato de sódio. No entanto, causa mais sensibilização alérgica. Essa possibilidade de alergia a levou a ser designado alérgeno do ano pela *American Contact Dermatitis Society* (ACDS) em 2004 (MILITELLO *et al.*, 2020). Estudo norte-americano avaliou a prevalência dos surfactantes em diversos produtos comerciais. A cocamidopropil betaína foi o surfactante individual mais prevalente (10,4% de todos avaliados) (WEINHAMMER; SCHEMAN; REEDER, 2019). Clinicamente a sensibilização típica se apresenta como dermatite recorrente crônica que afeta predominantemente a cabeça (couro cabeludo, face e pálpebras) e pescoço (MILITELLO *et al.*, 2020).

Propil galato

Galatos são antioxidantes usados como conservantes, prevenindo alterações de cor e odor, em cosméticos e produtos alimentícios. Os mais usados são o propil galato, octil galato e dodecil galato. Reatividade cruzada entre eles tem sido observada. Propil galato é o mais utilizado e dessa forma é o responsável pela maioria dos casos. Há uma teoria que o consumo oral dos galatos poderiam induzir tolerância que seria protetora contra o desenvolvimento de DCA. Nesse sentido, um aumento na prevalência do uso de galatos na indústria de cosméticos associado a redução do seu uso em alimentos (margarinas, pastas de amendoim), poderia explicar por que a incidência de alergia a esses químicos parece estar aumentando. Dentre o seu uso em produtos de maquiagem, o propil galato está presente especialmente em batons e outros produtos aplicados nos lábios. Há também medicamentos tópicos que o contém, como certos corticosteroides. Em suma, recomenda-se realizar TC para propil galato em indivíduos com dermatite facial ou de mãos com suspeita de DCA relacionado a produtos de cuidado pessoal, especialmente cosméticos e medicamentos tópicos (HOLCOMB; VAN NOORD; ATWATER, 2017).

Diazolidinil uréia e imidazolidinil uréia

Ambas as substâncias são agentes liberadores de formaldeído, usados como conservantes antimicrobianos na formulação de muitos cosméticos, detergentes, e produtos farmacêuticos tópicos. Há muita reatividade cruzada entre eles, assim se alérgico a um deve-se evitar o outro (AERTS; GOOSSENS, 2021). A bateria padrão espanhola foi atualizada em 2016 com a adição de ambos, justamente porque eles têm sido usados cada vez mais em cosméticos e medicamentos tópicos nos últimos 10 anos (HERVELLA-GARCÉS; GARCÍA-GAVÍN; SILVESTRE-SALVADOR, 2016). O NACDG relatou positividade de 1,3% para diazolidinil e 0,7% para imidazolidinil (DEKOVEN *et al.*, 2021). A importância de testá-los reside no fato de que pacientes alérgicos a essas substâncias frequentemente não testam positivo ao formaldeído isolado (HERVELLA-GARCÉS; GARCÍA-GAVÍN; SILVESTRE-SALVADOR, 2016).

Paládio

Alergias a metais são as causas mais frequentes de DCA. Os sais metálicos mais incluídos em baterias padrões são o níquel, cromo e cobalto. Porém, tem ganhado destaque o paládio, assim chamado de metal do século 21, uma vez que se assemelha ao ouro branco, mas é mais leve e barato. Paládio é um metal onipresente pertencente ao grupo da platina, tendo como importante característica a maleabilidade (GONZÁLEZ-RUIZ *et al.*, 2019). Exposição ao paládio pode vir de bijuterias, procedimentos dentários e outros itens,

tais como eletrônicos. Além disso, tem sido sugerido que metais, como o paládio, pode estar substituindo o níquel em produtos populares, levando ao aumento na prevalência a esse metal (TAM *et al.*, 2020). E mais, reações positivas aos sais de paládio são comumente associadas a reações positivas no TC ao níquel. Reatividade cruzada entre o níquel e o paládio têm sido explicadas porque ambos os elementos pertencem ao mesmo grupo na tabela periódica (ROSHOLM COMSTEDT *et al.*, 2020). A prevalência da alergia ao paládio tem aumentado desde os anos 90, mas a prevalência pode ter sido subestimada, enquanto o cloreto de paládio era o sal testado (GONZÁLEZ-RUIZ *et al.*, 2019). Atualmente o tetracloropaladato de sódio tem sido mostrado como o melhor sal para se detectar sensibilidade a esse elemento. Reação positiva ao paládio foi vista em 9,8% da população testada, sendo as mulheres a maioria (89,5%) (ROSHOLM COMSTEDT *et al.*, 2020).

Azul disperso mix

Os corantes dispersos são as causas mais prevalentes de DCA relacionada a têxteis. Eles são usados para tingir tecidos feitos de fibras compostos de poliéster, acetato e nylon (MILITELLO *et al.*, 2020). Não são usados para tingir fibras naturais, como a lã e o algodão (MALINAUSKIENE *et al.*, 2013). Esses corantes não se ligam quimicamente às fibras, desse modo suas moléculas migram para a pele que está usando a peça do vestuário (MILITELLO *et al.*, 2020). Estudo avaliando diversas tintas, as mais altas positividades foram para o azul disperso 106 (1,9%) e azul disperso 124 (1,7%). Esses dados confirmam que eles devem ser incluídos em bateria padrão (MALINAUSKIENE *et al.*, 2013). A clínica Mayo testa azul disperso mix (combinação do azul 106 + 124). No seu levantamento encontrou 0,8% de positividade nos testes realizados (VEVERKA *et al.*, 2018). A relevância é significativa, sendo julgada pelo desaparecimento da dermatite após ter cessado de usar roupas sintéticas escuras. Maior frequência de sensibilização é vista nas mulheres e poderia ser causado pela tendência delas de usar roupas mais justas e peças íntimas de renda sintéticas (MALINAUSKIENE *et al.*, 2013). O quadro clínico de dermatite relacionado a corantes dispersos mais comumente se desenvolve na área de contato com a vestimenta, além de áreas de elevada fricção (MILITELLO *et al.*, 2020). Porém é frequente as características clínicas serem diferentes, num padrão não usual. Para alérgicos a corantes dispersos, o conselho é evitar roupas sintéticas e escuras (MALINAUSKIENE *et al.*, 2013).

Dialquil tioureia mix

É um composto encontrado na borracha, em especial em produtos de neoprene, mas também em colas, têxteis e inseticidas. Muitos casos de DCA têm sido relatados pelo uso de calçados esportivos, óculos de natação, roupas de mergulho e aparelhos ortopédicos

(MILITELLO *et al.*, 2020). Não há usualmente reatividade cruzada entre as diferentes tioureias provavelmente devido à ausência de similaridade estrutural. Dibutil tioureia e dietil tioureia estão na mistura utilizada no TC (ÖZKAYA; SUN; BABUNA KOBANER, 2020). Dados recentes de TC usando uma forma combinada da substância mostrou uma reação positiva de 0,7% (DEKOVEN *et al.*, 2021). Prevalência idêntica também foi encontrada pela clínica Mayo (VEVERKA *et al.*, 2018). Por essas razões, dialquil tiouréia foi designado alérgeno de contato do ano (2009) pela ACDS (MILITELLO *et al.*, 2020).

Metilisotiazolinona

Derivados da isotiazolinona são largamente usados como conservantes ou microbicidas, principalmente em cosméticos, produtos domiciliares e de uso pessoal (HERMAN *et al.*, 2019). A mistura composta de metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI), denominada Kathon CG®, na proporção de 3:1, causou graves índices de sensibilização nos anos 80. Mais recentemente, usando o MI, como conservante isolado em cosméticos, observou-se o surgimento de uma pandemia de dermatites a essa substância. Trata-se de uma substância potencialmente sensibilizante primária, que tem sido utilizada em uma concentração maior para ser efetiva, o que explica a explosão de casos em todo o mundo (BELLUCO; GIAVINA-BIANCHI, 2019). Trabalho analisou a taxa de sensibilização e encontrou um índice de 15,3% para MI e 11% para MCI/MI (DEKOVEN *et al.*, 2021). Outro grande estudo encontrou que a MI (13,6%) foi a 2ª substância com maior índice de reação positiva, sendo superada apenas pelo níquel (VEVERKA *et al.*, 2018).

Os cosméticos são a principal fonte de sensibilização. Além disso, as isotiazolinonas estão amplamente presentes em tintas. No entanto, ressaltamos que detergentes podem causar DCA pela MI, seja via contato direto ou exposição por aerodispersão. Isso seria realmente por mecanismo alérgico e não apenas por irritação primária (BELLUCO; GIAVINA-BIANCHI, 2019). A dermatite alérgica de contato à MI manifesta-se como eczema crônico ou subagudo decorrente do padrão de exposição diária a esse alérgeno. Há predominância feminina e a variação de idade é ampla, sendo relatada até em lactentes, pela sua presença em lenços umedecidos (BELLUCO; GIAVINA-BIANCHI, 2019). No adulto, afeta principalmente mãos (manipulação de produtos) e face (HERMAN *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A DC é uma condição comum, porém de significativa morbidade, com alta probabilidade de resolução quando se faz o correto diagnóstico etiológico. A indicação e a

realização adequada do teste de contato, seguindo padronização internacional, é fundamental para se obter êxito.

Os autores concluem que a utilização da uma bateria padrão mais atualizada, em termos de substâncias e suas concentrações é essencial. A bateria Latino-Americana significa um avanço. Porém, acreditamos que somente o contínuo acompanhamento de nossa população e a permanente monitorização da literatura científica nos permitirá termos os adequados testes para o determinado momento.

REFERÊNCIAS

1. AERTS, O.; GOOSSENS, A. Contact Allergy to Preservatives. In: **Contact Dermatitis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 835–876.
2. AERTS, O.; RUSTEMEYER, T.; WILKINSON, M. Comments on Various Baseline Series for Patch Testing. In: **Contact Dermatitis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 663–677.
3. ANDERSEN, K. E. How to Select Extra Allergens and Problematic Allergens. In: **Patch Testing Tips**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. p. 73–80.
4. ATWATER, A. R. et al. Fragrance- and Botanical-Related Allergy and Associated Concomitant Reactions: A Retrospective Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data 2007–2016. **Dermatitis**, v. 32, n. 1, p. 42–52, jan. 2021.
5. BELLIBONI, N. et al. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 75, n. 2, p. 147–156, 2000.
6. BELLUCO, P. E. S.; GIAVINA-BIANCHI, P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 2, p. 139–142, 2019.
7. BRINCA, A.; CABRAL, R.; GONÇALO, M. Contact allergy to local anaesthetics-value of patch testing with a caine mix in the baseline series. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 3, p. 156–162, 2013.
8. CONTENTS, C. Sesquiterpene Lactone Mix and Compositae Mix. In: **Common Contact Allergens**. [s.l.] Wiley, 2020. p. 273–280.
9. CORTÉS PINTO, C.; SANMARTÍN NOVELL, V.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Practical Advice to Correctly Perform Patch Test. **Current Treatment Options in Allergy**, v. 6, n. 1, p. 71–91, 14 mar. 2019.
10. DEKOVEN, J. G. et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2017–2018. **Dermatitis**, v. 32, n. 2, p. 111–123, mar. 2021.
11. DUARTE, I. A. G. et al. Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006-2011 period. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 6, p. 1015–1018, 2013.
12. FONACIER, L.; NOOR, I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 120, n. 6, p. 592–598, jun. 2018.

13. FREEDMAN, J. et al. What's the "buzz" about propolis? Propolis-induced systemic contact dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 80, n. 1, p. 65–67, jan. 2019.

14. GARCÍA CASTRO, R.; VELASCO TIRADO, V.; GONZÁLEZ DE ARRIBA, M. Should methyldibromo glutaronitrile in the baseline series be tested? Results of the skin allergy unit of a fourth-level hospital in Spain. **Contact dermatitis**, v. 84, n. 6, p. 477–479, 18 jun. 2021.

15. GONZÁLEZ-RUIZ, L. et al. Delayed hypersensitivity to palladium dichloride: 15-year retrospective study in a skin allergy unit. **Contact Dermatitis**, v. 81, n. 4, p. 249–253, 11 out. 2019.

16. GOOSSENS, A.; GONÇALO, M. Contact Allergy to Topical Drugs. In: **Contact Dermatitis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 1019–1055.

17. HERMAN, A. et al. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 33, n. 2, p. 267–276, fev. 2019.

18. HERVELLA-GARCÉS, M.; GARCÍA-GAVÍN, J.; SILVESTRE-SALVADOR, J. F. The Spanish Standard Patch Test Series: 2016 Update by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 107, n. 7, p. 559–566, set. 2016.

19. HOLCOMB, Z. E.; VAN NOORD, M. G.; ATWATER, A. R. Gallate Contact Dermatitis: Product Update and Systematic Review. **Dermatitis**, v. 28, n. 2, p. 115–127, mar. 2017.

20. KASUMAGIC-HALILOVIC, E.; OVCINA-KURTOVIC, N. Analysis of Epicutaneous Patch Test Results in Patients with Contact Dermatitis. **Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)**, v. 72, n. 4, p. 276–279, 2018.

21. LA FORGIA, M. et al. Dermatitis por contacto. p. 1–30, 2015.

22. LACHAPELLE, J.-M.; MAIBACH, H. I. Patch Testing Methodology. In: **Patch Testing and Prick Testing**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 39–84.

23. MALINAUSKIENE, L. et al. Contact allergy from disperse dyes in textiles-a review. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 2, p. 65–75, fev. 2013.

24. MARTÍNEZ PALLÁS, I.; CONEJERO DEL MAZO, C.; PRIETO TORRES, L. Allergic contact stomatitis caused by propolis candies. **Contact dermatitis**, v. 78, n. 6, p. 418–419, 7 jun. 2018.

25. MILAM, E. C. et al. Occupational Contact Dermatitis: An Update. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 10, p. 3283–3293, nov. 2020.

26. MILITELLO, M. et al. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. **Dermatologic clinics**, v. 38, n. 3, p. 309–320, jul. 2020.

27. NAVARRO-TRIVIÑO, F. J.; RUIZ-VILLAVERDE, R. Allergic contact dermatitis of head and neck by propolis contained in a shampoo. **Contact Dermatitis**, v. 82, n. 6, p. 409–410, 24 jun. 2020.

28. NIKLASSON, B. **President' s message For professional Table of Contents use only Table of Contents**. Disponível em: <http://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Catalogue 2021 online.pdf>.

29. NIXON, R. L.; ALLNUTT, K. J.; DIEPGEN, T. L. **34 - Contact Dermatitis**. Ninth Edit ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2021.

30. OTANI, I. M.; BANERJI, A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Corticosteroids: Evaluation and Management. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 16, n. 3, p. 18, 8 mar. 2016.

31. ÖZKAYA, E.; SUN, G. P.; BABUNA KOBANER, G. Allergic contact dermatitis from diethylthiourea and carbamates in neoprene prayer socks with severe flare-up during patch testing. **Contact Dermatitis**, v. 82, n. 5, p. 311–313, 5 maio 2020.

32. PAULSEN, E.; ANDERSEN, K. E. Screening for Compositae contact sensitization with sesquiterpene lactones and Compositae mix 2.5% pet. **Contact Dermatitis**, v. 81, n. 5, p. 368–373, 2019.

33. ROCHA, V. B.; MACHADO, C. J.; BITTENCOURT, F. V. Presence of allergens in the vehicles of Brazilian dermatological products. **Contact Dermatitis**, v. 76, n. 2, p. 126–128, fev. 2017.

34. ROSHOLM COMSTEDT, L. et al. Prevalence of contact allergy to metals: nickel, palladium, and cobalt in Southern Sweden from 1995–2016. **Contact Dermatitis**, v. 82, n. 4, p. 218–226, abr. 2020.

35. RUSSO, J. P.; CANNAVÓ, A. B.; NARDELLI, A. Dermatitis alérgica por contacto a Lyral®. **Dermatología Argentina**, v. 20, n. 2, p. 100–105, 2014.

36. SABATINI, N. et al. Reactividad y evolución de 4.022 tests de parche en dermatitis de contacto realizadas entre 1995 y 2011 en Santiago de Chile. **Revista Medica de Chile**, v. 143, n. 6, p. 751–758, 2015.

37. SCHNUCH, A.; CARLSEN, B. C. Genetics and Individual Predispositions in Contact Dermatitis. In: **Contact Dermatitis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 13–52.

38. SVEDMAN, C.; BRUZE, M. Patch Testing: Technical Details and Interpretation. In: **Contact Dermatitis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 515–550.

39. TAM, I. et al. Patch Testing with an Extended Metal Allergen Series at the Massachusetts General Hospital (2006-2017). **Dermatitis**, v. 31, n. 6, p. 359–366, 2020.

40. UTER, W. et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. **Contact dermatitis**, v. 84, n. 2, p. 109–120, 2021a.

41. UTER, W. et al. Patch test results with caine mix <scp>III</scp> and its three constituents in consecutive patients of the <scp>IVDK</scp>. **Contact Dermatitis**, v. 84, n. 6, p. 481–483, 19 jun. 2021b.

42. VEVERKA, K. K. et al. Trends in Patch Testing with the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. **Dermatitis**, v. 29, n. 6, p. 310–315, 2018.

43. WEINHAMMER, A. P.; SCHEMAN, A.; REEDER, M. J. Prevalence of Surfactant in the Contact Allergen Management Program. **Dermatitis**, v. 30, n. 6, p. 358–362, nov. 2019.

44. WILKINSON, M. et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. **Contact Dermatitis**, v. 78, n. 2, p. 101–108, fev. 2018.

45. WILKINSON, M. et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. **Contact Dermatitis**, v. 80, n. 1, p. 1–4, 2019.

SOBRE O ORGANIZADOR

Fábio Ferreira de Carvalho Junior

Médico com formação acadêmica e gerencial sólida nas áreas de Imunologia, Alergia e Pediatria, com Mestrado em Pediatria/Alergia, Especialização em Medicina Farmacêutica e MBA em Gestão Empresarial na FGV. Experiência de 15 anos em Multinacionais Farmacêuticas (suíça, belga e americana) e Biotecnologia, em cargos executivos Nacionais e Globais. Experiência nas áreas de Produtos Maduros, mas especialmente em lançamentos de novas drogas (trabalho no prélançamento e lançamento), medicamentos com tecnologia especializada (oncológicos, imunossupressores e biológicos) e medicamentos para doenças raras e ultrarraras. Experiência em desenvolvimento e liderança de Departamentos Médicos e implementação/otimização de processos. Experiência Acadêmica na Santa Casa de São Paulo e HC da FMUSP. Foi responsável pela Disciplina de Anatomia Humana e Metodologia de Pesquisa na Faculdade de Tecnologia em Estética e Cosmética ? SENAC-SP. Atualmente Professor Convidado FGV-IDE para o Curso Gestão Estratégica de Clínicas, Hospitais, Laboratórios, Operadoras e Indústria da Saúde da FGV - São Paulo, SP responsável pela Disciplina Gestão Baseada em Evidências Língua Nativa: Português. Fluente em Inglês e Avançado em Espanhol Atuou por 10 anos na área acadêmica, com atividades de preceptoria e formação de médicos residentes e estagiários, bem como apresentações em Cursos de Pós Graduação, Graduação e Eventos nacionais e internacionais.

Lattes: http://lattes.cnpq.br/6639136361887627

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alergia: 27, 51, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65

Alergia Alimentar: 27

Alergia e Imunologia: 27

Asma: 28

B

Biomarcador: 45

C

Cardiopatia: 30, 31, 35, 37

Covid: 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

Criança: 24

D

Dermatite: 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62

Dermatite de Contato: 51, 52, 53, 62

Diagnóstico: 12, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 38, 45, 47, 48, 51, 52, 62

Doença de Depósito Denso: 12, 13, 17, 19, 20

Doenças: 11, 12, 13, 14, 19, 20, 27, 28, 30, 31, 35, 37, 38, 42, 52, 57

Doenças Renais: 12, 19

E

Eczema: 52, 61

Esôfago: 23, 24, 25, 26, 27

F

Febre: 31, 35, 38, 45

G

Glomerulonefrite c3: 12, 13, 17, 19, 20

H

Hipersensibilidade: 52, 57

Hipertensão Pulmonar: 29, 30, 33, 37, 38

Histologia: 23

I

Imunologia: 23, 24, 25, 27, 36, 65

Infecção: 13, 31, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Infecções por Coronavírus: 41

M

Medicamentos: 19, 20, 56, 59

P

Pediatria: 27, 28, 65

S

Sars: 29, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49

Sistema Respiratório: 31, 43

T

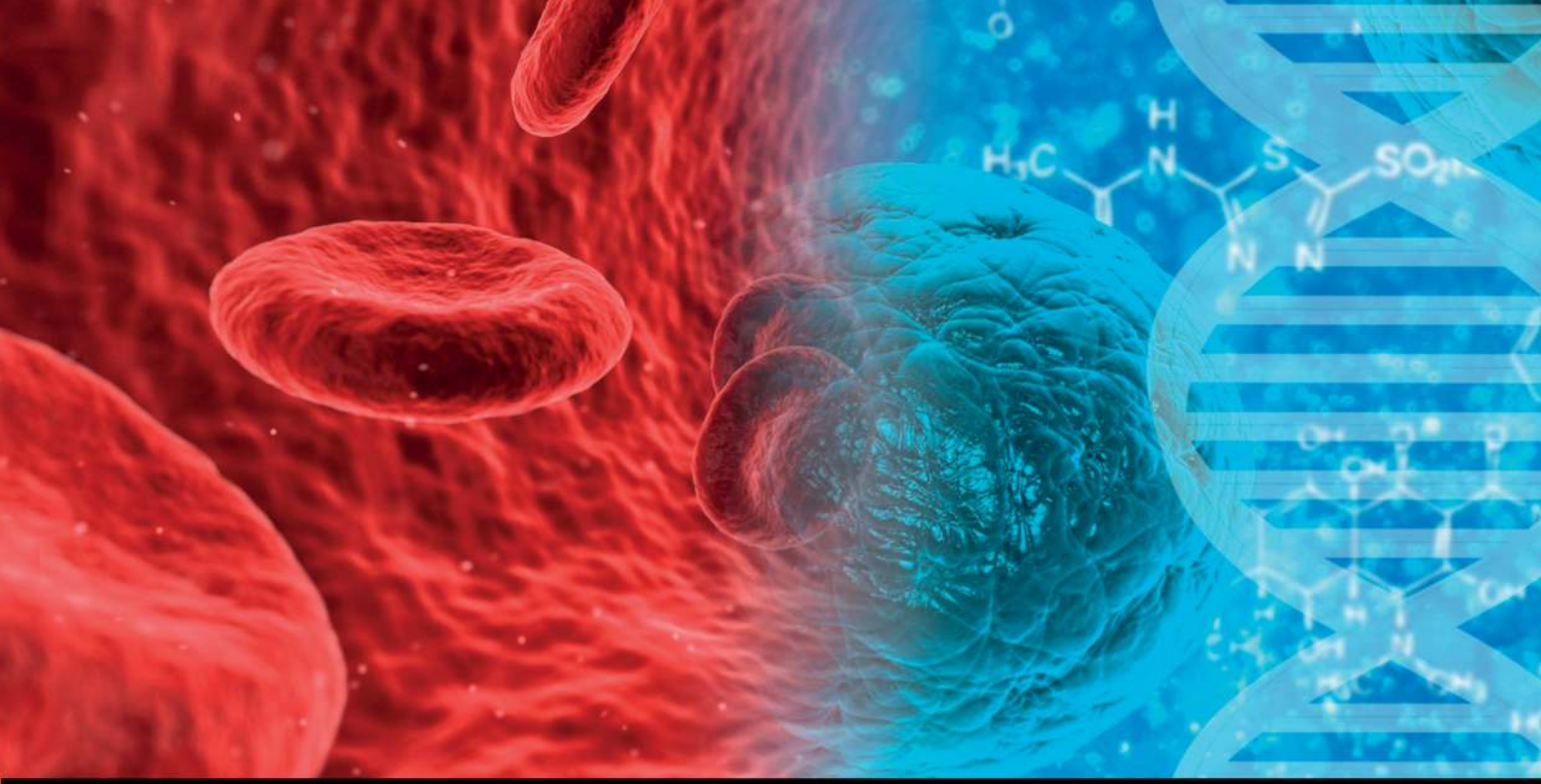
Teste de Contato: 50, 51, 52, 62

Tratamento: 12, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 28, 34, 38, 46, 48, 51, 57

U

Urticária: 52

www.editoracientifica.org
contato@editoracientifica.org



ISBN 978-655360065-2

VENDA PROIBIDA - ACESSO LIVRE - OPEN ACCESS

editora científica