

TÓPICOS EM ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA



LAI/UCB

Alessandra Ribeiro Ventura **Oliveira**

Marina Estábil do **Patrocínio**

Livia Polisseni Cotta **Nascimento**

Natália **Pierdoná**

Iago Icaro Murad **Moura**

Tayane Oliveira **Pires**

Natália Francis Gonçalves **Farinha**



editora científica

2020

TÓPICOS EM ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA



Alessandra Ribeiro Ventura **Oliveira**

Marina Estábile do **Patrocínio**

Natália **Pierdoná**

Tayane Oliveira **Pires**

Livia Polisseni Cotta **Nascimento**

Iago Icaro Murad **Moura**

Natália Francis Gonçalves **Farinha**



editora científica

2020



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

T674 Tópicos em alergia e imunopatologia – LAI/UCB [recurso eletrônico] /
Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira... [et al.]. – Guarujá, SP:
Editora Científica Digital, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-87196-29-9

DOI 10.37885/978-65-87196-29-9

1. Imunopatologia. I. Oliveira, Alessandra Ribeiro Ventura.
II. Patrocínio, Marina Estábile do. III. Pierdoná, Natália. IV. Pires,
Tayane Oliveira. V. Nascimento, Livia Polisseni Cotta. VI. Moura,
Iago Icaro Murad. VII. Farinha, Natália Francis Gonçalves.

CDD 618.9297

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo deste livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus autores. Permitido o download e compartilhamento desde que os créditos sejam atribuídos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.



editora científica

EDITORA CIENTÍFICA DIGITAL

Guarujá - São Paulo - Brasil

www.editoracientifica.org - contato@editoracientifica.org

**Publicação elaborada pela Liga acadêmica de Alergia e Imunopatologia da
Universidade Católica de Brasília - UCB**



Sumário

I. Manual de Alergia Alimentar.....	6
II. Manual Asma.....	82
III. Manual Rinites.....	174
IV. Manual Hipersensibilidade a Medicamentos.....	267

I. Manual de Alergia Alimentar



Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Marina Estábile do Patrocínio

Natália Pierdoná

Tayane Oliveira Pires

Caros alunos e colegas,

Com grande satisfação congratulo a profa. Alessandra Oliveira e todos os docentes e discentes envolvidos na elaboração desse manual. Sempre é um desafio elaborar um manuscrito desde a sua concepção até a editoração final. Com certeza é um tema extremamente útil que irá beneficiar os profissionais de saúde e principalmente a comunidade que irá se beneficiar dos procedimentos descritos.

*Prof. Dr Osvaldo Sampaio Netto Coordenador do Curso de Medicina da
Universidade Católica de Brasília - UCB*

Prezados alunos e colegas,

O tema alergia alimentar tem sido estudada há algumas décadas e ainda se conhece pouco sobre fatores de risco, patogenia, processos celulares e moleculares. Evoluiu-se muito a partir de estudos em alérgenos alimentares detalhados. A partir da identificação dos epítomos e aminoácidos para ligação a IgE, a imunoterapia específica vem ampliando-se positivamente. As fórmulas utilizadas na alergia alimentar estão se tornando mais eficazes e acessíveis ao uso domiciliar e hospitalar, melhorando a qualidade de vida dos portadores de alergia alimentar.

Este manual foi produzido com muito carinho e estudo pelos alunos integrantes da Liga de Alergia e Imunopatologia (LAI) da Universidade Católica de Brasília, orientados pelos professores Carmen Livia

Faria da Silva Martins, Eduardo Moraes e Débora Cristina de Faria, escolhidos criteriosamente pelas editoras. É de grande valia para esclarecer e ajuda-los a entender um pouco mais as alergias alimentares.

Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia - LAI da Universidade Católica de Brasília - UCB

Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da Universidade Católica de Brasília - LAI

Orientadora Docente: Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Coordenador Executivo: Tayane Oliveira Pires

Coordenador Geral: João Emanuel Meireles Gonçalves

Coordenador de Ensino: Allana Tamiris Bonfim Nogueira

Coordenador de Pesquisa: Lorena Bessa Freire Rolim

Coordenador de Extensão: Christian de Magalhães Pereira

Membros:

Allana Tamiris Bonfim Nogueira
Ana Carolina Domingos Saúde
Ana Luiza Vilela Braga Rossi
Brenda de Castro Canêdo
Camille de S. Carvalho
Caroline Meneses Dourado
Christian de Magalhães Pereira
Izabela Fernanda da Silva
João Emanuel Meireles Gonçalves
Kathleen Dianne G. Cavalcanti
Livia Polisseni Cotta Nascimento
Lorena Bessa Freire Rolim
Marina Estábile do Patrocínio
Natália Pierdoná
Patrícia Prado dos Santos
Polyana de Oliveira Santana
Tayane Oliveira Pires
Vanessa Mahamed Rassi

Colaboradores

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Gastroenterologista Pediatra – Hospital Regional de Ceilândia - HRC.
Profa. de Pediatria da Universidade Católica de Brasília – UCB. Dou-
tora em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília

– UNB. Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Allana Tamiris Bonfim Nogueira

Estudante 8º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Ensino da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Ana Carolina Domingos Saúde

Estudante 7º semestre do Curso de Medicina da UCB

Ana Luiza Vilela Braga Rossi

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB

Brenda de Castro Canêdo

Estudante 9º semestre do Curso de Medicina da UCB

Camille de S. Carvalho

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB

Carmen Lívia Faria da Silva Martins

Pneumopediatra do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN. Pneumopediatra do Hospital Universitário – HUB. Coordenadora da Pediatria da SES/DF. Coordenadora do Internato de Pediatria da UCB. Caroline Menezes Dourado. Estudante 7º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Christian de Magalhães Pereira

Estudante 8º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenador de Pesquisa da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Débora Cristina de Faria

Nutricionista do HRC. Mestranda em Ciências e Tecnologias em Saúde – UNB.

Eduardo Moraes

Supervisor do Programa de Residência em Pediatria do HRC. Alergista
Pediatra do Hospital da Criança – SES.

Izabela Fernanda da Silva

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB

João Emanuel Meireles Gonçalves

Estudante 8º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenador Ge-
ral da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Kathleen Dianne G. Cavalcanti

Estudante 5º semestre do Curso de Medicina da UCB

Livia Polisseni Cotta Nascimento

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB

Lorena Bessa Freire Rolim

Estudante 7º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de
Extensão da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Marina Estábile do Patrocínio

Estudante 11º semestre do Curso de Medicina da UCB

Natália Pierdoná

Estudante 11° semestre do Curso de Medicina da UCB

Patrícia Prado do Santos

Estudante 3° semestre do Curso de Medicina da UCB

Polyana de Oliveira Santana

Estudante 9° semestre do Curso de Medicina da UCB

Tayane Oliveira Pires

Estudante 8° semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora Executiva da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Vanessa Mahamed Rassi

Estudante 4° semestre do Curso de Medicina da UCB

Campus I: QS 07 Lote 01 EPCT - Águas Claras - Brasília DF - CEP: 71966-700
- Telefone: (61) 3356-9000 Campus II: SGAN 916 Módulo B Avenida W5 - Asa Norte - Brasília DF - CEP: 70790-160 - Telefone: (61) 3448-7134 Campus III: SHIGS 702 Conjunto 02 Bloco A - Asa Sul - Brasília DF - CEP: 70330-710 - Telefone: (61) 3226-8210 www.ucb.br.

Conteúdo

1. Alergia Alimentar até os Dias Atuais	16
2. Alergia ao Leite de Vaca	22
3. Alergia a Ovo e Carne Bovina	35
4. Alergia a Soja e a Trigo	42
5. Alergia a Amendoim e Frutos do Mar	51
6. Uso de Fórmula na Alergia Alimentar	62
7. Asma e Alergia Alimentar.....	71



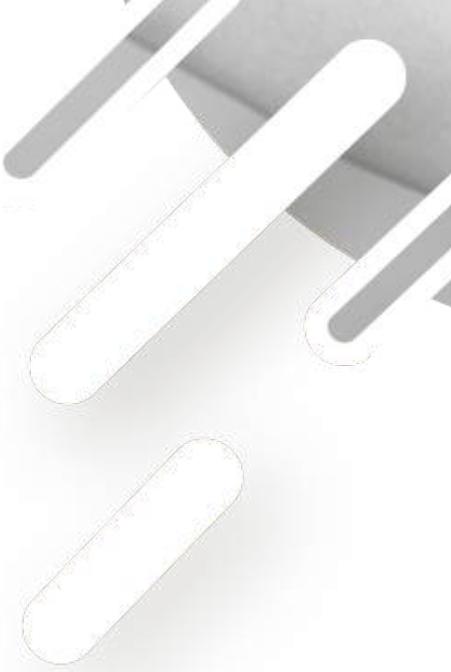
1.

Alergia Alimentar até os Dias Atuais

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Christian de Magalhães Pereira

Patrícia Prado do Santos

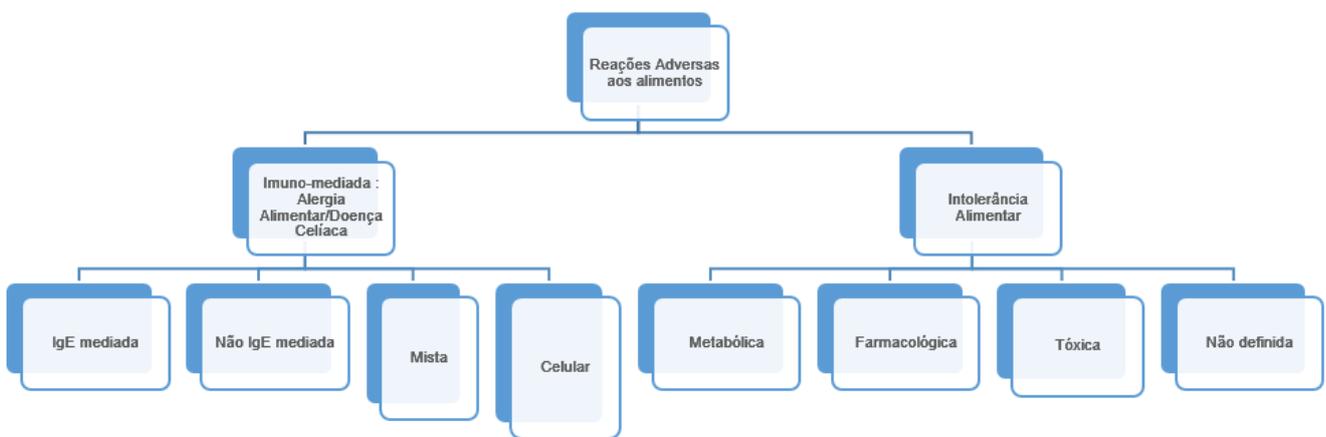


A prevalência da alergia alimentar (AA) tem aumentado nas duas últimas décadas e ainda não se tem explicações exatas para tal fato, mas atribui-se a mudanças no estilo de vida da população ou novos hábitos alimentares.¹

Não se torna fácil estabelecer a prevalência da alergia alimentar, devido a diferentes critérios de inclusão e métodos diagnósticos aplicados nos estudos publicados². Na população em geral, está entre 2 a 10%, variando conforme a idade, localização geográfica, etnia e fatores genéticos. Estima-se que a prevalência da alergia alimentar seja de 6 a 8% em crianças menores de 3 anos e cerca de 2 a 4 % em adultos³.

Observa-se ainda, erros na definição de alergia alimentar tanto pela população quanto pelos profissionais de saúde². Ao grupo de sinais e sintomas que ocorrem após a ingestão de alimentos chamam-se de reações adversas. Alergia alimentar é reservado as reações adversas a alimentos que envolvem mecanismos imunoló-

gicos^{1,2,3}. É definida pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID): resposta imunológica adversa reprodutível que ocorre à exposição de um dado alimento, como reações farmacológicas, intolerância alimentar e reações mediadas por toxinas^{4,5}. E pode ser mediada pela imunoglobulina E (IgE) ou não mediada pela IgE, de acordo com a demonstração da Figura 1.



Fonte: *Guidelines for the Diagnosis and Management of food Allergy*. NIAID-Sponsored Expert Panel 2010.

Figura 1 – Classificação das reações adversas aos alimentos⁴

A alimentação diária envolve diferentes proteínas de vários alimentos, mas as alergias alimentares estão relacionadas, em cerca de 85% dos casos nos Estados Unidos, a leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim, castanhas, peixe e frutos do mar⁵.

No Brasil, na faixa etária pediátrica, o leite de vaca e o ovo permanecem como os principais alérgenos desencadeantes. Alimentos como kiwi, gergilim e frutas regionais aparecem atualmente como novos alérgenos devido ao consumo diversificado dos alimentos¹.

A maioria de pacientes portadores de alergia ao leite de vaca

(APLV) não-mediada supera sua sensibilidade após 2 anos de idade^{1,2,3,4,5}. 10 a 25% dos pacientes com APLV IgE-mediada permanecem alérgicos e 50% desenvolvem sensibilização para outros alimentos⁶.

Alergia a carnes não é comum, especialmente em adultos. As crianças desenvolvem tolerância nos primeiros anos de vida, pois a proteína é facilmente hidrolisada pelo calor utilizado no preparo dos alimentos. Dentre as alergias a carne, à bovina é a mais frequente, em crianças com dermatite atópica ou alergias ou intolerâncias alimentares⁷.

Quanto à alergia ao ovo, as crianças podem desenvolver tolerância até o final da infância, exceto as que demonstram altos níveis de IgE para o alimento⁸. Em relação a alergia ao amendoim, as crianças podem permanecer sensíveis durante toda a vida, tornam-se tolerantes cerca de 20% dos pacientes^{8,9}. E quanto a alergia a nozes, tornam-se tolerantes cerca de 10% dos pacientes¹⁰.

A sensibilização para o leite de vaca e para o ovo no período da infância está associado ao aumento do desenvolvimento da asma¹¹.

Mesmo conhecendo as diferentes fontes dos alérgenos alimentares, apresentações clínicas e formas de diagnóstico, o tratamento da alergia alimentar, na maioria das situações, ainda permanece limitado à restrição do alimento em questão. São desejáveis novas formas de tratamento ativo, devido as chances de reações anafiláticas e a persistência das reações alérgicas por toda a vida¹².

Conclui-se que diagnóstico correto da alergia alimentar é de fundamental importância no sentido de evitar prescrições de dietas restritivas, o que pode resultar em déficits nutricionais, doenças secundárias e diminuição na qualidade de vida dos pacientes.¹ O desafio

consiste em manusear adequadamente a sensibilização precoce e suas manifestações^{2,3}.

Nos últimos dez anos, houve grandes avanços nos conhecimentos da fisiologia dos mecanismos de tolerância e da fisiopatologia da alergia alimentar. A compreensão desses conceitos é fundamental para o manejo diagnóstico e terapêutico do paciente portador de alergia alimentar^{2,3}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solé D, Carmelo-Nunes IC. *Epidemiologia da Alergia Alimentar*. In: Castro F.M.C, Jacob C.M.A, Castro A.P.B, Yang A.C, editores. *Alergia Alimentar*. Barueri, SP: Manole; 2010. p5-12.
2. Carvalho E, Ferreira C.T. *Alergia Alimentar*. In: Carvalho E, Silva L.R, Ferreira C.T, editores. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2012. p267-314.
3. Souza F.R.F, Castro A.P.B, Jacob C.M. *Alergia alimentar*. In: Rullo V.E.V, Roxo-Junior P, Vilela M.M.S. *Atualização em Alergia e Imunologia Pediátrica: da evidência à prática*. São Paulo: Atheneu; 2016. p159-172.
4. Boyce J.A, Assa`ad A, Burks A.W, Jones S.M, Sampson H.A, Wood R.A, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-58.
5. Sicherer S.H, Sampson HA. *Food Allergy*. *Journal Allergy Clin Immunol* 2006; 117 S470-5.
6. Sampson H.Á. *Food Allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: s 540-7.
7. Cianferoni A, Spergel JM. *Food allergy: review, classification and diagnosis*. *Allergol Int* 2009; 58(4): 457-66.
8. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. *Meat allergy*. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009; 139: 300-7.

9. Savage J.H, Matsui E.C, Skripak JM, Wood R.A. *The natural history of peanut allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007;120(6): 1413-7.
10. Fleischer D.M, Conover-Walker M.K, Matsui E.C, Wood R.A. *The natural history of tree nut allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2005; 116(5): 1087-93.
11. Wahn U, Von Mutius E. *Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001; 107(4): 567-74.
12. Kim E.H, Burks W. *Managing food Allergy in Childhood*. Curr Opin Pediatr 2012; 24: 615-20.

2.

Alergia ao Leite de Vaca

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Lorena Bessa Freire Rolim

Polyana de Oliveira Santana





INTRODUÇÃO

Alergia ao leite de vaca é a causa mais comum de alergia alimentar em crianças e adolescentes, ocorrendo em 2 a 3% das crianças com idade inferior a 1 ano em países desenvolvidos.^{1,2,3}

O leite de vaca é constituído por mais de 20 componentes proteicos dotados de diferentes graus de capacidade antigênica⁴. São responsáveis pela sensibilização destas crianças quatro proteínas da fração caseínas, as quais correspondem a 80% do total de proteínas que constituem o leite de vaca. Estas são: alfa₁, alfa₂, beta e kcaseína. O restante é constituído pelas proteínas do soro como a betalactoglobulina, alfalactoalbumina e soroalbumina, correspondentes a cerca de 20% do total^{5,6}.

Pacientes alérgicos a leite de vaca são heterogêneos tanto clinicamente quanto imunologicamente, devido a variações nos epítomos alérgicos, regiões dos imunógenos que são reconhecidas pelo sistema imune, que irão influenciar no grau de alergenicidade da proteína.

Os epítomos, determinantes antigênicos compostos por sequências de aminoácidos, se ligam ao receptor da célula T e/ou ao anticorpo⁷. Por sua vez, se os aminoácidos estiverem dispostos sequencialmente, de maneira linear num antígeno proteico, esse epítomo é classificado como linear. Mas se ocorrer o desdobramento tridimensional da conformação de uma proteína, a sequência de aminoácidos do epítomo dependerá de estruturas secundárias, terciárias ou quaternárias, sendo o epítomo chamado conformacional^{7,8}.

Alimentos processados têm estrutura tridimensional das proteínas alimentares alteradas, o que pode alterar o potencial imunogênico dos epítomos conformacionais, mas não dos lineares. O calor intenso modifica ou destrói os epítomos, por estarem localizados em regiões não contíguas das proteínas, promovendo manifestações clínicas mais leves ou quadros transitórios⁸. Assim, os epítomos lineares possuem um potencial alergênico mais resistente e persistente do que os relacionados aos epítomos conformacionais^{8,9}.

Leite de outros mamíferos podem conter proteínas do leite de vaca, sendo o leite de cabra e o de ovelha os mais similares ao leite materno, em função do alto teor de proteínas, principalmente as caseínas. Já os leites de égua e jumenta apresentam composição muito semelhante a do leite humano quando comparados ao leite de vaca, mas possuem baixo valor nutritivo e baixa acessibilidade⁹.

Quanto a outros alimentos, alergia a carne bovina em geral implica a alergia a leite de vaca, enquanto o contrário ocorre em até 20% dos casos das crianças com alergia a leite de vaca¹⁰.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As diferentes manifestações clínicas que ocorrem na alergia às pro-

teínas do leite de vaca (APLV) dependem das características do próprio indivíduo, da fração proteica e do mecanismo fisiopatológico envolvidos. Deve ser determinado a quantidade e a forma do alimento ingerido, os diferentes sintomas com tempo de aparecimento e remissão destes^{11,12}.

A classificação das manifestações clínicas da APLV, como de outras alergias alimentares, de acordo com o mecanismo imunológico, estão demonstradas no Quadro 1.

Mecanismo Imunológico	Síndromes	Características Clínicas
Mediado por IgE	Urticária/angioedema	Desencadeada pela ingestão ou contato direto
	Rinoconjuntivite/Asma	Acompanha as reações alérgicas induzidas por alimentos, mas raramente como sintoma isolado. Pode ser desencadeada por inalação de proteínas alimentares
	Anafilaxia	Rapidamente progressiva, envolve vários sistemas
	Anafilaxia induzida pelo exercício	Desencadeada pelo alimento se há ingestão seguida de exercício
	Síndrome da alergia oral	Prurido, leve edema, confinado a cavidade oral. Raramente avança para além da boca (<10%) ou anafilaxia (1 a 2%)

Mistos	Dermatite Atópica (DA)	Associada a alergia alimentar em 30 a 40% das crianças com DA moderada/grave
	Esofagite eosinofílica Gastroenteropatia eosinofílica	Sintomas variam de acordo com o local e o grau de inflamação eosinofílica
	Asma	Rara como sintoma isolado, mas está presente na maioria das reações sistêmicas
Mediado por células	Coloproctite alérgica	Fezes com muco e sangue, sem comprometimento do estado nutricional
	Enterocolite induzida por proteína	Exposição crônica: vômitos, diarreia e baixo ganho ponderal estatural. Reexposição após restrição: vômitos, diarreia e baixo ganho ponderal até 2 horas após ingestão
	Hemossiderose pulmonar	Anemia, pneumonias e infiltrados pulmonares recorrentes

Fonte: Rev. Bras. Alerg. Immunopatologia vol 35.n 06, 2012. Guia prático da APLV mediada pela IgE.

Quadro 1 – Classificação das manifestações clínicas das alergias alimentares de acordo com mecanismo imunológico¹³.

Há a possibilidade de ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, súbita e potencialmente fatal, a anafilaxia¹⁴. Os sintomas e sinais podem acometer um único órgão até envolver mais de um sistema e o sistema respiratório é o principal órgão do choque anafilático, cujas manifestações clínicas estão descritas no quadro 2.

Sistema envolvido	Manifestação clínica
Cutâneo	Eritema difuso, prurido, urticária, angioedema, exantema morbiliforme, ereção de pelos
Gastrointestinal	Náuseas, vômitos, diarreia, urgência ou incontinência fecal, dor abdominal
Oral	Prurido e/ou edema dos lábios, língua e palato, sabor metálico na boca
Respiratório	Prurido e sensação de garganta fechando, edema de glote e laringe, tosse seca irritativa, disfonia, dispneia, sensação de aperto torácico, sibilos generalizados, estridor, hipóxia, crises de espirros, intensa congestão nasal
Cardiovascular	Dor torácica, síncope, desmaio, arritmia, hipotensão, choque
Neurológico	Confusão mental, convulsão, sonolência, perda de consciência, coma
Ocular	Edema periorbital, eritema conjuntival, lacrimejamento
Gênito-urinário	Urgência ou incontinência urinária

Fonte: Rev. Bras. Alerg. Imunopatologia vol 35,n 06, 2012. Guia prático da APLV mediada pela IgE.

Quadro 2 - Choque anafilático e suas manifestações clínicas de acordo com o sistema envolvido¹⁵.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

Anamnese e exame físico – Deve fazer parte dados como a idade de início, natureza, frequência e reprodutibilidade dos sintomas, tempo entre ingestão e aparecimento das reações, quantidade de leite necessária para deflagrar sintomas, forma de preparação do leite, época da última reação, influência de fatores externos, recordatório alimentar, dados antropométricos, histórico da alimentação, efeito de dietas de restrição,

intervenções terapêuticas¹⁶.

Dieta de restrição – Deve-se eliminar completamente as proteínas do leite de vaca da dieta se a história não excluir APLV. Se há melhora dos sintomas com a eliminação, deve-se reintroduzir as proteínas para verificar exacerbação dos sintomas. Sendo IgE mediada, está indicado teste de provocação oral (TPO) em de acordo com protocolo específico¹⁶.

Testes para detecção de IgE específica - Não é o único parâmetro para a conclusão do diagnóstico, deve-se correlacionar com a clínica. Preconiza-se IgE específica (in vitro) e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (in vivo) (idem) A ausência de IgE específica pode ocorrer em reações mediadas por IgE. Neste caso, está indicado TPO para confirmação diagnóstica se a clínica for sugestiva¹⁷.

Teste cutâneo: prático, pode ser realizado em ambulatório, em menores de 2 anos de idade podemos ter falsos negativos e podem desencadear reações sistêmicas. Quanto maior o diâmetro da pápula formada, maior a probabilidade do indivíduo apresentar sintomas quando exposto ao alérgeno¹⁷.

Determinação da IgE específica: muito útil, especialmente quando teste cutâneo estiver contraindicado. A caseína parece funcionar como um marcador que distingue pacientes tolerantes ou não ao leite processado. Valores obtidos pelo método (ImmunoCAP) não são transponíveis para resultados em outros métodos in vitro ^{16,17}.

A dosagem de IgG específica e suas subclasses não oferece qualquer contribuição no diagnóstico ^{16,17}.

Teste de provocação oral (TPO) – Método mais confiável para estabelecer ou excluir o diagnóstico de alergia alimentar ou para determinar a aquisição de tolerância ao alimento^{16,18}.

Há três tipos de TPO: 1. Aberto – quando o alimento é oferecido em sua forma natural, com o conhecimento do paciente, familiares e do médico; 2. Simples cego – quando o alimento é mascarado, de forma que o paciente não reconheça se ingeriu o alimento suspeito ou placebo, apenas o médico tem esse conhecimento; 3. Duplo cego controlado por placebo - o alimento testado e placebo são preparados e codificados por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação do paciente¹⁷. O método duplo cego é o mais confiável para alergia alimentar, mas na prática diária seu uso é limitado pelos seus custos¹⁶.

O TPO aberto é eficiente, de baixo custo e apenas um terço das suspeitas de alergia alimentar tem o diagnóstico confirmado com um teste positivo¹⁶. As indicações para o teste de provocação oral, em ambiente hospitalar, estão apresentadas no quadro 3.

Indicação Clínica	Tipo de Teste
Dermatite atópica moderada a grave resistente à terapia tópica por período razoável, na presença de IgE específica ao Leite de vaca	Duplo cego placebo controlado (DCPC)
Situação clínica não sugestiva e/ou sem resposta imediata quando o paciente ou sua família estão convencidos da alergia a leite de vaca e inclinados a interpretar qualquer sinal clínico consequente da ingestão de LV	DCPC
Primeira introdução de LV em crianças sensibilizadas	Aberto

Reintrodução do LV em pacientes com dieta de exclusão por vários meses após detecção de IgE específica ao LV e na ausência de uma história clínica sugestiva

Aberto

Sintomas subjetivos: como náuseas, dor abdominal, prurido oral, após ingestão de LV

DCPC

Fonte: Rev. Bras. Alerg. Imunopatologia vol 35.n 06, 2012. Guia prático da APLV mediada pela IgE.

Quadro 3 - Indicações Clínicas para o teste de provocação oral em ambiente hospitalar¹².

TRATAMENTO

O tratamento da APLV é constituído por três etapas, descritas no quadro 4.

Etapa	Descrição
Avaliação da condição nutricional	Em todas as consultas Levantar parâmetros clínicos, laboratoriais e antropométricos Recordatório de 24 horas
Dieta de exclusão do LV e derivados com substituição apropriada	Não há restrição na introdução de alimentos contendo proteínas alergênicas como ovo, peixe, carne ou frango a partir do sexto mês de vida Leite de outros mamíferos, formulas parcialmente hidrolisadas ou poliméricas sem lactose não devem ser indicadas Preparados e bebidas à base de soja e arroz não devem ser indicados para menores de 1 ano de idade Restrição do LV deve ocorrer pelo menos 2 semanas antes da realização da provocação oral Exclusão completa deve ser mantida a cada 6 ou 12 meses, com reavaliações periódicas e pós firmado o diagnóstico de APLV Avaliar necessidade de suplementação medicamentosa como cálcio

Educação continuada para família e cuidadores	Leitura e interpretação da rotulagem Cuidado com ambientes de alto risco como escolas e creches Orientações quanto as reações graves Promoção de qualidade de vida Orientação nutricional individualizada
---	---

Quadro 4 – Etapas do tratamento da APLV¹⁶

USO DE MEDICAMENTOS NA APLV

Os medicamentos são utilizados na APLV na crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas de alergia mediada por IgE¹⁹.

Na reação alérgica anafilática ou imediata que ocorre após ingestão de alimentos contendo proteínas do leite de vaca, são tratadas as manifestações clínicas sistêmicas em pele, aparelhos digestivo, respiratório e cardiocascular. Podem ser utilizados: adrenalina, anti-histamínicos e corticoides¹⁵.

Não há medicamentos recomendados para a prevenção de reações a ingestão de alimentos mediadas por IgE, não mediadas por IgE ou mistas, exceto no tratamento de esofagite eosinofílica e na asma, onde são usados corticoides e broncodilatadores¹⁶.

PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

Os estudos com prebióticos e probióticos têm crescido, mas de uma maneira geral, as evidências ainda se mantêm mais fortes no campo da imunomodulação e da prevenção do que no tratamento das doenças alérgicas¹⁶.

OUTRAS TERAPIAS

Diferentes formas de tratamento estão sendo propostas como a tera-

pia alérgeno específica via oral ou sublingual com leite de vaca integral, indução de tolerância oral pela ingestão de leite de vaca extensamente cozido e a terapia alérgica não específica com anti-IgE, ervas chinesas ou probióticos¹⁶.

PREVENÇÃO

Alguns fatores podem influenciar no risco para o desenvolvimento da alergia alimentar como a exposição a alérgenos alimentares, exposição ao tabaco, prematuridade, modificação da microbiota intestinal em fases precoces e uso de anti-ácidos¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estratégias como estímulo ao parto normal e ao aleitamento materno, campanhas mostrando os malefícios do tabagismo, orientações pelos profissionais de saúde quanto a introdução correta dos alimentos após desmame e quanto ao uso indiscriminado de medicamentos, são fundamentais na prevenção e no controle das alergias alimentares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Host A, Halken S. *A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction.* Allergy 1990; 45: 587-96.
2. Crittenden R.G, Bennett L.E. *Cow`s milk allergy: a complex disorder.* J Am Coll Nutr 2005; 24 (6Suppl): 582S-91.
3. Host A. *Frequency of cow`s milk allergy in childhood.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89 (6 Suppl 1): 33-7.
4. Herz U. *Immunological basis and management of food allergy.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47(suppl2): S54-7.
5. Saarinen K.M, Juntunen-backman K, Jarvenpaa A.L. et al. *Supplemen-*

- tary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 457-61.
6. Wal J.M. *Bovine milk allergenicity.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93(3): 2-11.
 7. Sampson H.Á. *Update on food allergy.* The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 113(5): 805.
 8. Jarvinen K.M, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Buse P.J, Sampson H.A. *B-cell epitopes as a screening instrument for persistente cow's milk allergy.* Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002; 110(2): 293-7.
 9. Restani P, Gaiashi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. *Cross reactivity between milk proteins from diferente animal species.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 997-1004.
 10. Werfel S.J, Cooke S.K, Sampson H.Á. *Clinical reactivit to beef in children allergic to cow's milk.* The jornal of Allergy and Clinical Immunology 1997; 99(3): 293.
 11. Sampson H.Á. *Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:717-28.
 12. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna S.L, Beyer K, et al. *World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy Guidelines.* Pediatr Allergy Immunol 2010: 21: 1-125.
 13. Sicherer S.H, Sampson H.Á. *Food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S116-25.
 14. Sampson H.Á, Munoz Furlong A, Campbell R.L, Adkinson N.F, Bock AS, Branum A, et al. *Second Symposium on the definition and Management of Anafilaxias: summary report.* J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7
 15. Simons F.E, Arduzzo LR, Bilo M.B, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal Y.M, et al. *2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* Curr Opin allergy Clin Immunol. 2012; 12: 389-99.

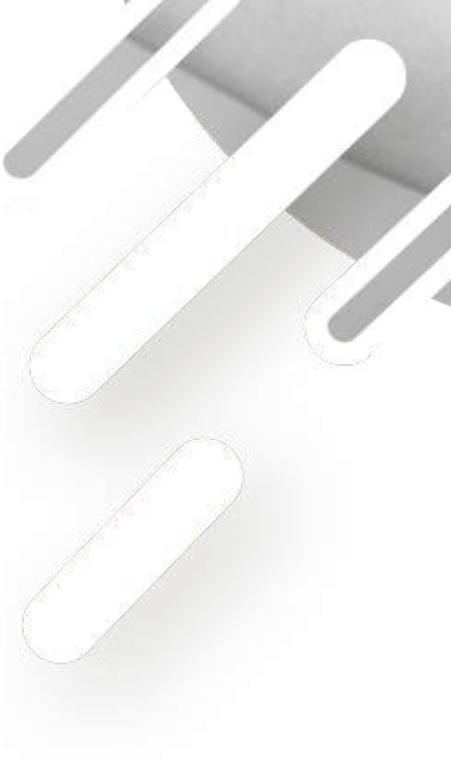
16. Assoc Bras Alerg Imunol & Soc Bras Alim Nutr. *Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia as proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina*. E. Rev. Bras. Alerg. Imunopatologia 2012; 35(6).
17. Nowak-Wegrzyn A, Assa`ad A.H, Bahana S.L, Bock A.S, Sicherer S.H, Teuber S.S. *Adverse Reactions to Food Committee of American of Allergy*. Asthma & Immunol 2009;123 (6suppl): S365-83.
18. Niggemann B. *When is na oral food challeng positive?* Allergy 2010; 65: 2-6.
19. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Bras de Pediatr. *Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar: 2007*. Rev. Bras. Alergia Imunopatolog 2008; 31:65-89.

3.

Alergia a Ovo e Carne Bovina

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira
Ana Carolina Domingos Saúde
Kathleen Dianne G. Cavalcanti





Alergia ao ovo

INTRODUÇÃO

O ovo de galinha é um alimento de elevado consumo mundialmente utilizado em vários alimentos de consumo diário, por isso o conhecimento sobre a alergia ao ovo é de grande importância¹.

A alergia ao ovo possui uma prevalência de 1,5 a 3,2% na idade pediátrica² com aquisição de tolerância em 66% dos casos até aos cinco anos de idade^{2,3,4}.

O ovo é responsável pela maioria dos casos de alergia alimentar mediada por IgE mediada seguido do leite de vaca e a composição protéica responsável pela alergia é:

- Na clara do ovo - albumina, ovalbumina, ovomucóide, ovotransferrina, ovomucina, lisozima;
- Na gema - grânulo, lipovitelina, fosvitina, lipoproteína de baixa densidade;

- No plasma - lipoproteína de baixa densidade e livetina⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da alergia ao ovo é baseado em uma história clínica detalhada, testes cutâneos com extratos comerciais e na determinação de IgE específicas (testes sorológicos). Em última análise, uma prova de provocação oral (PPO) é necessária para confirmar a existência de alergia ou tolerância^{5,6}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de hipersensibilidade podem se iniciar minutos ou algumas horas após a ingestão e envolver afecções ser cutâneas, gastrointestinais e sistêmicos (anafilaxia). A severidade da reação é imprevisível e pode variar de um episódio para outro, apresentando anafilaxia em até 7% de lactentes e crianças com alergia ao ovo⁵ e o ovo cru pode desencadear reações mais graves que o ovo cozido devido à degradação de algumas proteínas^{5,6}.

A manifestação cutânea mais comum é a urticária, que se caracteriza por ser uma elevação de pele, de cor branca ou branco-rósea, de tamanho variado e muito pruriginosa. Dentre as manifestações gastrointestinais podemos citar náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia⁵.

Os alérgicos ao ovo tornam-se tolerantes no final da infância, exceto os alérgicos com altos títulos de IgE^{1,4,6}.

Alergia ao ovo e sua relação com vacinas

Outro tema de grande importância quando se fala em alergia ao ovo é sua relação com as vacinas. Algumas vacinas são desenvolvidas em embriões de galinha e podem conter pequenas quan-

tidades de alérgenos, por isso algumas recomendações devem ser seguidas⁷.

De acordo com a Orientação da Direção Geral da Saúde (DGS) nº 006/2012 de 19.03.2012 – “VASPR” (Vacina combinada contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola) e a alergia ao ovo” existem algumas recomendações em relação à administração da VASPR:

Todas as crianças elegíveis para receber a VASPR devem ser vacinadas, tenham ou não ingerido ovo previamente;

Nas crianças com alergia não grave ao ovo, a VASPR deve ser administrada no serviço de vacinação habitual, não estando recomendada a referenciação hospitalar ou a realização de testes cutâneos prévios à administração da vacina;

Nos casos muito raros de história pessoal clinicamente documentada de reação anafilática ao ovo, a administração da VASPR deverá ser feita em meio hospitalar;

Nas crianças com asma não controlada com história documentada de alergia de qualquer tipo ou gravidade a uma dose prévia da vacina ou ao ovo, a administração da VASPR não deve ser adiada, devendo ser feita em ambiente hospitalar⁷.

Dessa forma é importante ressaltar que a alergia ao ovo não contraindica a administração da vacina e somente nos casos especiais, a administração da VASPR deverá ser feita em meio hospitalar^{4,7}.

No Brasil, o Centro de Vigilância Epidemiológica recomenda que a vacina contra Influenza e febre amarela não sejam administradas em pessoas com reação anafilática prévia e em crianças com diagnóstico confirmado⁸.

TRATAMENTO

O tratamento é baseado na retirada completa do ovo da dieta^{1,2,3,4,5,6}. A dieta de exclusão é complexa e o profissional de saúde deve tentar corrigir inadequações da alimentação e os pais ou cuidadores devem ser orientados e educados quanto à importância da retirada completa do ovo e de seus derivados^{3,4}.

Crianças alérgicas devem ser acompanhadas regularmente, por um especialista assegurando medidas de prevenção adequadas e para determinar se a alergia foi superada. Na reavaliação podem ser realizados testes in vitro, testes cutâneos e coleta de informações sobre exposições acidentais. Para determinação da resolução da alergia a realização do desafio alimentar deve ser supervisionado pelo médico e com equipamento de emergência completo para tratar possíveis reações⁴.

Há uma grande variedade de alimentos que contêm ovo em sua composição, por isso é de fundamental importância que os alérgicos saibam os constituintes dos alimentos ingeridos^{1,4}.

Alergia a carne bovina

INTRODUÇÃO

O termo “carne vermelha” inclui carne bovina, carne de porco, carne de carneiro e todas as carnes de mamíferos adultos. Alguns pacientes podem ser alérgicos a proteínas em apenas um tipo específico de carne, como a bovina e podem ser capaz de tolerar outras carnes como a de porco e carneiro^{1,4,6}.

A alergia a carne bovina não é comum em adultos e as crianças desenvolvem tolerância nos primeiros anos de vida, pois a proteína é de fácil degradação pelo calor utilizado no preparo dos alimentos^{1,4}.

Estudo duplo-cego controlado com placebo mostrou que alergia a carne bovina foi mais prevalente em crianças com dermatite atópica ou alergia/ intolerâncias alimentares, com prevalência de 1,5 a 6,5%⁴.

Alguns estudos mostraram que uma proporção pequena de crianças com alergia ao leite de vaca igualmente desenvolve alergia da carne bovina^{1,4,6}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de alergia à proteína da carne vermelha inicia com base na história clínica e/ou na cadeia de eventos que levou à reação, através da realização do teste cutâneo ou de sangue. O teste cutâneo envolve lesionar a superfície da pele com uma pequena quantidade de alérgeno e medir a intensidade da reação⁴. O resultado pode geralmente ser considerado dentro ao redor 20 minutos⁷. O teste sanguíneo quantifica o nível de IgE para a proteína na carne vermelha, a fim de determinar se os anticorpos estão presentes^{5,6}.

TRATAMENTO

Evitar a toda a carne vermelha e todos os produtos alimentares que a contêm são as principais medidas de prevenção para esta alergia. Se ocorrer uma exposição, um anti-histamínico pode tratar uma reação localizada, como uma erupção cutânea. Há possibilidade de ocorrer anafilaxia⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho E, Ferreira C.T. Alergia Alimentar. In: Carvalho E, Silva L.R, Ferreira C.T, editores. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2012. p267-314.
2. Lack G. *Clinical practice: food allergy*. N Engl J Med. 2008; 359(12): 1252-60.

3. Allen C.W, Campbell D.E, Kemp A.S. *Egg allergy: are all childhood food allergies the same?* J Paediatr Child Health. 2007; 43(4): 214-8.
4. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Bras de Pediatr. *Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar: 2007*. Rev. Bras. Alergia Imunopatolog 2008; 31: 65-89.
5. Soares A, Bruno J, et al. *Determinação da IgE específica para clara em crianças com alergia ao ovo*. Rev Port Imunoalergologia 2014; 22 (2): 139-140.
6. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children- a questionnaire-based survey in Germany. Allergy. 2005; 60: 1440-5.
7. Rullo V.E.V, Roxo-Junior P; Vilela M.M.S. *Atualização em Alergia e Imunologia Pediátrica: da evidência à prática*. Alergia Alimentar. São Paulo, SP: Atheneu 2016, 328p.
8. Castro, Fabio F, Morato. *Alergia Alimentar*, Barueri, SP: Manole, 2012, 270p.

4.

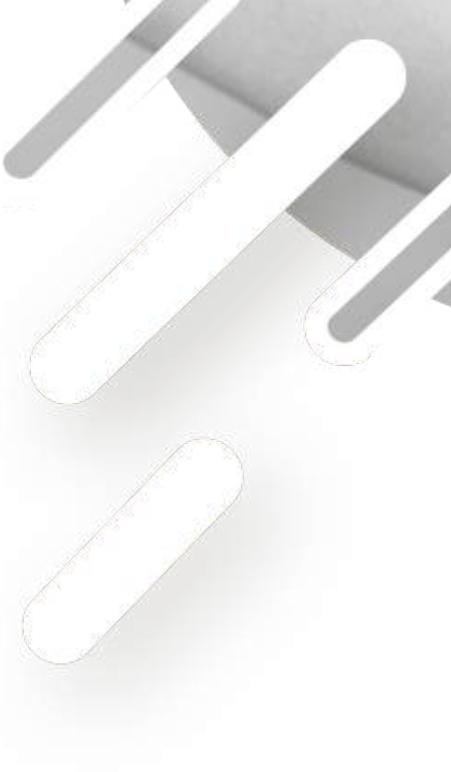
Alergia a Soja e a Trigo

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Carolina Dourado

Tayane Oliveira Pires





Alergia a Soja

O Brasil é o segundo país maior produtor de soja, leguminosa originária da China, presente em inúmeros produtos alimentícios industrializados¹. Estes produtos são: bebidas à base de soja, proteína texturizada, tofu, missô, pasta de soja, farinha de soja e isolado proteico entre outros^{2,3}.

A prevalência da alergia a soja está em torno de 0.3 a 0.4%, sendo 6% das crianças atópicas e 14% das crianças alérgicas a leite de vaca IgE mediadas. Os quadros de alergia são transitórios e os casos de morte são raros. As principais proteínas responsáveis pela alergia são: glicina, B-conglicinina, profilina e inibidor da tripsina Kunitz^{2,4}.

Pode ocorrer reação cruzada entre a soja e feijões, lentilha, grão-de-bico, ervilha e fava, com quadros clínicos também transitórios^{2,3,5}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da alergia a soja não é diferente das outras aler-

gias. As manifestações podem ser urticária, angioedema e manifestações intestinais^{2,3}. Estudo demonstrou taxa de sensibilização de 12,3% em crianças brasileiras⁵.

Alergia ao trigo

INTRODUÇÃO

O trigo é muito usado na culinária mundial fazendo parte da receita de diversos alimentos como pão, pizza e de bebidas como a cerveja¹. O consumo de trigo e de produtos à base de trigo contribui para uma dieta rica em proteínas, fibras alimentares, minerais (especialmente ferro, zinco e selênio) e vitaminas². Com isso, o *Triticum aestivum*, amplamente cultivado no mundo inteiro¹, pode ser responsável por várias doenças como a Doença Celíaca, a sensibilidade ao glúten não celíaco e a Alergia ao Trigo².

As prevalências para essas doenças são estimadas em cerca de 0,5 a 2% na população ocidental, 0,2 a 0,5% nos europeus e 0,55 a 6% nos estadunidenses⁶.

Na doença celíaca, doença auto-imune no qual o sistema imunológico produz anticorpos contra o glúten ingerido, há uma atrofia de vilosidades do intestino delgado com aumento da permeabilidade intestinal e má absorção de nutrientes. Já na alergia alimentar, ocorre uma resposta inflamatória mediada por IgE a vários componentes do trigo ocasionando várias manifestações clínicas respiratórias ou gastrointestinais. Na sensibilidade ao glúten não celíaco há um conjunto de sintomas gastrointestinais e extragastrointestinais pela ingestão de produtos de trigo ocasionados provavelmente pelo alto teor de glúten. Nessa doença, os sintomas gastrointestinais são dor abdominal, diarreia ou constipação, náuseas e vômitos, e os extragastrointestinais são

cefaléia, dor musculoesquelética, fadiga e depressão, que podem melhorar com uma dieta de exclusão de trigo. Geralmente, os portadores de sensibilidade ao glúten não celíaco fazem um auto-diagnóstico e auto-tratamento⁷.

A incidência da alergia alimentar ao trigo mediada ou não por IgE tem crescido ao longo dos anos. Na alergia não mediada, tem-se uma inflamação celular crônica com células T e eosinófilos¹.

Estudos mostram uma prevalência de alergia ao trigo em crianças de cerca de 0,4%³. A alergia é mais prevalente nessa faixa etária, no entanto, a realização da dosagem sérica de IgE mostrando a sensibilização ao trigo é mais comum em adultos. A alergia IgE mediada ao trigo é mais prevalente em crianças que podem superá-la na idade escolar como na alergia ao ovo ou ao leite³.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Alergia alimentar provoca manifestações na pele, no trato gastrointestinal ou no trato respiratório³.

Em crianças alérgicas ao trigo, podem ter manifestações como dermatite atópica moderada a grave. No caso de reações mediadas por IgE, podem ter sintomas e sinais como urticária, angioedema, obstrução brônquica, náuseas e dor abdominal ou, em casos graves, anafilaxia sistêmica¹.

Em adultos, é rara a alergia provocada pela ingestão do trigo e os sintomas da alergia alimentar são comuns como diarreia e inchaço. Nos adolescentes e adultos, a variante mais comum é a anafilaxia induzida pelo exercício dependente do trigo. Os sintomas são ocasionados pela combinação da ingestão alimentar causativa e do exercício físico ou drogas anti-inflamatórias não-esteróides ou álcool³.

A asma e a rinite do padeiro afetam cerca de 10 a 15% dos padeiros e operários de fábricas de trigo. Estas são respostas alérgicas devido à inalação de farinhas de trigo. Em alguns casos, os alérgicos podem desenvolver sintomas depois de ingerirem refeições caso elas estejam contaminadas com farinha de trigo não cozida. Nessa variante, os portadores geralmente não apresentam sintomas após a ingestão de trigo cozido³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de alergia ao trigo é feito basicamente pela história clínica e exame físico associados a testes. Na história clínica, é importante considerar o intervalo entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas e quais foram os sintomas, se estes ocorrem sempre que o alimento é ingerido e se ocorrem sem a ingestão destes. Ao exame físico, podem ser observadas manifestações tipicamente alérgicas como a urticária e o angioedema⁴.

O teste de sensibilidade cutâneo (SPT) através de ensaios específicos de imunoglobulina E (IgE) in vitro e ensaios funcionais são as duas opções para primeira escolha para o diagnóstico nesse tipo de alergia, porém eles apresentam um baixo valor preditivo. A sensibilidade diminuída desses exames ocorre devido aos reagentes serem misturas de proteínas de trigo solúveis em água, as quais não têm a fração de glúten insolúvel do alérgeno³.

Os ensaios in vitro específicos de imunoglobulina E apresentam uma sensibilidade de cerca de 75% a 80%, mas têm uma especificidade inferior cerca de 60%, principalmente em função da reação cruzada com pólenes de gramíneas³.

O teste de ensaios específicos de imunoglobulina E para omega-5

gliadina é confiável e este tem sido utilizado para diagnosticar pacientes com a anafilaxia induzida pelo exercício dependente do trigo. Estima-se que esse teste resulte em falso negativo para aproximadamente 20% dos casos. Já os ensaios específicos de imunoglobulina E para a alfa-amilase, tripsina e sIgE para nsLTP inibidores são utilizados para o diagnóstico de alergia alimentar ao trigo e a asma do padeiro³.

O teste de sensibilidade cutâneo e os ensaios específicos de imunoglobulina E são considerados padrão-ouro para o diagnóstico, no entanto existem diversas reações adversas graves, com isso, é preciso realizá-los em um ambiente preparado e próprio. Caso o resultado desses testes seja inconclusivo, é preciso realizar ensaios funcionais para fazer o diagnóstico. Para asma do padeiro, realiza-se um teste de desafio brônquico e na alergia alimentar um desafio alimentar duplo-cego controlado com placebo ou um desafio oral aberto³.

Em estudo recente, desenvolveu-se um teste de ativação de basófilos assistido por citometria de fluxo (BAT) que foi introduzido como um teste funcional in vitro para fazer o diagnóstico de alergia de tipo imediato³. Este pode ser uma boa alternativa para aqueles pacientes em risco de reações anafiláticas graves. Apesar do teste de ativação de basófilos assistido por citometria de fluxo ser mais caro e com uma técnica mais desafiadora que os testes convencionais, seu uso na prática clínica tem crescido. O teste de ativação de basófilos assistido por citometria de fluxo é capaz de diferenciar indivíduos tolerantes e alérgicos entre pessoas hipersensibilizadas^{2,3}.

Portanto, a alergia ao trigo é de difícil diagnóstico com teste de sensibilidade cutâneo ou ensaios específicos de imunoglobulina E utilizando extratos de farinha de trigo. Apesar de perigosos, eles ainda são o padrão ouro^{2,3}.

TRATAMENTO

O tratamento da alergia ao trigo mediada por IgE é a dieta de exclusão com a retirada desse alimento e também prevenindo a inalação^{1,6,7}.

Em situações de exposição acidental e reação anafilática, o tratamento é feito com a administração de epinefrina com um dispositivo auto-injetor. Esse aparelho possui pontos de dose de 0,15 ou 0,3 mg, e deve ser injetado no músculo vasto lateral. De acordo com as diretrizes mais recentes dos Institutos Nacionais de Saúde, em crianças com peso igual ou inferior a 25 kg, incluindo lactentes saudáveis com peso inferior a 10Kg, utiliza-se um auto-injetor de 0,15 mg. Após a auto-injeção de epinefrina, mesmo que ele não apresente mais sintomas, o paciente deve ir a um hospital. Como a adrenalina tem um efeito de curta duração (cerca de 20 minutos), pode ser que ele precise de um tratamento adicional. Nessa situação, utiliza-se medicamentos como anti-histamínicos e glicocorticóides^{6,8}.

Estudo recente mostram que um tratamento eficaz e promissor para a alergia alimentar é a imunoterapia. Atualmente, têm-se três técnicas em estudo: a imunoterapia oral (OIT), a imunoterapia sublingual (SLIT) e a imunoterapia epicutânea (EPIT)^{1,5,6}.

A imunoterapia oral e imunoterapia sublingual visam aumentar lentamente a quantidade de alimentos ingeridos com o intuito de evitar reações sistêmicas. A imunoterapia oral é o tratamento imunoterapêutico com maior evidência e está associada a até 90% de dessensibilização no caso de alergia a leite, trigo, ovo e amendoim. Os protocolos são divididos em 3 fases: ingestão de 6 a 8 doses de alérgeno administradas durante o primeiro dia do tratamento, em um ambiente hospitalar com acompanhamento de um médico, aumento da dose até atingir a dose alvo a cada 1 a 2 semanas durante 6 a 12

meses e durante anos, mantém uma dose diária de manutenção domiciliar¹.

A principal dificuldade na implementação da imunoterapia oral são os efeitos colaterais significativos. Sabe-se que aproximadamente 10% dos pacientes apresentam reação sistêmica que requer adrenalina e 60% a 90% dos pacientes conseguem atingir a dose máxima final. Em estudo, cerca de 10% dos pacientes que fizeram uso de imunoterapia desenvolveram esofagite eosinofílica quando a dieta de exclusão é interrompida¹.

Na anafilaxia induzida pelo exercício dependente do trigo, o tratamento é com adrenalina durante o episódio agudo. Para prevenir a ocorrência, recomenda-se evitar o exercício dentro de 4-6 horas após a ingestão de trigo; evitar a prática de atividade física sozinho ou em clima quente ou úmido, ou durante a estação de alergia ao pólen; e levar sempre a medicação de emergência^{1,8,9}.

Para a asma do padeiro e a rinite alérgica, o principal tratamento é evitar o trigo. A imunoterapia subcutânea tem se mostrado eficaz no tratamento da asma de Baker, porém no caso de alergia alimentar seu uso ainda não foi aprovado⁵.

A exclusão do trigo da dieta também previne a sua inalação^{5,6,9}. É importante que o profissional da saúde oriente seu paciente a identificar o alérgeno nos rótulos e também dê instruções escritas para efetivamente retirar o trigo da dieta^{5,7,9}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho E, Ferreira C.T. Alergia Alimentar. In: Carvalho E, Silva L.R, Ferreira C.T, editores. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2012. p267-314.

2. Burks W. *Peanut Allergy*. Lancet 2008; 371: 1538-46
3. Chapman J.A, Berstein IL, Lee R.E, Oppenheimer J, Nicklas R.A, Prot-noy J.M,et al.*Food allergy: a practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: S1-S68. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment.
4. Naspitz CK, Solé D, Aguiar MC, Chavarria ML, Rosário Filho N, Zuliani A, et al. *Grupo PROAL. Phadiatop in the diagnosis of respiratory allergy in children: Allergy Project*. J Pediatr 2004 May-Jun; 80(3): 217-22.
5. Ciaferoni A. *Wheat allergy: diagnosis and management*. Journal of As-thma and Allergy. 2016; 9: 13-25.
6. El-Salhy M., Hatlebakk JG, Gilja,OH, Hausken T. *The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syn-drome*. Nutrition Journal. 2015; 14: 92.
7. Elli L., Branchi F, Tomba C.*Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity*. World Jour-nal of Gastroenterology : WJG. 2015; 21(23): 7110-7119.
8. Borges W. *Alergia Alimentar Uma abordagem prática*. Departamento de Alergia e Imunologia Sociedade Brasileira de Pediatria. 2011; 1-25.
9. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Bras-de Pediatr. *Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar: 2007*. Rev. Bras. Alergia Imunopatolog 2008; 31: 65-89.

5.

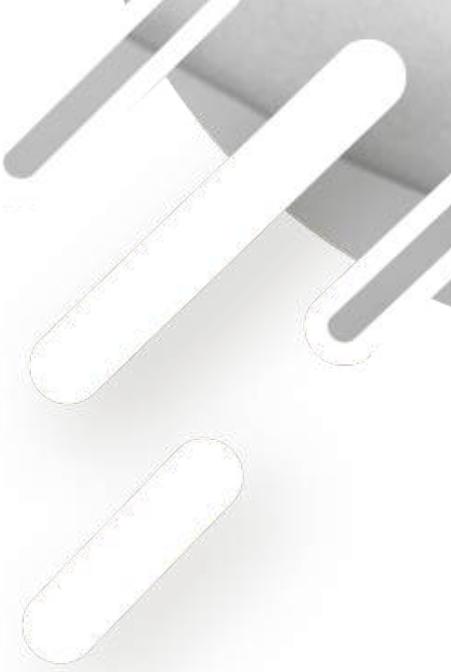
Alergia a Amendoim e Frutos do Mar

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

João Emanuel Meireles

Camille de S. Carvalho





Alergia a amendoim

INTRODUÇÃO

Alergia ao amendoim, leguminosa da família Fabaceae natural da América do Sul, rico em óleo e proteína, possui prevalência entre 0,5% e 1,5%. Cerca de 1 em 200 crianças pode desenvolver alergia ao amendoim antes dos cinco anos^{1,2}.

Até 50% das crianças com alergia ao amendoim desenvolvem sensibilização a nozes, ervilha, lentilha, feijão, soja e são mais susceptíveis a sensibilizarem ao gergelim quando comparadas a crianças com alergias a outros alimentos³.

A alergia ao amendoim depende da predisposição genética, história familiar positiva para atopia, da idade do indivíduo e da quantidade, via e forma de apresentação da proteína à qual é exposto. Acredita-se que a sensibilização ocorra através do consumo de alimentos como manteiga de amendoim ou, em alguns casos, o uso de preparações

tópicas contendo óleo de amendoim. Está se tornando evidente o aumento do consumo de amendoim principalmente em crianças. A aquisição espontânea de tolerância é rara nestes casos e crianças acometidas tendem a manifestar sintomas por toda a vida^{2,3,4,5,6}.

Após a chegada dos europeus ao continente sul-americano, o amendoim foi difundido pelo mundo e atualmente é a quarta oleaginosa mais cultivada, sendo superada apenas pela soja, algodão e canola. Sua forma de consumo é bastante diversificada e tem grande impacto econômico. As prevalências elevadas não são comuns em todos os países. Em populações asiáticas são demonstradas taxas menores. Observou-se um acréscimo de 10 vezes no diagnóstico de alergia ao amendoim na população australiana, no período de 1995 a 2007².

Não há relato de caso ou levantamentos epidemiológicos de alergia ao amendoim no Brasil⁷. O único dado disponível refere-se à sensibilização por este alimento de 14,7% entre atópicos e 4,8% entre os controles, atingindo maior frequência na faixa etária de 5 a 12 anos^{3,4,5,6,7,8}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A alergia ao amendoim geralmente se desenvolve no início da vida e é muito associada a outras doenças atópicas, como asma, eczema e rinite. A exposição também pode ocorrer no útero ou através do leite materno, embora a importância desta via para a sensibilização tenha sido duvidosa^{3,4}.

Os sintomas alérgicos após a ingestão de amendoim ocorrem em minutos a algumas horas, e as manifestações clínicas podem ser prurido oral, náuseas, vômitos, urticária, angioedema, broncospasmo, e

em casos mais graves, anafilaxia com comprometimento respiratório e hipotensão, que podem ser fatais sem a rápida administração de adrenalina. O amendoim é responsável pela maior parte da anafilaxia alimentar em crianças, adolescentes e adultos. A alergia ao amendoim tende a persistir até a idade adulta, em 80% dos pacientes. Por tanto, a vigilância ao longo da vida é essencial para a maioria dos pacientes. A maior chance de resolução ocorre em indivíduos que não apresentam alergia a outros alimentos^{4,5,6}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se inicia na suspeita, observando a história clínica do paciente. O exame físico também é útil para caracterizar as manifestações tipicamente alérgicas. E o exame mais comum permanece o teste de provocação oral (TPO), necessitando de local apropriado e equipe especializada^{6,7,8}.

TRATAMENTO

A única forma eficaz de tratamento de alergia alimentar é excluir totalmente da dieta do paciente o alimento identificado, sendo necessário treinar o paciente e seus familiares na leitura de rótulos e orientá-los a reconhecer proteínas específicas do amendoim, para evitar a ingestão de produtos sem rótulos. É possível a contaminação de alimentos livres de amendoim na sua composição durante o processamento por equipamentos utilizados na produção de outros produtos com amendoim e também durante o preparo e manipulação em restaurantes. É importante que se oriente, verbalmente e por escrito, as medidas a serem adotadas caso haja ingestão acidental. Nos casos com manifestações anafiláticas se faz essencial a prescrição de dispositivos autoinjetores de adrenalina. Há chances de um prejuízo da qualidade de vida destes pacientes^{1,3,5,6,7}.

Para alergia ao amendoim, a imunoterapia subcutânea específica não se mostrou totalmente segura, mas a via oral e a sublingual parecem mais seguros e promissores⁵.

É importante lembrar que a alergia a nozes é descrita e tende a ser persistente, mas pode haver tolerância em 10% dos pacientes³. O aparecimento de novos alérgenos como kiwi, gergelim e outros frutos, é facilitado pela globalização e pelo surgimento de novos hábitos alimentares⁵.

Alergia a frutos do mar

INTRODUÇÃO

Apesar da ubiquidade do peixe na dieta, a prevalência de alergia aos frutos do mar na Ásia e no resto do mundo é relativamente baixa. No final da infância nas Filipinas, a prevalência atinge a 2,29%, Singapura 0,26% e Tailândia 0,29%. Nos EUA, por telefone relatou-se uma prevalência de 0,2% em crianças e 0,5% em adultos, com maior prevalência de alergia ao marisco e com variações geográficas. Os maiores valores encontram-se nos adolescentes das Filipinas (5,12%), Singapura (5,23%) e EUA (0,7%). Segundo relatórios recentes, 15% das pessoas com alergia a frutos do mar podem reagir a vapores e fumaças produzidos durante o cozimento (grelhando e/ou especialmente no churrasco)⁹. Isto ocorre porque frutos do mar liberam proteínas muito pequenas chamadas aminas durante o processo de cozimento, o que pode causar reações alérgicas nas vias respiratórias⁹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas típicos de alergia aos peixes são gastrointestinais e incluem vômitos, diarreia e dor abdominal. Em contraste, os sintomas

da alergia aos moluscos são geralmente cutâneos e incluem prurido na garganta e lábios, rubor e angioedema localizado. No entanto, tanto peixes e mariscos podem causar reações graves e riscos de vida, tais como edema de laringe, asma e anafilaxia^{9,10}.

Indivíduos atópicos possuem risco aumentado para reações anafiláticas⁸.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico fundamenta-se na história clínica. Os testes cutâneos e a dosagem de IgE sérica específica são métodos auxiliares. A necessidade de realizar teste de provocação oral para definir o diagnóstico, cabe ao examinador responsável^{8,9,10}.

TRATAMENTO

O último Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar divide o tratamento em três vertentes:¹

NO CONSULTÓRIO:

- A única terapia comprovadamente eficaz é a exclusão dietética do alérgeno implicado nas manifestações clínicas. Os pacientes, seus responsáveis ou ambos, devem ser educados e informados detalhadamente sobre como garantir de fato a exclusão do alérgeno alimentar (p. ex: leitura de rótulos), evitar situações de risco (p. ex: alimentação em aniversários, festas e buffets), reconhecer os sintomas e instituir o tratamento precoce de possíveis reações anafiláticas.
- Os anti-histamínicos, por exemplo, aliviam parcialmente os sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos decorrentes de reações mediadas pela IgE contudo, porém não são capazes de bloquear as manifestações sistêmicas.

- Um curso rápido de corticosteróide oral pode ser utilizado para reverter os sintomas inflamatórios graves, contudo seu uso prolongado está contra-indicado, tendo em vista os importantes efeitos adversos que ocasiona.
- No caso das doenças mediadas por IgE, para as manifestações clínicas que envolvam órgãos que não o trato gastrintestinal, o tratamento deve ser o mesmo empregado, quando outros alérgenos que não os alimentares desencadeiam os sintomas, assim, por exemplo, asma, urticária, dermatite atópica e rinite devem ser tratadas como de rotina.

NA URGÊNCIA:

- Interrupção do alimento envolvido, o tratamento deve estar voltado para o alívio do sintoma desencadeado.
- Na presença de quadro cutâneo, urticária e/ou angioedema, raramente é necessária a administração de epinefrina (solução milesimal) intramuscular. Em geral, os pacientes devem ser liberados com a prescrição de antihistamínico oral por prazo nunca inferior a sete dias. Em casos mais extensos um curso rápido de corticosteroides orais pode ser necessário.
- Na presença de sintomas respiratórios o tratamento deve ser iniciado com a nebulização de agente broncodilatador que deverá ser mantido, sobretudo nos com antecedentes de asma, por no mínimo cinco dias.
- Pacientes com manifestações gastrintestinais, além da suspensão do alimento da dieta deverão receber tratamento sintomático (anti-emético e/ou anti-espasmódicos) e soluções hidratantes.

NA EMERGÊNCIA:

- As recomendações terapêuticas são dependentes do conhecimento médico e do seu discernimento sobre a necessidade de intervenção rápida. Deve ser ressaltado que a anafilaxia pode ter um curso bifásico em 20 a 25% dos casos, com melhora inicial, com ou sem tratamento, seguido por recorrência de sintomas graves em duas a quatro horas. Levando-se em consideração estas reações tardias, recomenda-se a observação do paciente por no mínimo quatro horas. Raramente a anafilaxia pode ter curso protraído, com sintomas durando alguns dias.

Etapas do tratamento:

- Avaliar a permeabilidade das vias aéreas, respiração, circulação e nível de consciência (estado mental alterado pode sugerir a presença de hipóxia).
- Administrar adrenalina (solução 1/1000: 0,2 a 0,5ml (0,01mg/kg em crianças, máximo 0,3mg) por via intramuscular (IM) a cada cinco minutos, até o controle dos sintomas e aumento da pressão sanguínea.

Após a aplicação de adrenalina, outros cuidados são necessários:

1. Colocar o paciente em posição supina com elevação dos membros inferiores se ele tolerar. Isto diminui a progressão de alterações hemodinâmicas;
2. Manter as vias aéreas pérvias; assistência ventilatória pode ser necessária assim como intubação traqueal ou cricotireoidostomia.
3. Oxigênio: deve ser administrado a todos os pacientes com anafilaxia que tenham reações prolongadas, hipoxemia prévia ou disfun-

ção miocárdica, para aqueles que receberam β_2 agonista inalado como parte do tratamento ou ainda naqueles que necessitaram múltiplas doses de adrenalina.

4. Acesso venoso para reposição volêmica, preferencialmente com solução salina. Crianças – até 30ml/kg na primeira hora; adultos – 5 a 10ml/kg nos primeiros cinco minutos. A avaliação circulatória deve ser periódica, pois muitas vezes há necessidade de aumentar este aporte.
5. Considerar a administração de difenidramina 1 a 2 mg/kg ou 25-50mg/dose (parenteral); no nosso meio a prometazina 0,5/kg/dose até 25mg/dose. Os anti-histamínicos (agonistas inversos dos receptores H1) são considerados de 2ª linha e nunca devem ser administrados isoladamente no tratamento da anafilaxia.
6. Considerar a prescrição de Ranitidina, 50mg em adultos ou 1mg/kg em crianças IV. Outra opção em adultos é a Cimetidina 4mg/kg IV, mas em crianças com anafilaxia, a dose ainda não foi estabelecida.
7. Em broncoespasmos resistentes a doses adequadas de adrenalina, deve-se considerar o uso de β_2 agonista por nebulização.
8. Na hipotensão refratária à reposição volêmica e adrenalina, considerar a administração de agentes vasopressores.
9. Os glicocorticóides IV não são úteis para manifestações agudas, mas ajudam controlar a hipotensão persistente ou o broncoespasmo. A administração oral de prednisona (1 a 2mg/kg até 75mg) pode ser útil nos episódios anafiláticos menos graves.

10. De acordo com a evolução, deve-se considerar a transferência do paciente para unidade de tratamento intensivo até a sua completa estabilização¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Pediatr. *Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar: 2007*. Rev. Bras. Alergia Imunopatolog 2008; 31: 65-89.
2. Borges W. *Alergia Alimentar Uma abordagem prática*. Departamento de Alergia e Imunologia Sociedade Brasileira de Pediatria. 2011; 1-25.
3. Carvalho E, Ferreira C.T. Alergia Alimentar. In: Carvalho E, Silva L.R, Ferreira C.T, editores. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2012. p267-314.
4. Ramos R.E.M, Lyra N.R.L, Oliveira C.M. *Food allergy: reactions and diagnoses*. J Manag Prim Health Care 2013; 4(2): 54-63.
5. Rullo V.E.V, Roxo-Junior P, Vilela M.M.S, coordenadores. *Atualização em alergia e imunologia pediátrica: da evidência à prática*. In: Alergia Alimentar. Souza F.R.F, Castro A.P.B, Jacob C.M.A. São Paulo, SP: Atheneu; 2016. p.159-174.
6. Burks W. *Peanut Allergy*. Lancet 2008; 371: 1538-46.
7. Jacob C.M.A, Corradi C.A, Machado N.O, Pastorino A.C, Castro A.P.B.M. Alergia alimentar. In: Silva S.M.C.S, Mura J.D.P. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca, 2007. p.849-62.
8. Sicherer S.H, Sampson H.A. *Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 491-503.

9. Meera Thalayasingam. Bee-Wah Lee. Fish and Shellfish Allergy. Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger 2015; 101: 152–161.
10. Tsabouri et al. *Fish and shellfish allergy in children: Review of a persistent food allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23(7): 608-615.

6.

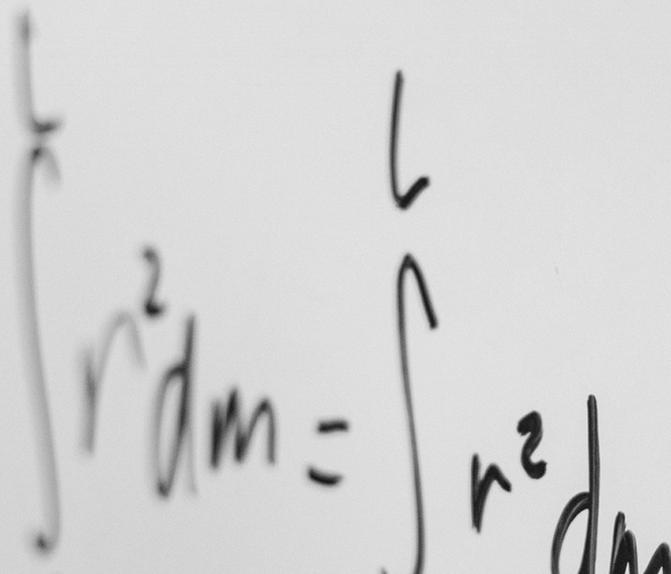
Uso de Fórmulas na Alergia Alimentar

Ana Luiza Vilela Braga Rossi

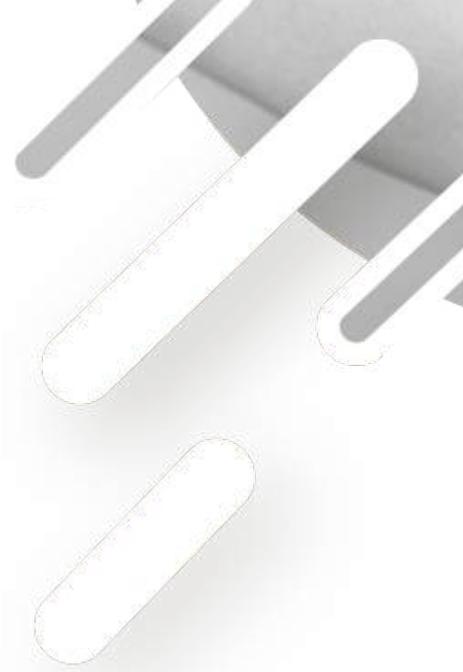
Brenda de Castro Canêdo

Débora Cristina de Faria

Vanessa Mahamed Rassi



Handwritten mathematical formula: $\int r^2 dm = \int r^2 dm$



INTRODUÇÃO

Fórmulas para o tratamento da alergia à proteína do leite de vaca

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia mais comum em crianças, entretanto não há dados fidedignos da sua real dimensão, pois os dados conhecidos na literatura são muito variados, do mesmo modo pode se dizer dos critérios para utilizados para definir se alguém tem APLV. Em crianças menores, a incidência tem variado entre 0,3 e 7,5%^{1,2,3}.

Estudos mostram que ocorre perda progressiva de sensibilidade ao leite de vaca à medida que a criança vai crescendo: 50% até um ano, 70% até os dois anos e 85% até os três anos de idade^{1,2}.

A alergia alimentar tem vários fatores para se desenvolver, além do mecanismo fisiopatológico, como alérgenos, permeabilidade da barreira do trato gastrointestinal e predisposição genética. A imaturidade do aparelho digestório e o sistema imunológico pouco desenvolvido nos dois primeiros anos de vida são características que influenciam

bastante o desenvolvimento da alergia alimentar na infância^{2,3}.

A alergia alimentar pode ser classificada, de acordo com processo imunológico, em três classes: mediada pela IgE, não mediada por IgE e mista^{1,2,3}.

O leite de vaca (LV) contém proteínas (aproximadamente 30-35 g/L) que podem ocasionar a formação de anticorpos específicos em indivíduos geneticamente propensos. A caseína e as proteínas do soro representam cerca de 80% e 20%, respectivamente, do total de proteínas do LV. As principais frações da caseína são a α S1, α S2, β -caseínas, κ -caseínas e γ -caseínas. E os principais alérgenos do soro incluem a α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, proteases e peptonas, proteínas do sangue, albumina e imunoglobulinas^{1,4,5,6}.

No caso de epítomos lineares ou sequenciais (como no caso das caseínas), a presença de IgE produz maior chance da persistência da alergia com o passar dos anos; da mesma forma, para epítomos conformacionais (proteínas do soro), sujeitos com IgE costumam tolerar volumes pequenos do leite de vaca^{1,5}.

Em todos os casos, recomenda-se, primeiramente, a dieta de exclusão de LV e derivados para quem possui APLV. Sendo assim, a dieta de exclusão deve ser confirmada por um diagnóstico preciso, após testes duplo cego, pois a remoção do leite de vaca pode colocar a criança, especialmente lactentes, em risco nutricional. Além disso, recomenda-se a utilização de fórmulas ou dietas hipoalergênicas^{1,2}.

As etapas do tratamento da APLV, após o correto diagnóstico, estão descritas abaixo¹:

- Avaliação da condição nutricional;
- Dieta de exclusão do LV e derivados com substituição apropriada;
- Educação continuada para família e cuidadores;

- Leitura e interpretação da rotulagem;
- Cuidado com ambientes de alto risco (p. ex. escolas, praças de alimentação, festas, entre outros);
- Orientação quanto a reações graves;
- Promoção da qualidade de vida;
- Orientação nutricional individualizada.

No caso de a criança alérgica ser lactente, a mãe precisa se sujeitar à dieta de exclusão de LV e derivados. Já crianças que não são lactentes, as fórmulas devem ser utilizadas, preferencialmente, até os dois anos de idade, sendo o mínimo recomendado até 12 meses¹.

Tratamento medicamentoso para APLV são empregados em duas ocasiões: na crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas de alergia mediada por IgE. Não há medicamentos específicos preconizados para prevenção de reações a ingestão de alimentos mediadas por IgE, não mediadas por IgE ou mistas^{1,5,6}.

Além de o aleitamento materno garantir imunidade passiva contra infecções e estimular ativamente o sistema imunológico da criança em fase de amamentação, garantindo diversos benefícios a longo prazo, foi mostrado que o leite materno reduziu em sete vezes o desenvolvimento de eczema aos nove meses em um estudo envolvendo aproximadamente vinte mil lactentes⁶.

Apesar da exposição precoce a proteínas do leite ser um fator de risco para o desenvolvimento da alergia alimentar, pequenas quantias de alérgenos alimentares via leite materno podem contribuir para a indução da tolerância. Além disso, vários estudos demonstram que o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 4 a 6 meses

de vida, juntamente com evitar a introdução precoce, antes de quatro meses, ou tardia, a partir dos sete meses, de novos alimentos, diminuem a incidência de doenças alérgicas^{1,6}.

Da mesma forma, exposição de até mesmo de pequenas quantidades de fórmulas contendo leite de vaca durante os primeiros de vida pode aumentar a probabilidade de alergia ao leite de vaca. Desse modo, tanto a fórmula hidrolisada como o leite materno protegem contra a alergia ao leite de vaca, comparativamente ao uso rotineiro de uma fórmula infantil que contenha leite de vaca^{1,6,7,8}.

Fórmulas infantis à base de proteína isolada de soja:

As fórmulas alimentares à base de soja são compostas de proteína de soja refinada e aquecida, para melhorar a digestibilidade proteica e a biodisponibilidade mineral. Não são recomendadas como primeira opção pelas sociedades científicas internacionais e nacionais, devido aos riscos de efeitos adversos². A sua utilização é preconizada em casos de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) nas formas IgE mediadas, sem comprometimento gastrintestinal, em crianças de seis a vinte e quatro meses. Apesar de ser uma fórmula que apresenta segurança em relação ao crescimento pondero-estatural e à mineralização óssea, relata-se que cerca de 10 a 15% das crianças com APLV podem desenvolver, também, reação à proteína da soja^{1,4,5,6,7}.

Em comparação com as fórmulas poliméricas à base do leite de vaca, as fórmulas à base de proteína de soja apresentam maior conteúdo de proteínas, maior quantidade de alumínio e manganês, baixo conteúdo de carnitina, presença de fitatos, presença de glicopeptídeos que interferem no metabolismo do iodo e presença de fitoestrógenos (isoflavonas)². A presença de fitatos reduz a capacidade

absortiva de minerais como zinco, magnésio, ferro e cobre; e o maior processamento de fitoestrógenos, segundo estudos, pode antecipar a idade da menarca de meninas que fizerem o uso de fórmulas à base de soja precocemente. Por esse motivo, a utilização dessas fórmulas não é preconizada para crianças com APLV em idade inferior a seis meses^{8,9,10}.

Devido aos bons resultados nas formas de APLV mediadas por IgE e devido ao baixo custo, comparativamente às fórmulas extensamente hidrolisadas e de aminoácidos livres, as fórmulas à base de soja são as mais utilizadas nesse tipo de alergia alimentar^{8,9,10}.

Fórmulas infantis à base de proteínas extensamente

hidrolisadas (FEH):

Alguns dos processos de hidrólise do leite de vaca são a clivagem enzimática e a clivagem pelo calor. A hidrólise enzimática é considerada mais eficaz que o aquecimento porque consegue destruir a conformação da molécula e a estrutura de epítomos. A FEH deve conter mais de 90% dos peptídeos com peso molecular menor que 3.000. Assim, entende-se que essa fórmula apresenta alergenicidade muito reduzida ao ponto de evitar uma resposta imune^{2,3,9}.

As FEH são indicadas como primeira opção para todas as crianças até vinte e quatro meses com APLV não mediada por IgE. As fórmulas extensamente hidrolisadas são toleradas em 90% dos casos de crianças menores de seis meses e em 95% das crianças acima de seis meses. As sociedades SBP, ASBAI 2007; ESPGHAN e ESPACI 1999 citam que as fórmulas extensamente hidrolisadas são eficazes em aproximadamente 90% dos pacientes^{1,3,5}.

A remissão de sintomas relacionados à APLV pode acontecer en-

tre uma a três semanas após o início do uso da fórmula. Logo, a suspeita de que os sintomas apresentados são causados ou não pelo uso da fórmula prescrita deve ser investigada após 15 dias de uso².

Para o tratamento da APLV a fórmula extensamente hidrolisada é a primeira indicação. Estudos experimentais em animais apontam que nessa fórmula a presença de pequenos peptídeos, que poderiam induzir o desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca. Em crianças com APLV não IgE-mediada e com impossibilidade de consumo de leite materno, o risco de sensibilização à soja é grande, sendo prescrito fórmulas extensamente hidrolisadas ou elementares. A fórmula elementar deve ser indicada em situações de acometimento do estado nutricional. O comitê recomenda que o tratamento da APLV seja instituído com fórmulas extensamente hidrolisadas. Entretanto, em crianças acima de seis meses com APLV, em que a fórmula de soja seja utilizada devido a melhor aceitação e menos custo, é necessário avaliar a tolerância à soja^{1,2,8}.

Fórmulas infantis à base de aminoácidos:

As fórmulas alimentares à base de aminoácidos são obtidas por hidrólise enzimática e/ou térmica ou por ultrafiltração, e apresentam-se sob a forma de aminoácidos livres. São as únicas consideradas não alergênicas e devem ser utilizadas somente após a tentativa de exclusão da proteína do leite de vaca com fórmulas extensamente hidrolisadas^{1,2}.

Em caso de persistência dos sintomas, após 6 a 8 semanas de uso de proteínas extensamente hidrolisadas, recomenda-se o uso de fórmulas à base de aminoácidos nos seguintes casos: lactentes com alto risco de reações anafiláticas (história prévia de anafilaxia); pacientes com atrofia vilositária grave associada a déficit de crescimento;

pacientes com alergia alimentar múltipla; crianças com APLV que apresentam sintomas graves, como desnutrição proteico-energética moderada ou grave com descompensação metabólica, sangramento intestinal intenso e anemia grave, dermatite atópica grave e generalizada, hipoproteinemia e déficit de crescimento^{1,2,5,8}.

Somente 10% das crianças menores de seis meses e 5% das crianças maiores de seis meses não toleram as fórmulas à base de proteínas extensamente hidrolisadas, tornando-se necessário o uso de fórmulas à base de aminoácidos. Por esse motivo, para todas as crianças com APLV não mediada por IgE, a primeira opção deve ser a fórmula extensamente hidrolisada. Além disso, se houver melhora dos sinais clínicos e da evolução pondero-estatural após a substituição das fórmulas, pode ser tentada a reexposição à fórmula extensamente hidrolisada^{1,2,3}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Guia prático para diagnóstico e tratamento das alergias alimentares em pediatria*. Instituto Girassol. São Paulo: Murc Editora Gráfica, 2006.
2. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. *Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca*. Setembro, 2014.
3. *Alergia à Proteína do Leite de Vaca*, 2012. Disponível em: <<http://www.alergiaaoleitedevaca.com.br/convivendo-com-alergia/mitos-e-verdades/as-formulas-extensamente-hidrolisadas-tem-eficacia-de-97>> acesso em dezembro de 2016.
4. Assoc Bras Alerg Imunol & Soc Bras Alim Nutr. *Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia as proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina*. E. Rev. Bras. Alerg. Immunopatologia 2012: 35(6).

5. Sampson H.Á. *Update on food allergy*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 113(5): 805.
6. Ferreira C.T, Seidman E. *Alergia Alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico*. Jornal de Pediatria 2007: 83(1).
7. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Pediatr. *Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar: 2007*. Rev. Bras. Alergia Imunopatolog 2008; 31: 65-89.
8. Assoc Bras Alerg Imunol & Soc Bras Alim Nutr. *Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia as proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina*. E. Rev. Bras. Alerg. Imunopatologia vol 35.n 06, 2012.
9. Carvalho E, Ferreira C.T. Alergia Alimentar. In: Carvalho E, Silva L.R, Ferreira C.T, editores. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2012. p267-314.
10. Rullo V.E.V, Roxo-Junior P, Vilela M.M.S, Coordenadores. *Atualização em alergia e imunologia pediátrica: da evidência à prática*. In: Alergia Alimentar. Souza F.R.F, Castro A.P.B, Jacob C.M.A. São Paulo, SP: Atheneu; 2016. p.159-174.



7.

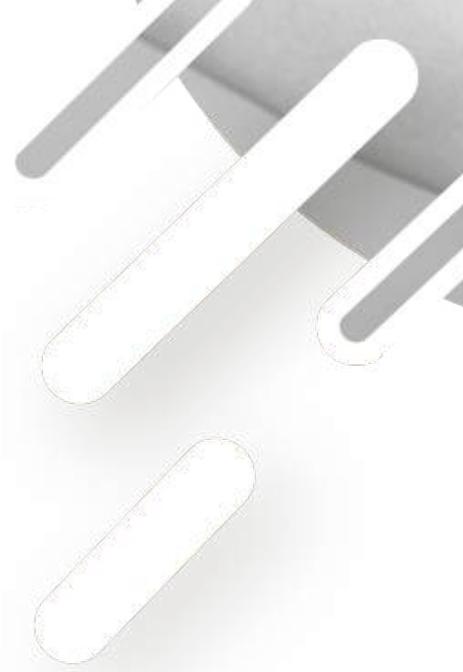
Asma e Alergia Alimentar

Carmen Lívia Faria da Silva Martins

Allana Tamiris Bonfim Nogueira

Lívia Polisseni Cotta Nascimento

Marielly de Souza Pereira



INTRODUÇÃO

Este capítulo tem por objetivo estabelecer a correlação entre Asma e Alergia Alimentar, de acordo com o conhecimento mais atualizado e disponível, no intuito de favorecer a compreensão acerca do entendimento da patogênese e das manifestações clínicas relacionadas a estas condições associadas, ainda tão desafiadoras para comunidade médica.

As reações adversas aos alimentos são representadas por qualquer reação anormal provocada pela ingestão de alimentos ou aditivos alimentares. Tais reações, quando tóxicas, dependem da substância ingerida, como toxinas bacterianas, ou das propriedades farmacológicas das substâncias presentes nos alimentos, como as bebidas que contêm cafeína¹. Já as reações não tóxicas dependem da susceptibilidade do indivíduo e podem ser classificadas em imuno-mediadas, tendo como exemplo a Alergia Alimentar, e não imuno-mediadas, cujo protótipo é a Intolerância Alimentar. Sendo assim, a Alergia Alimentar é um termo

utilizado para descrever reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos que podem ser IgE mediados ou não^{1,2}.

A Asma, por sua vez, é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação, e apresenta-se associada à hiperresponsividade brônquica, levando a episódios de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse³. Os sintomas da Asma são consequência da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar que pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento². Apesar do nível de controle da Asma, a gravidade da doença e os recursos médicos utilizados por asmáticos brasileiros serem pouco documentados³, estima-se que 300 milhões de indivíduos sejam afetados em todo o mundo e, no Brasil, ocorrem cerca de 160 mil internações por asma anualmente⁴, mostrando-se um problema de saúde pública no País e no mundo.

A correlação entre Asma e Alergia Alimentar, é pouco comentada, e são limitados os artigos que mencionam estas duas condições clínicas associadas. A Asma, em si, já é um processo alérgico; predominando a sensibilização a antígenos inaláveis, como ácaros, pólen e pelos⁴. Os alimentos raramente induzem Asma⁴, porém, para melhorar o controle da doença, é importante identificar e reduzir a exposição a alérgenos e irritantes, bem como controlar os fatores capazes de intensificar os sintomas ou precipitar exacerbações⁵. Dessa forma, os alimentos podem atuar, nesse sentido, como fatores de risco, como demonstra o Quadro 1².

Fatores de Risco	Estratégias
Tabagismo ativo e passivo	Evitar fumaça de cigarro
Medicações, alimentos e aditivos alimentares	Evitar se forem sabidamente causadores de sintomas
Exposição ocupacional	Reduzir, ou preferencialmente abolir

Quadro 1 - Estratégias que comprovadamente melhoram o controle da asma e reduzem a necessidade de medicação.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012

Aditivos alimentares são representados por antioxidantes, flavorizantes, corantes, conservantes e espessantes, entre outros¹. Manifestações de Asma consequentes a aditivos alimentares são extremamente raras e alguns autores chegam a desconsiderar essa possibilidade. Contudo, a Alergia Alimentar, em especial à proteína do leite de vaca ou ao ovo em lactentes, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento posterior da Asma¹.

A inalação direta do alérgeno alimentar pelo trato respiratório pode gerar quadros raros de Asma ou Rinite, induzidos por alimento. A resposta da mucosa do trato gastrointestinal pode gerar sintomas no próprio sistema digestório ou à distância, como na pele, no sistema respiratório ou manifestações sistêmicas. De maneira geral, o diagnóstico de Alergia Alimentar como causa de Rinite Alérgica ou Asma Crônica é difícil de ser estabelecido¹.

Sendo assim, sintomas respiratórios podem ser observados como reações alérgicas a alimentos, mas são raros e aparecem associados a manifestações cutâneas e gastrointestinais. Em geral, os sintomas respiratórios, especialmente as crises asmáticas, constituem um preocupante grupo de manifestações clínicas das alergias alimentares devido ao caráter letal que pode envolver essas respostas⁶.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com um estudo transversal, houve uma associação entre Asma e Alergia Alimentar de 6% entre os pacientes estudados⁷. Cerca de 2 a 8% de crianças e adultos submetidos a testes de provocação oral com alimentos apresentam manifestações respiratórias de anafilaxia, Rinite e/ou Asma⁸.

Estima-se que cerca de 10% dos quadros de asma em adultos

são secundárias à inalação de alimentos⁵. O principal exemplo é a Asma do Padeiro, causada pela exposição ocupacional aos cereais; os pacientes apresentam tosse e broncoespasmo somente quando inalam o alimento; e seus testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, ou mensuração sérica de IgE específica, são positivos às proteínas do trigo⁸.

Os estudos epidemiológicos são unânimes na baixa prevalência de Asma na Alergia Alimentar. Um Ensaio Clínico Controlado analisou 300 pacientes asmáticos, com idades entre 7 meses e 80 anos, dentre os quais 12% apresentaram história sugestiva de Alergia Alimentar; quando submetidos a teste oral com alimentos apenas 2% apresentaram sibilos, sendo as idades entre 4 e 17 anos⁹.

Em um outro estudo foram avaliadas 140 crianças asmáticas com idades entre 2 e 9 anos e história positiva para alergia alimentar; 9,2% apresentaram sintomas respiratórios (Asma e/ou Rinite) durante a prova oral com alimentos, e apenas 1 paciente apresentou sibilância como manifestação única de sintomas¹⁰.

Apesar da baixa prevalência entre Asma e Alergia Alimentar associadas, a reatividade do trato respiratório aumenta bastante a gravidade das reações alérgicas e o potencial risco de morte, sendo que crianças asmáticas apresentam risco 14 vezes maior de reações graves e óbito quando comparadas às não asmáticas⁸.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações de ordem cutânea e gastrointestinal respondem pela grande maioria dos sintomas manifestados pela população acometida. Adicionalmente, a presença de sintomas respiratórios evidenciados de forma isolada é um fenômeno incomum nos quadros de alergias

alimentares. Por sua vez, a associação de sintomas cutâneos e/ou gastrintestinais quase sempre se apresenta em um mesmo contexto clínico. Embora, se observe uma discreta associação, a reatividade exacerbada do trato respiratório potencializa a gravidade das reações, bem como do patente risco de morte^{8,11,12}.

Admite-se que a correlação entre sintomas respiratórios e alergia a proteínas alimentares exige uma criteriosa investigação, ao passo que crises de broncoespasmo deflagradas logo após a ingestão de determinado alimento possam ser facilmente associadas a alergias. Contrariamente, a manifestação dos sintomas crônicos de Asma ou Rinite desfavorecem o estabelecimento de uma relação fortemente sugestiva, em virtude dos variados diagnósticos diferenciais, de natureza alérgica ou não, que podem explicar tais sintomas¹³.

Em virtude da capacidade dos alérgenos alimentares comportarem-se como alérgenos inalatórios, é possível estabelecer uma correlação entre a contribuição da Alergia Alimentar na patogênese da Asma, mesmo na vigência de baixos índices de reações isoladas. Aborda-se que a Alergia Alimentar, a Rinite e Asma podem ser manifestações de um mesmo processo de sensibilização, reveladas em diferentes fases de maturação do sistema imunológico. A sensibilização desencadeada por alguns alimentos, em especial ao ovo, sugere uma relação linear entre a sensibilização a inalante e o consequente desenvolvimento de asma na infância mais tardia¹⁴.

Considerando-se que crises de Asma podem ser desencadeadas apenas pela inalação de alimentos, especula-se que em torno de 10% dos quadros de Asma em adultos são secundárias à esta inalação. Reações imediatas e tardias são observadas na Asma Ocupacional induzida por alimentos, o que corrobora com as evidências de que os

alérgenos alimentares podem comportar-se como inalantes ocupacionais ou domésticos. Portanto, torna-se imprescindível que indivíduos susceptíveis, evitem o consumo ou inalação destes alimentos no contexto em que estiverem inseridos. Recomenda-se que evite a restrição dietética em crianças com asma mal controlada sem outros sintomas, ainda que haja testes positivos para IgE específica, já que a Asma Crônica raramente é desencadeada pela Alergia Alimentar^{3,15}.

Outro local comum de desenvolvimento de sintomas oriundos de Alergia Alimentar mediadas por IgE são as vias aéreas superiores. Os sintomas podem incluir obstrução, rinorréia, espirros e prurido. Embora perpassasse por um percentual de acometimento de até 80% dos pacientes submetidos a testes de provocação oral com alimentos, a incidência da Rinite como manifestação isolada, precipitada por Alergia Alimentar atinge menos de 1% destes pacientes¹⁵.

FISIOPATOLOGIA E IMUNOLOGIA

As reações indesejáveis de caráter imunológico e mediadas por IgE são responsáveis pela maior parte das afecções respiratórias desencadeadas por alimentos^{14,16}. O mecanismo implicado neste evento pode ser explicado através do entendimento da ligação dos anticorpos aos seus receptores presentes nos basófilos e mastócitos teciduais do trato respiratório; que na ocorrência de antígenos alimentares, desencadeiam a degranulação e liberação de mediadores inflamatórios. Estes mediadores, tais como histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas, são responsáveis pela reação alérgica imediata, caracterizada por vasodilatação, contração da musculatura lisa e secreção de muco, que culminam nos diferentes sintomas clínicos observados^{12,14,16}.

Soma-se a este primeiro evento, a manutenção por parte dos me-

diadores inflamatórios da fase tardia da resposta alérgica, que ocorre 4 a 8 horas após a reação imediata. Nesta fase da resposta alérgica inflamatória, citocinas e quimiocinas, liberadas pelos mastócitos, induzem a um aumento de expressão das moléculas de adesão para eosinófilos, basófilos e linfócitos. Já as triptases contribuem para a cascata da reação alérgica inflamatória, através da ativação das células endoteliais favorecendo o aumento da permeabilidade vascular^{12,16}. Os leucócitos são, desta forma, transportados às vias aéreas durante uma fase relativamente assintomática, quando liberam outras citocinas e proteases que destroem o tecido circunjacente, perpetuando a fase tardia do evento. Neste momento, os sintomas caracterizam-se especialmente por congestão, precipitando a Rinite e broncoconstrição, induzindo à Asma. A inflamação crônica por sua vez, em geral produz hiperresponsividade das vias aéreas. Os linfócitos T de memória contribuem para a exacerbação do quadro em caso de reexposição ao antígeno¹⁶.

PROGNÓSTICO E RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

Foi realizada uma Revisão Sistemática com Metanálise a fim de investigar a prevenção primária de Asma e desordens atópicas em crianças menores de 16 anos. De acordo com ela, a evidência epidemiológica disponível é fraca, contudo, sugestiva de associações potencialmente benéficas sobre a ingestão de nutrientes e a Asma. Isso foi observado em relação às vitaminas A, D e E; Zinco; frutas e legumes; e Dieta Mediterrânea. Em contraste, não foi particularmente favorável quaisquer resultados em relação à vitamina C e selênio¹⁰.

É importante ressaltar o efeito protetor do aleitamento materno em relação ao desenvolvimento da alergia alimentar na criança; além

da importância de se evitar os alimentos sabidamente causadores de alergia no indivíduo suscetível, bem como controlar os fatores que intensificam sintomas e provocam exacerbações da Asma². Ressalta-se, no entanto, que o manejo adequado da Asma ainda é a medida mais adequada no que tange a prevenção de reações adversas mais graves⁶, como no caso de associar a esta, outra patologia alérgica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas respiratórios apresentam-se como manifestações de Alergias Alimentares, geralmente associados a outras manifestações, de natureza cutânea, respiratória ou mesmo sistêmica⁶. Evidencia-se que sua apresentação de forma isolada é rara e, portanto, não se justifica a adoção de restrição dietética antes que testes de provocação oral sejam realizados, confirmando a relação de causa-efeito. Porém, para pacientes com diagnóstico prévio de Asma, ou que tenham manifestado broncoespasmo como parte dos sintomas de Alergia Alimentar recomenda-se uma vigilância e acompanhamento adequado, uma vez que, na vigência de reações alérgicas, estas podem ser potencialmente mais graves. Nestes casos, a restrição dietética do alimento indutor da reação alérgica torna-se imperativo, bem como, a aquisição de medidas que evitem contato com o alérgeno desencadeante de hiperresponsividade, por inalação ocupacional ou doméstica, salvo nos casos em que não haja comprovação da Alergia Alimentar^{4,6}. Preconiza-se, atenção especial para condutas de emergência, como fácil acesso, por parte do indivíduo susceptível, de adrenalina intramuscular e busca imediata de serviços de emergência hospitalar, a fim de se evitar um desfecho desfavorável e potencialmente fatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Pediatr Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. Rev. bras. alerg. imunopatol.; 2008, 31(2): 65-89.
2. Rubin A.S, Neto A.C, Fernandes A.L.G, Scalia A.P, Pinheiro B.V, Viegas C.A.A, et al. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma* J Bras Pneumol; 2012,38 (1): 1-46.
3. Pinto A.F, Mendes F.A, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. *Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled Trial*. Thorax; 2015, 70(8): 732–739.
4. França A.T, Fernandes A.N.G, Pastorino A.C, Naspitz C.K, Burns D.A.R, Sarinho E.S.C, et al. *IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma*. Rev. bras alerg. imunopatol; 2006, 29(5):38-56.
5. Cocco R. *Alimentos e Asma*. Gaz. Méd. Bahia; 2008, 78(2):114-116.
6. Kinchoku V.M, Oliveira I.S, Watanabe L.A, Formin A.B, Castro A.P.B.M, Jacob C.M.A, et al. *Fatores associados ao controle da asma em pacientes pediátricos em centro de referência*. Ver Paul Pediatr; 2011, 29(4): 591-598.
7. Rana F, Micheau P, Marchac V, Scheinmann P. *Food allergy and asthma in children*. Rev Pneumol Clin 2003;59 (2Pt1):109-13.
8. Brisman J. Baker's. *Asthma*. Occup Environ Med; 2002, 59(1): 498-502.
9. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. *Foods and respiratory allergy*. J Allergy Clin Immunol; 1988,81(1): 1059-1065.
10. Onorato J, Merland N, Terral C, et al. *Placebo-controlled doubleblind food challenges in asthma*. J Allergy Clin Immunol; 1986,78(1): 1139-1146.
11. Nowak-Wegrzyn A, Sampson H.A. *Adverse reactions to foods*. Med Clin North Am; 2006,90(1): 97-127.
12. Bock S.A. *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions*

- to foods in children during the first 3 years of life.* Pediatrics; 1987,79: 683-688.
13. James J.M. *Respiratory manifestations of food allergy.* Pediatrics; 2003, 111: 1625-1630.
 14. Nekam K.L. *Nutritional triggers in asthma.* Acta Microbiol Immunol Hung; 1998,45:113-117.
 15. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. *Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis.* J Allergy Clin Immunol; 2011,127(3):887-104.
 16. Sampson H.A. *Update on food allergy.* J Allergy Clin Immunol; 2004, 113(1): 805-819.

II. Manual Asma



Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira
Livia Polisseni Cotta Nascimento

Caros alunos e colegas,

Com grande satisfação congratulo a profa. Alessandra Oliveira e todos os docentes e discentes envolvidos na elaboração desse manual. Sempre é um desafio elaborar um manuscrito desde a sua concepção até a editoração final. Com certeza é um tema extremamente útil que irá beneficiar os profissionais de saúde e principalmente a comunidade que irá se beneficiar dos procedimentos descritos.

*Prof. Dr Osvaldo Sampaio Netto Coordenador do Curso de Medicina da
Universidade Católica de Brasília - UCB*

Prezados alunos e colegas,

Asma é uma das doenças crônicas, na criança e no adulto, mais prevalente no mundo. É também considerada um problema de saúde pública, por isso a escolha do tema. A doença está relacionada a interações genéticas e ambientais e como não existe tratamento específico para Asma, utiliza-se atualmente o termo manejo para o que se dispõe como tratamento. Em 02 de maio comemora-se o dia Mundial da Asma.

Este manual foi produzido com muito carinho e estudo pelos alunos integrantes da Liga de Alergia e Imunopatologia (LAI) da Universidade Católica de Brasília, orientados pelos professo-

res Carmen Livia Faria da Silva Martins, Eduardo Moraes e Maria Eloá Fátima Ferreira Medeiros, escolhidos criteriosamente pelas editoras.

Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia - LAI da Universidade Católica de Brasília - UCB

Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da Universidade Católica de Brasília - LAI

Orientadora Docente: Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Coordenador Executivo: Livia Polisseni Cotta Nascimento

Coordenador Geral: Priscila Rejane de Moraes Magalhães

Coordenador de Ensino: Vanessa Mahamed Rassi

Coordenador de Pesquisa: Camille de Souza Carvalho

Coordenador de Extensão: Patrícia Prado dos Santos

Membros:

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Camile de Souza Carvalho

Iago Icaro Murad Moura

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Lívia Polisseni Cotta Nascimento

Lorena Bessa Freire Rolim

Lucas Caetano Melo

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Natália Francis Gonçalves Farinha

Priscila Rejane de Moraes Magalhães

Vanessa Mahamed Rassi

Yasmin Loaiy Mohed Karajah

Colaboradores

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Gastroenterologista Pediatra – Hospital Regional de Ceilândia - HRC.
Profa. de Pediatria da Universidade Católica de Brasília – UCB. Dou-
tora em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília
– UNB. Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imuno-
patologia da UCB.

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Estudante 3º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Carmen Livia Faria da Silva Martins

Pneumopediatra do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN. Pneumopediatra do Hospital Universitário – HUB. Coordenadora da Pediatria da SES/DF. Coordenadora do Internato de Pediatria da UCB.

Camille de Souza Carvalho

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Iago Ícaro Murad Moura

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Estudante 5º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Livia Polisseni Cotta Nascimento

Estudante 8º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora Executiva da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB

Lorena Bessa Freire Rolim

Estudante 9º semestre do Curso de Medicina da UCB. Lucas Caetano Melo. Estudante 2º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Eduardo Moraes

Supervisor do Programa de Residência em Pediatria do HRC. Alergista
Pediatra do Hospital da Criança – SES.

Natália Francis Gonçalves Farinha

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Patrícia Prado dos Santos

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenador
de Extensão da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Priscila Rejane de Moraes Magalhães

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenador
Geral da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Vanessa Mahamed Rassi

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora
de Ensino da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Yasmin Loaiy Mohed Karajah

Estudante 4º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Campus I: QS 07 Lote 01 EPCT - Águas Claras - Brasília DF - CEP: 71966-700
- Telefone: (61) 3356-9000 Campus II: SGAN 916 Módulo B Avenida W5 - Asa
Norte - Brasília DF - CEP: 70790-160 - Telefone: (61) 3448-7134 Campus III:
SHIGS 702 Conjunto 02 Bloco A - Asa Sul - Brasília DF - CEP: 70330-710 - Te-
lefone: (61) 3226-8210 www.ucb.br.

Conteúdo

1. Asma e Exercícios Físicos.....	91
2. Relação dos Níveis de IgE no Adulto e no Idoso Asmáticos	111
3. Farmacologia dos Medicamentos Para o Manejo da Asma	116
4. Manejo do Paciente Asmático	143
5. Asma Grave	161
6. Asma na Gestaçãõ	166

1.

Asma e Exercícios Físicos

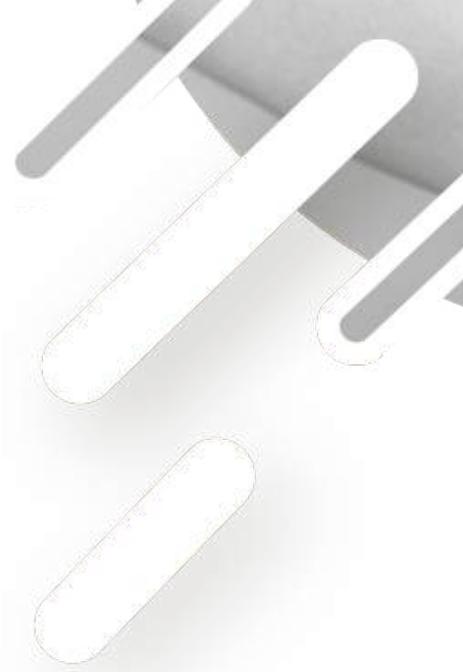
Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Vanessa Mahamed Rassi





INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, e seu tratamento visa principalmente o controle de sintomas e diminuição dos fatores que desencadeiam exacerbações. Apesar dos esforços da medicina em proporcionar aos pacientes asmáticos um controle clínico-medicamentoso adequado para sua doença, nem sempre esse controle se estabelece apropriadamente. Assim, surge a concepção de associar terapias não farmacológicas ao tratamento dos asmáticos, dentre as quais podemos citar seguir o tratamento indicado pelo médico corretamente, desenvolver um autocuidado, educar-se em como proceder em caso de exacerbações ou na utilização apropriada dos inaladores, se policiar em relação aos fatores desencadeantes e, em destaque, associar o exercício físico ao tratamento^{1,2}.

O exercício físico é atualmente uma parte fundamental preconizada no programa de reabilitação para asmáticos¹, principalmente nos casos de asma moderada e grave. Esse exercício físico, quando feito,

no mínimo, duas vezes por semana com predominância de exercícios aeróbios, de baixa a moderada intensidade e de forma individualizada, serve para aumentar o controle sobre a asma, por meio de uma melhora do condicionamento físico do asmático¹.

HISTÓRICO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA ASMÁTICOS

Ainda que a implementação do exercício físico ao tratamento da asma seja uma importante porção no programa de reabilitação para asmáticos, há alguns anos atrás a conciliação entre a asma e o exercício físico era, para alguns, algo arriscado e dúbio no tratamento, uma vez que o exercício físico pode desencadear o broncoespasmo induzido por exercício (BIE). De forma breve, o BIE se caracteriza como um estreitamento temporário das vias aéreas durante ou após o exercício físico e afeta, principalmente, os asmáticos, aumentando seus efeitos conforme a intensidade do exercício¹. O BIE será abordado mais detalhadamente ainda neste capítulo.

Após diversas pesquisas referentes ao assunto da asma e exercício físico, ainda existem alguns profissionais da saúde que não indicam o exercício físico como medida de tratamento da asma, pois muitos ainda não se habituaram ao tema e temem pela ocorrência do BIE. Tal postura por esses profissionais está, provavelmente, relacionada com o histórico do exercício físico para asmáticos¹.

Segundo Freitas PD, et al, os estudos existentes até os anos 2000 não eram especificamente bem elaborados para esclarecer os benefícios do exercício físico aos asmáticos, além de possuírem alguns vieses, como reduzido número de sujeitos, incluir pacientes com doenças pulmonares diferentes da asma e programas sem a devida descrição do exercício¹. As pesquisas dessa época, em geral, se limi-

taram a sugerir apenas uma melhora no condicionamento físico e na percepção da falta de ar (dispneia). Somente a partir de 2000 que estudos com maior rigor em suas metodologias surgiram e começaram a sugerir que o exercício físico poderia reduzir o BIE, a responsividade brônquica, o uso de medicamentos corticosteroides, além de aumentar a capacidade aeróbica, o controle clínico e a qualidade de vida¹. A partir de 2007, foram introduzidos estudos voltados para o mecanismo inflamatório pulmonar, evidenciando que o exercício físico poderia reduzir imunoglobulinas alérgicas (IgG e IgE), migração de eosinófilos e linfócitos na resposta inflamatória das vias aéreas e diminuição do estresse oxidativo. De maneira geral, os estudos mostraram uma melhora nos sintomas da asma, nos valores de pico de fluxo expiratório e um menor número de exacerbações¹. Freitas PD, ainda dispõe de duas tabelas demonstrando a evolução dos estudos de exercício físico e asma em crianças (Tabela 1a) e em adultos (Tabela 1b).

Tabela 1a. Evolução do controle clínico pelos estudos em crianças asmática

Autor/Ano	Modalidade ou tipo de exercício empregado	Avaliação do controle clínico	Principais mudanças obtidas após o EF regular
Fitch et al., 1976 ²²	Natação	Monitorização do escore de sintomas e crises	Melhora da capacidade aeróbia e fatores psicológicos
Huang et al., 1989 ²³	Natação	Monitorização do escore de sintomas	Redução do absenteísmo escolar, visitas de sala de emergência, internações, sibilância necessitando menor quantidade de medicamentos diários
King et al., 1989 ²⁹	Alongamentos, calistênicos, respiratórios, intervalados, jogos esportivos adaptados e natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Matsumoto et al., 1999 ³⁰	Natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Neder et al., 1999 ¹⁵	Calistênicos e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia e redução da medicação
van Veldhoven et al., 2001 ²⁰	Circuito de exercícios aeróbios e resistidos	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e da resistência física
Counil et al., 2003(18)	Aeróbios	Não investigado	Melhora das capacidades aeróbia e anaeróbia
Weisgerber et al., 2003 ¹⁹	Natação	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia
Basaran et al., 2006 ³⁹	Basquete e respiratórios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, FSRQV e PFE
Faneli et al., 2007 ³²	Circuito de exercícios aeróbios e resistidos	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, FSRQV, redução do BIE e do uso de medicação
Sidiropoulou et al., 2007 ³³	Futebol, treinamento intervalado	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e VEF ₁
Moreira et al., 2008 ³⁸	Alongamentos, calistênicos e aeróbios	Não investigado	Redução de IgE

Legenda: EF=Exercício Físico; FSRQV=Fatores de Saúde Relacionados a Qualidade de Vida; PFE=Pico de Fluxo Expiratório; BIE= Broncoespasmo Induzido pelo Exercício; ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; IgE=Imunoglobulina-E; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

Fonte: Freitas PD, et al. Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma. *Rev. Med. São Paulo.* 2015 out.-dez.; 94(4): 246-55.

Tabela 1b. Evolução na investigação do controle clínico pelos estudos em adultos asmáticos

Autor/Ano	Modalidade ou tipo de exercício empregado	Avaliação do controle clínico	Principais mudanças obtidas após o EF regular
Fitch; Morton, 1971 ²⁵	Corrida, ciclo ergômetro e natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e do VEF ₁
Bundgaard et al., 1982 ²⁶	Treino intervalado e ginástica	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Freeman; Willians, 1989 ²⁷	Corrida	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Cochrane; Clark, 1990 ²⁸	Calistênicos, resistidos, ciclismo e corrida	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, anaeróbia e do VEF ₁
Ahmaidi et al., 1993 ²¹	Corrida	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Varray et al., 1995 ⁶⁹	Natação	Não investigado	Melhora das capacidade aeróbia e anaeróbia
Gonçalves et al., 2008 ¹⁰	Caminhada e respiratórios	Avaliação e monitorização dos sintomas (AQLQ)	Melhora das capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas e do óxido nítrico exalado
Vempati et al., 2009 ³⁴	Ioga	Não investigado	Melhora do VEF ₁ , PFE e dos FSRQV, redução do BIE
Mendes et al., 2010 ⁴¹	Respiratórios e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas, ansiedade e depressão
Mendes et al., 2011 ⁴⁵	Respiratórios e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas e da inflamação pulmonar e do óxido nítrico exalado
Onur et al., 2011 ⁴⁴	Aeróbios	Não investigado	Redução do estresse oxidativo pulmonar
Dogra et al., 2010 ⁴⁷	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, redução de sintomas e melhora do
Turner et al., 2010 ⁷⁰	Aeróbios e resistidos	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia e dos FSRQV
Boyd et al., 2012 ⁶³	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, redução de sintomas e melhora do controle clínico
Seichilone et al., 2012 ³⁶	Aeróbios	Não investigado	Redução da responsividade das vias aéreas
Scott et al., 2012 ⁴²	Aeróbios e resistidos	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução do IMC, dos sintomas e da inflamação pulmonar
Andrade et al., 2014 ⁴⁰	Aeróbios	Avaliação e monitorização dos sintomas (AQLQ)	Melhora da capacidade aeróbia, da pressão máxima inspiratória, expiratória e dos FSRQV
Scott et al., 2015 ⁴⁶	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Redução do óxido nítrico exalado e aumento da expressão dos mediadores IL-6 e IL-1ra
França-Pinto et al., 2015 ⁹	Respiratórios e aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ e monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas, exacerbações, da responsividade das vias aéreas, dos níveis de ansiedade e depressão e da expressão de MCP-1 e IL-6

Legenda: EF=Exercício físico; VEF1= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; FSRQV=Fatores de Saúde Relacionados a Qualidade de Vida; PFE= Pico de Fluxo Expiratório; IMC=Índice de Massa Corporal; MCP-1=Monocyte chemoattractant protein-1; IL=Interleucina

Fonte: Freitas PD, et al. Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma. Rev. Med, São Paulo. 2015 out.-dez.; 94(4):246-55.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Normalmente, o processo de expiração é realizado de maneira passiva, por uma diferença de pressão entre os alvéolos pulmonares e a atmosfera. Nesse processo a pressão alveolar fica positiva e

maior do que a pressão atmosférica, devido a forças elásticas dos pulmões que comprimem os alvéolos, e assim o ar flui para fora dos pulmões e reestabelece um repouso respiratório e possibilita um novo ciclo respiratório. Na expiração forçada, uma pessoa com pulmões normais utiliza músculos expiratórios para auxiliar ativamente a expiração, podendo até mesmo ser comparada a outra pessoa que possui doença pulmonar obstrutiva crônica. Durante a ação da expiração forçada, as pressões alveolares ficam positivas em demasia, retirando um volume de ar muito maior dos pulmões. Em pacientes asmáticos, as pressões alveolares não só têm de vencer a pressão atmosférica durante a expiração, mas também a resistência brônquica que a própria doença causa. Ademais, o exercício físico também pode aumentar a demanda de expirações forçadas mais frequentemente, uma vez que a frequência respiratória e o volume corrente aumentam³.

É importante reforçar que a asma se caracteriza como uma doença obstrutiva crônica e, por conta desse caráter, acaba causando alterações fisiológicas no paciente asmático, esse tendo que adequar sua estrutura corporal em resposta a situação patológica. Dentre as diversas modificações, destaca-se comentar sobre a mudança de esforço muscular do asmático durante a expiração. É sabido que uma das dificuldades que pessoas acometidas pela asma possuem é a atividade de expirar, justamente por conta do aumento de resistência devido ao processo inflamatório. Dessa maneira, os asmáticos acabam por utilizar os músculos expiratórios com frequência como resposta fisiológica à asma. Elucidando melhor na parte anatômica, os músculos que são utilizados durante a expiração forçada compreendem os músculos abdominais (m. reto abdominal,

m. oblíquo interno, m. oblíquo externo e m. transverso do abdômen) que comprimem a cavidade abdominal e empurram o diafragma para cima, e os músculos intercostais internos que movimentam as costelas para baixo e para dentro³.

Tendo como base tais informações, é possível inferir que, ainda que o exercício físico demande um maior esforço respiratório do asmático, ele é crucial para desenvolver um controle maior sobre a situação clínica da asma, pois estimula o asmático a refinar seus ciclos respiratórios, os fenômenos inflamatórios e a qualidade de vida, como apontam os estudos mais recentes^{1,2,3}. Diante disso, é importante a implementação de exercícios físicos que favoreçam a atividade dos músculos expiratórios, pois esses auxiliam naquilo que os asmáticos possuem grande dificuldade, a expiração^{4,5}.

EXERCÍCIO FÍSICO E INFLAMAÇÃO

A principal fisiopatologia da asma é a inflamação crônica do trato respiratório inferior, sendo o tratamento enfatizado nos guidelines de asma a associação da farmacoterapia e evitar contato com alérgenos. É comum também encontrar infiltrado celular inflamatório mesmo após o uso de corticoides orais, além de que o remodelamento das vias aéreas não apresenta boa resposta às terapias atuais⁶.

Durante uma crise asmática os músculos lisos das vias aéreas se contraem e ocorre um estreitamento das vias concomitantemente com a inflamação⁷. A inflamação provoca o acúmulo de muco nos pulmões, e associado ao estreitamento das vias aéreas provoca os sintomas da crise, como a dispneia e sibilos^{8,9}. Estudos também apontaram que no tecido brônquico há predominância de linfócitos Th₂, relacionados principalmente com a produção de IL-4 e produ-

ção de citocinas inflamatórias, que estão relacionados com o mecanismo da broncoconstrição^{10,11}.

Não há recomendações específicas para a realização de atividades físicas nos guidelines em relação ao tipo, intensidade, duração ou frequência⁶. Estudos também apontam que o exercício leva a uma resposta inflamatória, porém o exercício físico também leva a uma resposta de citocinas inibitórias e anti-inflamatórias a restringir a magnitude da resposta inflamatória¹¹. Múltiplos estudos realizados mostraram que a Proteína C reativa (PCR), marcador comumente utilizado para observar inflamações em fase aguda, diminuiu com a realização de exercícios físicos⁶.

A atividade física é sugestiva de apresentar um efeito protetor contra a asma, sendo dois principais mecanismos exaltados⁷, o primeiro mecanismo envolve a diminuição da inflamação das vias aéreas quando havia a prática de exercício físico, pela diminuição nos níveis de PCR, associado com a diminuição dos níveis séricos de endotelina-1 e de infiltrados eosinofílicos⁶. Outra hipótese envolve o fato de que a atividade física estimularia o epitélio ciliar, além de exercitar o músculo liso, diminuindo a presença de muco e sintomas da asma, como o sibilo⁷.

Foi apontado também que o óxido nítrico diminuiu quando se associou os corticóides orais ao exercício físico, além de que outro estudo feito observou que a realização de exercícios físicos também diminuiu os níveis de IgE. Foi apontado que a atividade física aumentou os níveis de adiponectina, que possui uma ação antiinflamatória, e diminuiu os níveis de leptina, que possui uma ação inflamatória⁶, liberada principalmente pelos eosinófilos⁹, sendo necessários estudos mais detalhados para comprovar essa hipótese.

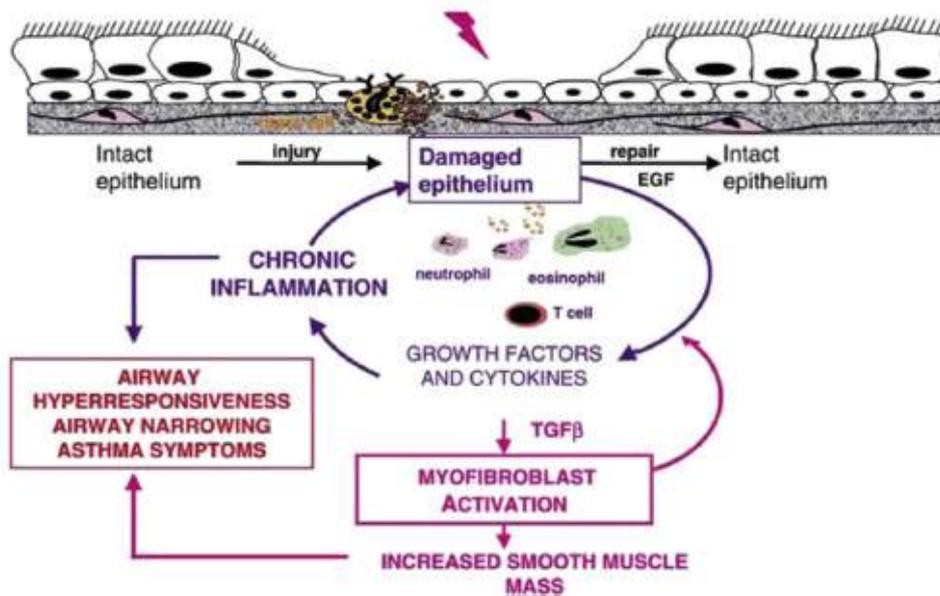
A diminuição da presença de mediadores inflamatórios é importante, pois acredita-se que eles atuam sobre o epitélio podendo provocar alterações importantes em sua estrutura, podendo assim explicar o espessamento da membrana basal e lesões irreversíveis do trato respiratório, como a hipertrofia do músculo liso, aumento de células caliciformes caracterizando assim o remodelamento⁹.

LESÃO EPITELIAL E HIPERRESPONSIVIDADE DAS VIAS AÉREAS

A lesão epitelial que pode ocorrer através das interações do ambiente e predisposição genética, em longo prazo, pode provocar o remodelamento e a hiperresponsividade das vias aéreas. A exposição repetitiva ao processo de injúria tecidual pode levar a uma exposição crônica a citocinas inflamatórias, como prostaglandinas e leucotrienos, podendo modificar as propriedades do músculo liso e levar a uma hiperresponsividade¹⁰.

Em curto prazo, a lesão epitelial favorece a interação entre alérgenos com a resposta imune, podendo ocorrer uma inflamação aguda, além do infiltrado de células que compõem a inflamação, como os mastócitos e posteriormente os neutrófilos, podendo levar a uma obstrução brônquica. O influxo de células inflamatórias também pode levar a um dano secundário devido a produção de espécies reativas de oxigênio¹⁰.

O reparo tecidual inadequado pode levar a produção de fatores de crescimento e a não resolução do processo inflamatório, com aumento da citotoxicidade, sendo que os fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, como prostaglandina e leucotrienos promovem também o remodelamento e a persistência da inflamação¹⁰.



Fonte: Pathogenesis of Exercise-induced bronchoconstriction. Immunology and Allergy Clinics of North America 2009.

A hiperresponsividade das vias pode ser definida como uma maior sensibilidade das vias aos estímulos tanto naturais (indireta) quanto farmacológicos (direta), que acabam resultando na constrição da via pela contração do músculo liso¹². Os estímulos diretos são feitos pela administração de fármacos, como a metacolina e a histamina, que atuam diretamente em receptores no músculo liso que acabam resultando em sua contração^{12,13}.

Já os estímulos indiretos envolvem alérgenos ou exercício físico, e são assim classificados pelo fato de liberarem mediadores que provocam a broncoconstrição e são liberados pelas células inflamatórias, como os mastócitos e eosinófilos¹². A resposta também está sujeita a sensibilidade do músculo liso às citocinas liberadas.

O remodelamento alveolar que ocorre na asma está relacionado com a hiperresponsividade das vias, e algumas alterações, como hiperplasia e hipertrofia do músculo liso, além da lesão epitelial e descamação evidenciaram essa relação, além de levantar uma hipótese de que a hiperresponsividade decorre do processo inflamatório na via

aérea¹², sendo que estudos mostraram que em curto prazo, os corticoides inalatórios diminuíram essa resposta exacerbada.

BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO (BIE)

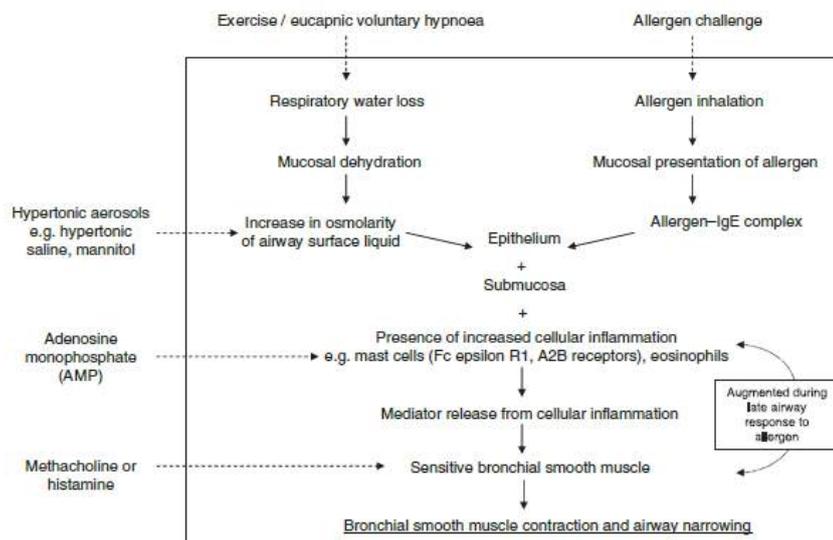
Como já mencionado, o BIE se caracteriza como um aumento transitório da resistência das vias aéreas ao fluxo de ar, ocorrendo durante ou após o exercício vigoroso. Tal condição afeta em grande quantidade os asmáticos, com porcentagens de até 90%, mas também afeta pessoas sem história prévia de asma, com margens de 5 a 20%⁴.

Algumas hipóteses são avaliadas do porquê pacientes asmáticos realizam menos atividade física, sendo uma delas a piora dos sintomas e pelo broncoespasmo induzido por exercício físico (BIE)⁷. Esse broncoespasmo pode provocar dispneia, tosse, dor torácica e sibilos, e ocorre principalmente após o exercício no Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEF1), que pode ser reduzido em até 10% em comparação ao VEF1 antes do exercício⁸. A obstrução da via aérea costuma ser iniciada logo após o exercício, mas há remissão dos sintomas em até 1 hora⁹, e é identificada por ser uma redução da função pulmonar transitória após o exercício físico¹⁰.

Há duas hipóteses para a ocorrência do BIE. A primeira envolve o fato de que durante a realização do exercício, ocorre um aumento da respiração pela boca para suprir o aumento da demanda, porém esse ar chega frio e não umidificado, resultando em desidratação das vias aéreas inferiores e vasoconstrição brônquica. Após a realização do exercício, ocorre uma hiperemia reativa, resultando em extravasamento vascular e edema, sendo esses dois fatores associados com a obstrução brônquica transitória^{8,10}.

A segunda hipótese exalta o fato de que o ar que chegou acaba

por desidratar a via aérea, visto que não houve devida umidificação, aumentando a osmolaridade da superfície brônquica, resultando em encolhimento das células subepiteliais, pois perdem água por osmose para o epitélio. Mediadores inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos são liberados durante a regulação dos volumes celulares, gerando também contração dos músculos brônquicos¹⁰. Um desequilíbrio na produção de fatores inflamatórios está relacionado também com o BIE¹¹.



Fonte: Pathogenesis of Exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2009.

O BIE é comumente visto em pacientes asmáticos, sendo presente principalmente em exercícios físicos rigorosos e pode ser um gatilho para uma crise asmática. O tratamento para o BIE pode ser realizado através do uso de corticoides inalatórios, que apresentaram maior redução desse evento, além do uso de beta-2 agonistas inalatórios, usados meia-hora antes dos exercícios físicos, com potencial duração de até 4 horas⁹. Os sintomas do BIE, como a dispneia e o sibilo, também podem estar associados a obesidade, sedentarismo e a outras comorbidades como disfunções nas cordas vocais².

PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO PARA ASMÁTICOS

O programa de treinamento físico para asmáticos tem como objetivo melhorar o condicionamento físico, a coordenação neuromuscular e a autoconfiança do paciente, conseqüentemente, levando a uma melhora do quadro clínico e funcional da doença¹. Estudos demonstram que a prática de exercícios pode elevar a qualidade de vida do paciente, reduzindo o uso de medicamentos e o número de crises e hospitalizações¹⁵. No entanto, o tipo de treinamento, assim como sua intensidade, duração e frequência devem ser considerados na elaboração do protocolo, com o objetivo de promover as adaptações fisiológicas necessárias¹.

Tipos de treinamento físico: a maioria dos protocolos de treinamento físico para asmáticos, com base em evidências, englobam exercícios aeróbicos como caminhada, corrida, ciclismo e natação, associados ou não com exercícios resistidos e alongamentos. A modalidade de exercício mais adequada para cada paciente é aquela em que ele se adapta melhor, tem prazer em realizar, que seja feita em local isento de fatores desencadeantes alérgicos e que respeite as condições econômicas e culturais do paciente. Dessa forma, os pacientes terão melhor rendimento e maior adesão à prática de exercícios. Ademais, os estudos que demonstraram melhora no quadro clínico da asma basearam-se predominantemente em atividades aeróbicas¹.

Duração do treino: os protocolos de treinamento físico para asmáticos diferem muito no que diz respeito à duração de cada sessão. Porém, os estudos mais recentes baseiam-se em treinos de 30 a 90 minutos, intervalo de tempo que também é recomendado pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM). Nesta duração de 30 a 90 minutos estão incluídas 3 etapas: aquecimento (5-15 min), condicionamento (20-60 min) e desaquecimento (5-15 min), que são

fundamentais para evitar a ocorrência do BIE¹.

Intensidade: os estudos de treinamento físico para asmáticos, em sua maioria, apresentam intensidades que variam de moderada a alta, e o parâmetro utilizado para determinar a capacidade aeróbica do paciente é o teste cardiopulmonar de esforço¹. Esse teste é caracterizado pela combinação de um teste ergométrico convencional com a análise do ar expirado pelo paciente, que serve para especificar medidas diretas de parâmetros respiratórios, como consumo de oxigênio, produção de gás carbônico, frequência respiratória e ventilação pulmonar¹³. Ele é considerado padrão-ouro para a prescrição da intensidade do exercício, que é determinada por meio dos limiares ventilatórios e parametrizada durante o treinamento pela frequência cardíaca¹.

A dificuldade de realização e o elevado custo do teste cardiopulmonar de esforço, todavia, limita o seu uso na prática clínica. Por essa razão, outros parâmetros têm sido cada vez mais utilizados. São eles: teste de caminhada de seis minutos (Incremental Shuttle Walking Test), frequência cardíaca máxima predita para a idade, frequência cardíaca de reserva, e até mesmo limiar de lactato¹.

Frequência: a maior parte dos estudos que avaliam os efeitos do treinamento físico na reabilitação dos asmáticos revelam que uma frequência de 2 a 3 vezes na semana é suficiente para proporcionar melhoras às condições do paciente. Todavia, deve-se considerar que a frequência do programa de treinamento físico está diretamente relacionada à intensidade e à duração do treino, e que uma frequência maior provavelmente promoverá uma melhora mais rápida e de maior amplitude da capacidade física¹.

Duração do programa: a maioria dos protocolos de treinamento fí-

sico para asmáticos preconizam uma duração de 5 a 18 semanas; no entanto, a duração ideal será aquela que produzir os efeitos máximos desejados, sem causar prejuízos ao paciente. Estudos mais recentes revelam que 12 semanas são suficientes para melhorar o condicionamento físico e produzir efeitos de melhora no controle clínico¹.

Segue abaixo tabela que exemplifica um protocolo de treinamento físico para asmáticos¹.

Tabela 2. Exemplo de um protocolo de exercícios para asmáticos

Etapas	Composição da sessão: opções de exercícios físicos	Duração (minutos)
Avaliação inicial	- Avaliar o PFE, a PA, a percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg) e a FC. - Utilizar BD se o PFE for menor que 70% do melhor valor de PFE do paciente.	5 a 10
Aquecimento	- Exercícios opcionais: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercício para aquecimento: caminhada, ciclismo ou jogos recreativos. - Intensidade: 50% do VO ₂ pico ou da FC _{máx} (leve). - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, aéreas externas. - Importância do aquecimento: evitar o desencadeamento do BIE.	
Condicionamento físico	- Tipos de exercícios aeróbios: caminhada, corrida, ciclismo ou natação. - Exercício opcional: associar treino resistido. - Intensidade: 60 a 80% do VO ₂ pico ou da FC _{máx} . - Frequência: 2 a 3 vezes por semana. - Monitorização: FC, SpO ₂ , percepção subjetiva de esforço. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, piscina, execução de exercícios em área livre, frequencímetro, oxímetro, percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg).	20 a 30
Desaquecimento	- Exercício opcional: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercícios para voltar a calma: caminhada, ciclismo. - Intensidade: 50% do VO ₂ máx ou da FC _{máx} (Leve).	5 a 10
Avaliação final	- Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC. - Cuidado: deve-se tomar cuidado para saber que o PFE não apresenta uma queda \geq 10% do valor obtido na avaliação inicial.	

Legenda: PFE= Pico de fluxo expiratório; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; BD= Broncodilatador de curta ação (40µg) (GINA, 2014); MMSS= Membros superiores; MMII= Membros inferiores; VO₂pico= Consumo pico de oxigênio; FC_{máx}= Frequência cardíaca máxima predita para a idade (ACSM, 2009); SpO₂= Saturação periférica de oxigênio; BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício.

Fonte: Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma. Rev. Med, São Paulo. 2015.

PARTICULARIDADES DA NATAÇÃO

Um exercício que se sobressai na recomendação para asmáticos é a natação. É provável que tal atividade física exerça um efeito protetor que induz uma broncoconstrição menos severa como resultado de uma alta umidade do ar inspirado ao nível da água, reduzindo os efeitos do BIE⁵.

A posição horizontal durante a prática da natação também parece induzir uma nova rota respiratória de menor resistência das vias aéreas. Ao que tudo indica, a natação também acaba por fazer com

que o asmático pratique ativamente e conscientemente o controle expiratório durante o mergulho na água, melhorando o controle sobre a administração da respiração, bem como induzindo a atuação dos músculos expiratórios⁵.

Entretanto, um malefício da natação seria o mau gerenciamento de piscinas com altas concentrações de cloro, uma vez que estes poderiam atuar como alérgenos e irritar as vias aéreas. A melhor solução seria orientar o asmático a se atentar para piscinas tratadas com cloro excessivo, sendo um sinal desse quadro o cheiro forte característico ou a irritação das mucosas corporais ao contato do ar ou da água permeados com a substância⁵.

ATLETAS

Atletas, principalmente atletas de elite, possuem uma maior prevalência de sintomas respiratórios quando comparados com não atletas, inclusive da asma. A hiperresponsividade das vias aéreas é comum entre eles e geralmente não é reportada. A asma em atletas normalmente possui uma menor correlação entre os sintomas e a função pulmonar, menor inflamação eosinofílica, maior volume e expiração pulmonar, e uma melhora das disfunções respiratórias após os exercícios. É recomendado que estes se adequem a um tratamento próprio, evitem poluentes atmosféricos e alérgenos, se atentem aos níveis de cloro de piscinas, além de evitar treinos em ambientes extremamente frios².

Levando tais informações em consideração, é importante um constante monitoramento do asmático durante a prática do exercício escolhido, bem como um treinamento do educador físico em recomendar o melhor exercício e em qual postura tomar para amparar o asmático em episódios de exacerbações.

PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO PARA ASMÁTICOS OBESOS

A asma, quando associada à obesidade, apresenta sintomas mais exacerbados, maior dificuldade de controle e resposta menos eficaz à medicação; portanto, pacientes asmáticos obesos, além de realizarem tratamento farmacológico convencional, devem receber tratamento complementar específico para perda de peso^{1,14}. Estudos recentes relatam uma melhora no controle da asma em crianças obesas após perda de peso induzida pela dieta, além de melhora do volume expiratório de reserva, do volume residual, dos sintomas descritos no Questionário de Qualidade de Vida da Asma Pediátrica (PAQLQ) e do domínio emocional¹⁴.

Segundo recomendações do ACSM, os programas de perda de peso que combinam a redução da ingesta calórica com aumento do nível de atividade física são os mais eficientes. Portanto, dieta e treinamento físico devem ser uma combinação presente na vida do paciente asmático obeso, tanto para melhorar parâmetros relacionados ao condicionamento físico quanto para potencializar a perda de peso¹.

A prescrição de atividade física para esses pacientes deve considerar as limitações causadas pela obesidade, e o programa de treinamento deve seguir algumas recomendações especiais, como aumento da duração e da frequência de exercícios, com diminuição da intensidade inicial e da progressão dos exercícios. Além disso, é recomendada a associação de exercícios de resistência aos exercícios aeróbicos, com o intuito de manter um treino mais equilibrado. Isso porque além de aumentar a massa magra e o consumo metabólico basal, preparando o paciente para sustentar uma maior demanda de atividade aeróbia, também diminui o risco de lesões musculoesquelé-

ticas e o estresse fisiológico em atividades diárias¹.

A avaliação inicial e a supervisão de treino desses pacientes deve ser criteriosa, já que a obesidade geralmente está associada a algumas comorbidades importantes (como dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia, entre outros) que podem aumentar a classificação de risco para esses indivíduos. Portanto, deve-se monitorar o tratamento farmacológico da asma e também das outras comorbidades. Ademais, deve-se priorizar o cicloergômetro ao realizar teste cardiopulmonar de esforço e adaptar os exercícios e equipamentos sempre que possível, principalmente se houver patologia ortopédica e/ou musculoesquelética¹.

Segue abaixo tabela que exemplifica um protocolo de treinamento físico para pacientes com asma e obesidade¹.

Tabela 3. Exemplo de um protocolo de exercícios para asmáticos obesos

Etapas	Composição da sessão: opções de exercícios físicos	Duração (minutos)
Avaliação inicial	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar comorbidades e medicações em uso. - Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC. - Utilizar BD se o PFE for menor que 70% do melhor valor de PFE do paciente. 	5 a 15
Aquecimento	<ul style="list-style-type: none"> - Recomenda-se realizar alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercício para aquecimento: caminhada, ciclismo ou jogos recreativos. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, aéreas externas. - Intensidade: 50% do VO₂máx ou da FCmáx (leve). - Importância do aquecimento: evitar o desencadeamento do BIE. 	
Condicionamento físico	<ul style="list-style-type: none"> - Tipos de exercícios aeróbios: caminhada, corrida, ciclismo ou natação. - Recomenda-se associar treino resistido ao aeróbio em forma de circuito. - Intensidade: 60 a 75% do VO₂máx ou da FCmáx. - Frequência: 2 a 3 vezes/semana inicialmente com progressão para 3 a 5 x/semana. - Monitorização: FC, SpO₂, percepção subjetiva de esforço. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, piscina, execução de exercícios em área livre, frequencímetro, oxímetro, Escala de Borg. 	40 a 50
Desaquecimento	<ul style="list-style-type: none"> - Exercício opcional: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercícios para voltar a calma: caminhada, ciclismo. - Intensidade: 50% do VO₂ máx ou da FCmáx (Leve). 	5 a 10
Avaliação final	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC. 	

Legenda: PFE= Pico de fluxo expiratório; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; BD= Broncodilatador de curta ação; MMSS= Membros superiores; MMII= Membros inferiores; VO₂pico= Consumo pico de oxigênio; FCmáx= Frequência cardíaca máxima predita para a idade; SpO₂= Saturação periférica de oxigênio; BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício.

Fonte: Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma. Rev. Med, São Paulo. 2015.

CONCLUSÃO

As evidências científicas disponíveis atualmente reforçam a impor-

tância do treinamento físico no processo de reabilitação de pacientes asmáticos, devido à significativa redução da inflamação nas vias aéreas proporcionada pelos exercícios. Além disso, a melhora do condicionamento físico exerce um importante papel na melhora clínica e funcional desses pacientes, sugerindo sua indicação em associação com o tratamento medicamentoso. E o treinamento físico pode ser de baixo custo e fácil acesso, não invasivo, saudável e prazeroso, devendo ser acrescentado na rotina de um paciente asmático a fim de melhorar a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freitas P.D, et al. *Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma*. Rev. Med, São Paulo. 2015 out.-dez.; 94(4): 246-55.
2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016.
3. Constanzo, Linda S. *Fisiologia*. 5º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. P. 194, 203.
4. Assis M.N.A, et al. *Broncoespasmo induzido por exercício, atividade física e suas limitações em crianças e adolescentes*. Revista brasileira de alergia e imunopatologia, Recife, 2011; 34(2): 33-41.
5. Bernard, A. *Asthma and swimming: weighing the benefits and the risks*. Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro). 2010; 86(5): 351-352.
6. Pakhale, S et al. *Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review*. BMC Pulmonary Medicine (s.i.) 2013; 38(13)
7. Eijkemans, M et al. *Physical Activity and Asthma: A Systematic Review and Meta- Analysis*. PLoS ONE. 2012; 7(12): e50775-345
8. Jayasinghe, H et al. *Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction*. Respiration (Woodville South). 2015; 89(6): 505-512

9. J Bras Pneumol. 2006; 32(Supl 7): 447- 474
10. Kippelen, P et al. *Pathogenesis of Exercise-Induced Bronchoconstrictions*. Immunol Allergy Clin N Am (s.i.). 2013; 33(3) 299-312
11. Cooper, D.M et al. *Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity*. Journal of Applied Physiology (s.i.). 2007; 103(2): 700-709
12. P. M. O'Byrne et al. *Provoked models of asthma: what have we learnt?* Clinical and Experimental Allergy (s.i.). 2009; 39(2) 181-192
13. Lochte et al. *Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation*. BMC Pediatrics. 2016; 16:50.
14. Contreirae et al. *O efeito da prática regular de exercícios físicos no estilo de vida e desempenho motor de crianças e adolescentes asmáticos*. Pensar a Prática, Goiânia. 2010 jan-abr.; 13(1): 1-16.

2.

Relação dos Níveis de IgE no Adulto e no Idoso Asmáticos

Priscila Rejane de Moraes Magalhães
Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira



A asma é considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas cuja prevalência nos idosos é maior do que em adultos jovens, sendo as mulheres mais afetadas do que os homens, em ambas as fases da vida. Nas mulheres idosas, a prevalência é superior à porcentagem de homens idosos¹, como descrito no quadro 1.

Asma brônquica	Adultos Jovens				Idosos			
	Homem		Mulher		Homem		Mulher	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Tem	15	18,3	18	18,8	32	20,6	66	30,8
Não tem	67	81,7	78	81,3	123	79,4	148	69,2
Total	82	100	96	100	155	100	214	100

Quadro 1 – Prevalência de asma brônquica, por gênero, nos idosos e nos adultos jovens

Por se tratar de uma doença subdiagnosticada e tratada inadequadamente nas idades mais avançadas, os índices de mortalidade entre idosos são altos^{1,2}. É uma doença que provoca chiado, opressão torácica e tosse, principalmente à noite e ao levantar. Ocorre episódios normalmente associados a uma obstrução generalizada do fluxo de ar que pode ser parcialmente reversível, espontaneamente ou por tratamento^{1,2}. A pre-

valência de asma, autorreferida ou sintomas, é maior na área urbana em comparação com a área rural, por motivos desconhecidos³. Salienta-se que os idosos passam mais tempo dentro de casa as quais estão alca-tifadas (Figura 2) com significativa presença de fungos ou bolores nas paredes ou teto das suas residências e apresentam maior fator de risco aos aeroalergênicos “indoor”, como o *D. pteronyssinus* - ácaros da família *Pyroglyphidae* presente na poeira intradomiciliar¹ (Figura 1).

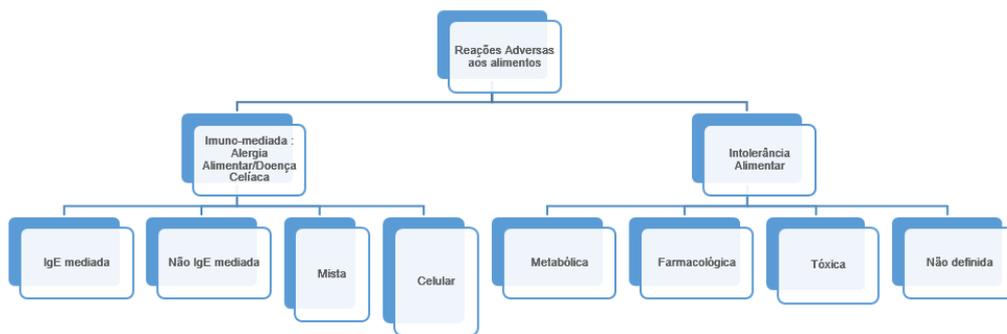


Figura 1 - Positividade dos testes cutâneos de alergias em voluntários asmáticos.
Fonte: Nogueira, Gonçalves. M. A. A. Caracterização epidemiológica da asma e da rinite em idosos. Junho, 2012

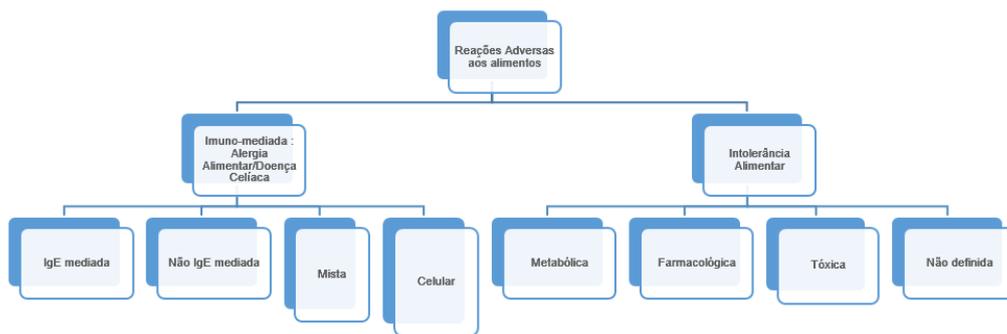


Figura 1 - Figura 2 - Representação gráfica da distribuição das habilitações académicas, residência, sintomatologia e fatores de risco entre idosos e adultos jovens asmáticos.
Fonte: Nogueira, Gonçalves. M. A. A. Caracterização epidemiológica da asma e da rinite em idosos. Junho, 2012 em idosos. Junho, 2012

A dosagem da IgE sérica total para o diagnóstico clínico de asma é menos efetiva em pacientes idosos porque os níveis mais baixos de IgE podem diminuir a sensibilidade do teste. Nessas circunstâncias, porém, a concentração de IgE total é maior em indivíduos atópicos (alérgicos) em relação aos não atópicos – este grupo pode ser mais prejudicial do que o outro em termos de função pulmonar⁴. O segundo grupo está associado a níveis elevados de neutrófilos no soro e escarro e mais comumente em pacientes idosos com início tardio da doença⁴.

Além disso, a asma não atópica está mais relacionada a uma resposta do tipo Th1, o que aumenta consequentemente os níveis de neutrófilos². Comparando ambos os grupos de asmáticos, os asmáticos não-atópicos apresentam menor volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e sintomas mais persistentes do que os asmáticos atópicos⁵. Portanto, a força diafragmática reduzida e alterações inflamatórias sistêmicas podem surgir em idosos e intensificar fenótipos asmáticos³.

Através de inquéritos epidemiológicos é difícil encontrar diagnóstico nas idades mais avançadas possivelmente devido a consequência das diferenças relacionadas com as manifestações de doença clínica nos idosos. De acordo com o estudo de Menezes, a prevalência do diagnóstico médico de asma foi maior no sexo feminino, nos de cor branca, com maior escolaridade e moradores da região Sul do Brasil¹. Entre os idosos, a prevalência de asma brônquica foi superior à dos adultos jovens quando diagnosticados de pieira, toma de medicação para asma e/ou presença de pieira, tosse seca ou falta de ar durante ou depois de fazer exercício. Contudo, a existência de pieira não é um sintoma, por si só, específico da asma, visto que a existência de pieira

nos últimos 12 meses é um dos fatores considerados na definição de asma em seu estudo. Além disso, possuir antecedentes familiares de asma/bronquite asmática e/ou rinite alérgica não é fator de risco para o aparecimento de asma^{1,2,3}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menezes A. M. B. et al. *Prevalência de diagnósticos médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013*. Rev. Bras. Epidemiologia, 2015; 18(1): 204-213.
2. Zuo Li; Pannell, B. K.; Liu, Z. *Characterization and redox mechanism of asthma in the elderly*. Oncotarget, Jan,2016 7(1): 18.
3. Gibson PG, McDonald VM and Marks GB. *Asthma in older adults*. Lancet. 2010; 376(9743): 803-813.
4. Rufo J, Taborda-Barata L and Lourenco O. *Serum biomarkers in elderly asthma*. J Asthma. 2013; 50(10): 1011-1019
5. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H and Backer V. *A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma*. J Asthma. 2009; 46(1): 91-94.

3.

Farmacologia dos Medicamentos

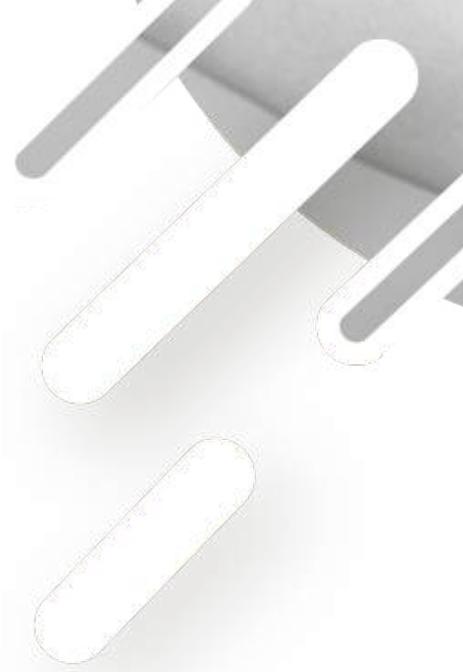
Para o Manejo da Asma

Maria Eloá Fátima Ferreira Medeiros

Lívia Polisseni Cotta Nascimento

Natália Francis Gonçalves Farinha





Tratamento farmacológico da Asma

O tratamento farmacológico da asma pode ser classificado em três categorias principais: medicamentos controladores, medicamentos de alívio ou de resgate e terapias de complemento para pacientes com asma grave¹.

Os controladores são aqueles usados para o tratamento de manutenção, são de uso regular e possuem ação anti-inflamatória. Seus representantes são os corticoides inalatórios e sistêmicos e os β 2-agonistas de longa duração. Os medicamentos de resgate são fornecidos a todos os pacientes para o alívio dos sintomas, inclusive durante o agravamento da asma ou exacerbações, bem como para a prevenção a curto prazo de broncoconstrição induzida pelo exercício¹. São representados pelos broncodilatadores de curta duração (β 2 agonistas), responsáveis pelo alívio a curto prazo dos sintomas¹. Já as terapias de complemento para pacientes com asma grave serão necessárias quando os pacientes apresentam sintomas persistentes e/ou exa-

cerbações, apesar do tratamento otimizado com medicamentos de controle em doses elevadas e tratamento de fatores de risco modificáveis¹.

O manejo adequado da asma requer a análise de vários parâmetros, sendo alguns deles, a frequência (intermitente ou persistente) e o nível de controle (asma controlada, descontrolada ou exacerbação)². Portanto, o tratamento farmacológico da asma é dividido em 5 etapas, sendo essas etapas crescentes quanto a presença dos sintomas e de sua frequência³, como está exemplificado no Quadro 1.

Quadro 1 - Manejo da asma baseado no nível de controle para maiores de cinco anos.

NÍVEL DO CONTROLE		AÇÃO		
CONTROLADA		Manter o tratamento e identificar a menor dose para manter o controle		
PARCIALMENTE CONTROLADA		Considerar aumentar a dose para atingir o controle		
NÃO CONTROLADA		Aumentar etapas até conseguir controle		
EXACERBAÇÃO		Tratar como exacerbação		
ETAPAS DO TRATAMENTO ^a				
ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
EDUCAÇÃO E CONTROLE AMBIENTAL				
BD de curta ação por demanda	BD de curta ação por demanda			
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5 ^b	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Adicionar um ou mais em relação à etapa 4
	<i>Dose baixa de CI</i>	<i>Dose baixa de CI + LABA</i>	<i>Dose moderada ou alta de CI + LABA</i>	Corticoide oral na dose mais baixa possível
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de CI	Dose moderada ou alta de CI + LABA + antileucotrienos	Tratamento com anti-IgE
		Dose baixa de CI + antileucotrienos		
		Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta	Dose moderada ou alta de CI + LABA + teofilina de liberação lenta	

BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e LABA: *long-acting beta agonist* (β_2 -agonista de ação prolongada). ^aOs apêndices I e II discriminam a equipotência de medicamentos e de medicações controladoras; os medicamentos de resgate são comentados na Parte 5. ^bAs opções preferenciais para as etapas 2, 3 e 4 estão evidenciadas em negrito e itálico.

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012.

A primeira etapa corresponde a utilização de medicamentos de resgate (alívio) quando existe a presença de sintomas, como: tosse, sibilo e dispneia; ocorrem no máximo duas vezes por semana e são de curta duração². Na maioria das vezes o medicamento de escolha é

da classe dos β 2-agonistas de curta duração. O uso desses medicamentos de alívio ocorrerá sempre que o paciente apresentar sintomas de broncoconstrição, independente da fase de tratamento².

Na segunda etapa ocorre a adição de um corticoide inalatório de uso contínuo e em doses baixas ao tratamento. A persistência dos sintomas mesmo com o uso dos fármacos de resgate gera a necessidade de se avançar para essa etapa.

A terceira etapa corresponde a quatro possibilidades de associações medicamentosas e ocorre devido a persistência dos sintomas. Na utilização de corticoide inalatório em doses baixas é associado: 1) um β 2-agonista de longa duração; 2) um antileucotrieno; 3) ou teofilina de liberação lenta. Se a opção for o aumento de dose do corticoide inalatório – doses médias e altas - não será preciso, nessa etapa, fazer associação de outras classes de medicamentos².

A quarta etapa corresponde à associação de corticoide inalatório em doses moderadas e altas à β 2-agonistas de ação prolongada^{2•3}. Os antileucotrienos e a teofilina também podem ser associados a esses dois medicamentos³.

Já a quinta etapa corresponde a adição de corticoides orais aos pacientes que não conseguiram o controle da asma com os medicamentos da etapa 4. Além disso, pode adicionar um anti-IgE ao tratamento de pacientes pré-dispostos a alergia, rinite, asma, dermatite³. Em pacientes maiores de 12 anos, pode-se adotar como terapêutica o uso de tiotrópio (antagonista muscarínico de ação prolongada), Mepolizumab (tratamento anti-interleucina-5) em pacientes com asma eosinofílica grave e descontrolada.

O acompanhamento dos pacientes em tratamento farmacológico deve ser constante e acompanhado de reavaliações frequentes. Para

incluir ou retirar medicamentos ao tratamento é preciso verificar a presença de sintomas ou a sua remissão durante um período mínimo três a seis meses¹. O controle da asma mantido por no mínimo três meses permite redução do tratamento e traz benefícios como manutenção de um bom controle dos sintomas e exacerbações, redução no custo do tratamento, redução de efeitos colaterais e melhor adesão do paciente à terapêutica¹.

As classes farmacológicas utilizadas no manejo da asma são: Corticoides, Broncodilatadores (β 2-agonistas, Metilxantinas e Anticolinérgicos) e Antagonistas dos Receptores de Leucotrienos (antileucotrienos)¹. Sendo assim, descrito abaixo essas principais classes farmacológicas, seus representantes mais utilizados no manejo da asma e características importantes para a promoção do uso racional de medicamentos (eficácia, efetividade e segurança) no tratamento da asma^{1,2}.

Corticoides / Corticosteroides / Antiinflamatórios Esteroidais / Glicocorticoides

A partir da segunda etapa do tratamento da asma, com base no Quadro 1 apresentado acima, é necessário a utilização de um medicamento que promova um efeito antiinflamatório.

Os corticoides podem ser divididos em duas categorias, conforme a sua via de administração: corticoides inalatórios e corticoides sistêmicos. Além disso, divergem quanto à fase do tratamento, sendo os corticoides sistêmicos recomendados para o tratamento das exacerbações, enquanto o corticoide inalado é utilizado como tratamento de manutenção ou controle³. A escolha da via de administração também está relacionada ao risco de reações adversas, sendo mais comuns

e mais frequentes quando se utiliza os corticoides sistêmicos^{4,5}. Isso ocorre devido as concentrações sistêmicas serem maiores quando esses medicamentos são utilizados por via oral ou parenteral. Já a via inalatória permite administrar o medicamento no local da inflamação (sistema pulmonar), possibilitando também o uso em doses mais baixas, reduzindo a probabilidade de efeitos adversos significativos⁶.

O componente inflamatório da asma caracteriza-se por edema das vias respiratórias, hiperplasia das células caliciformes, secreção de muco e infiltração por uma ampla variedade de células imunes e inflamatórias, que liberam diversas citocinas associadas⁶. Por esse motivo, as vantagens do uso dos corticosteróides são inúmeras para o tratamento desta doença. São fármacos capazes de diminuir a quantidade de células inflamatórias, reduzir a lesão epitelial, diminuir a permeabilidade vascular, com consequente resolução do edema, bem como, através da redução da inflamação, promover uma diminuição da hiperresponsividade das vias aéreas⁶. Entretanto, os esteroides são apenas supressores da cascata inflamatória e não curam a doença de base; ademais, esses fármacos são incapazes de reverter a remodelação brônquica causada pela asma crônica e mal-controlada⁶.

Os corticoides aumentam a transcrição de genes que codificam o receptor β 2-adrenérgico e diversas proteínas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-12 e antagonista do receptor de IL-1; e diminuem a transcrição de genes que codificam proteínas pró-inflamatórias incluindo: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, ciclo-oxigenase (COX), fosfolipase A2, endotelina-1 e receptor de NK1-2, entre outras⁶.

Por conseguinte, a redução de IL-4, que atua na indução da produção de IgE, e de IL-5, que auxilia no recrutamento de eosinófilos, diminui acentuadamente a resposta inflamatória na asma⁶. Trazendo para

a fisiopatologia da doença, a grosso modo, a redução da produção de IgE e o menor recrutamento de eosinófilos irão atuar na melhora clínica do paciente diminuindo sua resposta inflamatória aos alérgenos IgE mediados. Além disso, os corticosteroides induzem apoptose em diversas células inflamatórias, particularmente eosinófilos e linfócitos TH2, e inibem indiretamente mastócitos⁶, também contribuindo para a redução da cascata inflamatória a que o paciente é submetido.

Corticoides Inalatórios

Nessa classe de medicamento, o mecanismo de ação, a partir de uma interação fármaco-receptor, provoca alterações na expressão gênica que permitem o controle dos mediadores inflamatórios^{7,8}. Assim, dentre vários efeitos, nota-se a inibição de mastócitos, eosinófilos, macrófagos e histamina^{9,10}.

Os corticoides inalatórios atualmente disponíveis incluem: Beclometasona, Budesonida, Ciclesonida, Fluticasona e Mometasona, os quais serão abordados a seguir.

É válido ressaltar que toda conduta clínica é feita levando-se em conta diversos fatores: exacerbação, sintomas e conduta clínica farmacológica^{11,12}.

Dipropionato de Beclometasona, nomes comerciais Clenil®, Alerfin®, Clenil Hfa®, Beclosol® 8,13,14, é um corticosteroide inalatório responsável por reduzir o inchaço e a secreção exagerada de fluidos brônquicos, com a finalidade de evitar a falta de ar¹⁵. Sua ativação farmacológica envolve a clivagem do éster pelas esterases presentes nos pulmões¹⁶. Sua ação ocorre localmente, com absorção rápida e mínimo efeito sistêmico, justificando a diferença de dose terapêutica entre o beclometasona inalatória e a prednisona oral: uma dose de

800mcg de beclometasona equivale a 10 a 15 mg de prednisona¹⁷.

No que diz respeito a sua utilização, pode ser administrado a crianças, adultos e idosos, sendo realizado o ajuste de dose para cada faixa etária¹⁸. A dose baixa nos adultos é de 100-200 mcg/dia, a média varia de 200-400 mcg/dia e a dose alta é superior a 400 mcg/dia¹. A metade do medicamento administrado será excretada após 3h do uso, sendo maior parte (60%) eliminada pelas fezes em detrimento da urina¹⁸.

Budesonida, nomes comerciais Pulmicort®, Budecort Aqua®, Entocort®, Busonid®, Busonid Caps®, Noex®, Miflonide®⁸, é um glicocorticoide de ação anti-inflamatória local. Em se tratando da farmacocinética, a porcentagem de ligação plasmática –medicamento inerte- varia de 85% a 90%¹⁹. Já o volume de distribuição do medicamento é de 3L/kg. A biodisponibilidade do fármaco diminui com a metabolização hepática mediada pelo citocromo p450¹⁹.

O uso é direcionado para adultos e crianças, sendo que nos adultos a dose baixa é em torno de 200-400 mcg/dia, a dose média é de 400-800 mcg/dia e a dose alta é superior a 800 mcg/dia¹. A metade do fármaco será excretada após 2-3 horas, principalmente pela urina.

Ciclesonida, cujo nome comercial é Alvesco®⁸, apresenta-se na forma solução inalatória pressurizada (Spray)²⁰. É um pró-fármaco que possui sua ativação pelas esterases brônquicas¹⁹. Ademais, observa-se que seu volume de distribuição é de 2,9 L/Kg e que para a ativação do fármaco é necessária metabolização hepática¹⁸. Na sua utilização pelos adultos, tem-se que a dose terapêutica baixa é de 80–160 mcg/dia, a dose média é de 160–320 mcg/dia e a dose alta é superior a 320 mcg/dia¹. A excreção renal e fecal de metade do medicamento ocorre depois de 6 a 7h da administração¹⁸.

Propionato de Fluticasona, nome comercial Flixotide®⁸, apresenta-se na forma de Spray para uso inalatório e tem papel importante na prevenção dos sintomas da asma e no tratamento de DPOC²¹. Em relação ao tratamento da asma nos adultos, a dose terapêutica baixa é de 100-200mcg/dia, a média é de 200-500 mcg/dia e a alta é superior a 500 mcg/dia¹, porém apenas 11% do administrado será encaminhado para ser absorvido nos tecidos. A excreção, feita aproximadamente 8h da administração do fármaco, só será feita posteriormente ao metabolismo da fluticasona a um ácido carboxílico inativo²¹.

Furoato de Mometasona, nome comercial OXIMAX®⁸, apresenta-se na forma de cápsulas e sua administração é feita por via inalatória²². Seu efeito anti-inflamatório dificulta exacerbações na asma persistente. Quando utilizado em adultos, as doses baixas devem ser de 110–220 mcg/dia, as médias de 220-440 mcg/dia e as altas superiores a 440 mcg/dia¹. A absorção sistêmica do fármaco é muito pequena, pois possui uma taxa de ligação proteica de 99%. Quanto a excreção, essa ocorre após cerca de 5h da administração. O uso desse medicamento, mesmo em dose terapêutica, pode causar broncoespasmo, sendo necessário, nesse caso, a administração de um broncodilatador e a reavaliação do tratamento pelo médico²².

Sendo assim, a combinação de dose mais baixa e metabolismo de primeira passagem no fígado (parte da dose deglutida que não atinge a circulação sistêmica) e a excreção pelo trato gastrointestinal, limita a ocorrência de efeitos adversos de corticosteroides inalados⁶. Porém, apesar dos inúmeros benefícios trazidos no tratamento da asma, quando administrados em doses suficientemente altas e por tempo prolongado, ocorre absorção de suficiente para produzir efeitos sistêmicos⁶.

Os efeitos adversos que ocorrem com o uso dos corticoides inalatórios destacam-se: adelgaçamento cutâneo, equimoses, rouquidão, candidíase orofaríngea e mais raramente supressão adrenal³, além de osteopenia ou osteoporose no adulto e atraso do crescimento em crianças. Vale ressaltar que é possível evitar esses efeitos com uso de espaçador de grande volume, que irá reter as grandes gotículas de esteroide que se depositariam na orofaringe, e ao lavar a boca após uso do fármaco¹.

Outro fator importante é a escala de classificação de risco do uso durante a gravidez. Todos os medicamentos corticoides supracitados são considerados nível C, isto é, há a possibilidade de risco para o feto, sendo o uso indicado apenas em situações muito específicas. A Budesonida, no entanto, é uma exceção a essa classificação, sendo classificada como nível B (não há evidência de risco humano), e, com isso, é o medicamento de escolha para as gestantes³.

Algumas vezes, entretanto, corticosteroides inalados não são suficientes para controlar os sintomas e torna-se necessário utilizar corticosteroides sistêmicos, seja na forma de “reforço” curto, para as exacerbações agudas, ou como terapia a longo prazo, quando a asma não consegue ser controlada com outros medicamentos³.

Corticoides sistêmicos

Os corticosteroides sistêmicos exercem efeito anti-inflamatório mais disseminado que os corticosteroides inalados; contudo, exibem perfil de efeitos adversos mais prevalentes³. Sendo assim, o uso dos corticosteroides sistêmicos geralmente está limitado a pacientes asmáticos em exacerbação ou crônica grave, refratária ao tratamento por outros meios³. Alguns exemplos desta categoria serão abordados a seguir.

Deflazacort é um fármaco que se apresenta na forma de comprimido e é administrado por via sistêmica. É indicado no tratamento de diversas doenças, dentre elas a asma, já que possui ação anti-inflamatória e imunossupressora²³. Seu efeito farmacológico ocorre após biotransformação no composto ativo D21 OH. Quanto a concentração plasmática, seu nível máximo ocorre após aproximadamente 2h da administração²³. A porcentagem de ligação proteica é de 40% e a sua eliminação se inicia após 1-2h da administração, sendo maior parte eliminada na urina²³.

Prednisona, nomes comerciais, Medicorten®, Predicorten®, é um pró-fármaco, ou seja, somente terá ação após o efeito de primeira passagem e sua biotransformação no fígado no composto ativo: a prednisolona¹⁷. Após a biotransformação catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11 betahidroxiesteroide²⁴, ocorrem seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Nos adultos, poderá ser administrado 5 a 40 mg de prednisona ou equivalente, diariamente pela manhã ou em dias alternados¹ por um período de 3 a 10 dias. No caso de crises, as doses deverão ser maiores (40 a 60 mg). A excreção do fármaco inicia cerca de 3h da administração²⁴.

Prednisolona, cujo nome comercial é Prelone®²⁵, é um corticosteroide com ação anti-inflamatória e imunossupressora, cujos efeitos são inibição de edema, fagocitose, deposição de fibrina, além da diminuição na produção de eosinófilos e linfócitos²⁶. Quanto a farmacocinética, sabe-se que a porcentagem de ligação plasmática varia de 70% a 90% e que sua absorção é rápida^{27,28}.

Apesar de todos os benefícios trazidos pelos corticoides orais sistêmicos, quando usados em médio e longo prazo, podem levar à osteoporose, hipertensão arterial, diabetes, catarata, supressão adrenal,

supressão do crescimento, obesidade, fraqueza muscular e adelgaçamento cutâneo. Além da possibilidade de agravar essas enfermidades já existentes^{3,27,28,29}.

Broncodilatadores

A asma é uma doença pulmonar crônica de caráter obstrutivo e inflamatório; o componente obstrutivo caracteriza-se pela presença de broncoconstrição, podendo inferir, portanto, a importância do uso dos broncodilatadores para o tratamento da doença.

Os broncodilatadores, portanto, constituem o pilar terapêutico do tratamento sintomático da asma⁴, contudo devem ser reservados para o alívio dos sintomas agudos ou para situações particulares⁴, como a exacerbação. Os pacientes frequentemente sintomáticos, devem associar o broncodilatador aos corticosteroides inalatórios⁴, afinal, estudos sugerem que a associação de ambos é mais eficaz que o uso dobrado da dose do corticosteroide inalatório⁵.

Dentre os broncodilatadores para o tratamento da asma, existem três classes de medicamentos mais usados para o tratamento da doença: β 2-agonistas, Metilxantinas e Anticolinérgicos,⁴ exemplificados na Tabela 2.

Tipos	Representantes mais usados		
	Ação Curta	Ação Prolongada	Ação Ultralonga
β 2-agonistas	Fenoterol	Formoterol	Indacaterol
	Salbutamol	Salmeterol	Vilanterol
Metilxantinas	Ação Curta		Ação Prolongada
	Aminofilina		Teofilina de ação prolongada
	Teofilina		Doxofilina
Anticolinérgicos	Ação Curta		Ação Prolongada
	Brometo de Ipratrópio		Brometo de Tiotrópio
Anti-IgE		Omalizumabe	

Os broncodilatadores afetam o tônus do músculo liso das vias respiratórias por meio uma ação sobre receptores do sistema nervoso autônomo e vias de sinalização. A ativação simpática resulta em broncodilatação, enquanto a estimulação parassimpática resulta em broncoconstrição⁶.

Para os pacientes na primeira etapa de tratamento, bem como para todos os pacientes em exacerbação da asma, utiliza-se uma medicação de resgate ou alívio. Com frequência a medicação de escolha é um β 2-agonista inalatório de início rápido de ação³, conhecidos como curta duração. Afinal, esses broncodilatadores têm início de ação rápido, tempo curto de ação e menor risco de efeitos adversos.

Para adultos e adolescentes, o tratamento preferido é combinação corticoide inalatório- β 2-agonistas de ação prolongada (LABA)¹, contudo, para crianças de 6 a 11 anos, o aumento da dose do corticoide inalatório é preferido em relação essa combinação¹. Porém, outras alternativas potenciais podem ser consideradas como medicação de resgate no adulto, por exemplo, o uso de anticolinérgico inalatório, β 2-agonista de curta duração via oral ou teofilina oral^{1•3}. No entanto, esses agentes tem um início de ação mais lento do que o β 2-agonista inalado, além do risco aumentado de reações adversas, no caso do β 2-agonista oral e da teofilina.

β 2-agonistas

Os β 2-agonistas são excelentes broncodilatadores devido a seu efeito simpaticomimético, provocando rápido relaxamento do músculo liso nas vias respiratórias⁶. Tais medicamentos subdividem-se em ação curta (SABA) e ação longa (LABA). A diferença básica entre as categorias é o tempo de ação, sendo os SABA excelentes medicamentos para

os momentos de crise, com um rápido início de ação, mas também com um curto período de duração (4 e 6h)⁴. Já os LABA, medicamentos mais novos, foram desenvolvidos com cadeias laterais lipofílicas que resistem à degradação, gerando uma duração de ação mais longa (de 12 a 24 horas), porém com início de ação mais lento.

O mecanismo de ação dos β_2 -agonistas ocorre pela ativação do receptor β_2 -adrenérgico, que é um receptor intramembranar, acoplado à proteína G⁴. A proteína G ativa a adenililciclase, que catalisa a produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); isto, no pulmão, inibe a liberação de cálcio dos depósitos intracelulares e reduz o influxo de cálcio através da membrana, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e a broncodilatação^{4,6}. Além disso, os agonistas β_2 abrem os canais de potássio e hiperpolarizam as células do músculo liso das vias respiratórias. Essa combinação de efeitos leva ao relaxamento do músculo liso e à broncodilatação⁸. Além disso, a ativação do receptor intramembranar também potencializa a atividade anti-inflamatória dos glicocorticosteroides^{4,6}.

Outra vantagem dos β_2 -agonistas é o fato de podem ser administrados por diversas vias: inalatória, oral e intravenosa; sendo a primeira a preferida, visto que os efeitos desejados são mais rápidos e o risco de reações indesejáveis é menor⁴.

β_2 -agonistas de curta duração (SABA):

Essa classe compreende os broncodilatadores mais usados no tratamento da asma⁴ e seus representantes clássicos são o Salbutamol, cujo nome comercial é Aerolin®^{7,8}; e o Fenoterol, conhecido como Berotec®^{7,8}. Em média, quando administrados pela via inalatória, seu efeito se inicia em poucos minutos e sua duração varia entre 4 e 6h⁴. São

recomendados, portanto, para o alívio imediato de sintomas agudos e constituem a primeira opção broncodilatadora nas exacerbações⁴.

Em geral, os β 2-agonistas (SABA) não trazem grande risco ao paciente, apenas desconforto⁴. Entre os efeitos indesejáveis mais frequentes encontra-se o tremor de extremidades e a taquicardia, os quais geralmente resultam da absorção da fração oral da dose inalada; por isso, para evitá-los, recomenda-se a higiene oral do paciente após cada inalação^{4,6}.

Como a maioria das exacerbações é de intensidade leve a moderada, esses medicamentos devem ser administrados, preferencialmente, com o uso de inaladores pressurizados que podem estar acoplados a espaçadores⁶, dependendo da necessidade. A nebulização está indicada apenas nos casos mais graves, nos quais há a necessidade da administração simultânea de oxigênio⁴.

No entanto, não há evidências científicas sobre a segurança do tratamento de asma com SABA sozinho, por isso esta opção deve ser reservada apenas para alívio dos sintomas em pacientes com crises intermitentes¹. Havendo presença de sintomas frequentes ou fatores de risco para exacerbação, como: VEF1 (volume expiratório forçado no 1o minuto) <80% do melhor VEF1 pessoal ou predito para o paciente, ou uma exacerbação nos 12 meses anteriores, indicam que se torna necessário um tratamento regular para controle da doença¹.

β 2-agonistas de longa duração (LABA):

Esta classe é composta pelos β 2-agonistas de longa duração (LABA), cujo efeito dura cerca de 12h, e seus representantes clássicos são Salmeterol, nome comercial Serevent®; e Formoterol, conhecido como Fluir® ou Formocaps®⁷. E compreende também os β 2-agonistas de

ultralonga duração, cujo efeito se estende por 24h representado por Indacaterol, o Onbrize®; Vilanterol, Relvar®^{7,8}.

Vale ressaltar que a monoterapia com LABA não é indicada⁴, mesmo no caso do Formoterol, que é um LABA de início de ação rápida, tão efetivo quanto os SABA como medicação de resgate em adultos e crianças¹. Contudo, os LABAs são fármacos mais lentos no início da ação e não tratam a inflamação subjacente portanto, não são indicados para exacerbações da asma aguda, bem como podem ser perigosos se forem utilizados sozinhos⁶.

Isto pode ser explicado porque há uma melhora na sintomatologia crônica e na clínica do paciente, reduzindo as doses ou eliminando o uso do corticoide inalado, que efetivamente reduz o risco de exacerbação e trata a inflamação. Conseqüentemente, a monoterapia aumenta o risco de hospitalização e crise de asma fatal de forma indireta. Por esse motivo, um comitê consultivo da FDA recomendou que formoterol e salmeterol fossem usados apenas em associação ao corticosteroide inalado⁶.

Tem sido amplamente documentado que a associação de corticosteróides inalados e os LABAs constituem a opção mais eficaz disponível quando doses médias e elevadas de corticoide isolados falham em obter o controle da doença⁹. Já a associação LABA-corticosteroide sistêmico está indicada para os pacientes cronicamente sintomáticos, aqueles em que não se obteve controle clínico apenas com o uso de corticosteroide inalatório⁴.

Em crianças menores de cinco anos de idade não é recomendado o uso de β 2-agonista de ação prolongada, porque os efeitos colaterais ainda não estão adequadamente estudados para essa faixa etária³. Portanto, em crianças e pré-adolescentes (6-11 anos), a opção pre-

ferida é aumentar a dose do corticoide inalatório e mantê-lo em uso isolado, visto que, nessa faixa etária, o efeito pode ser semelhante ou mais eficaz que adicionar LABA¹.

Um pequeno grupo de asmáticos está sujeito a efeitos adversos dos LABA, gerando uma variabilidade na resposta clínica entre pacientes em uso de β 2-agonistas⁶. Entretanto, é possível que esta variabilidade possa ser mediada por variantes no gene do receptor β 2-adrenérgico; embora a farmacogenética do receptor β 2-adrenérgico seja complicada e tenha mostrado associações inconsistentes, é provável que parte da variabilidade observada na resposta aos fármacos resulte de influências genéticas⁴, como polimorfismos do receptor β 2-adrenérgico⁶. De qualquer forma, para minimizar os efeitos adversos dessa medicação deve-se reforçar que os β 2-agonistas de longa duração precisam ser administrados associado aos corticosteroides inalatórios e em um mesmo dispositivo inalatório⁴.

A respeito dos efeitos adversos dos LABA, em monoterapia, associam-se ao aumento do risco de morte relacionada à asma, intubações e hospitalizações. Tais efeitos são mais frequentes em crianças entre 4 e 11 anos^{2,7}. Eles diminuem a frequência de episódios de asma, mas podem aumentar a gravidade dos episódios quando ocorrem, sendo assim, só devem ser utilizados em caso de controle inadequado da doença com outros medicamentos, incluindo corticosteróides de dose baixa a média^{2,7}.

Metilxantinas

As Metilxantinas, compostas principalmente pela Aminofilina, Asmapen® e Aminofilina® Sandoz, e pela Teofinina, Teolong®^{8,10,11,12}, já foram os medicamentos mais prescritos para asmáticos em todo o mundo⁴.

Entretanto, com o desenvolvimento de novos fármacos broncodilatadores, cuja potência e segurança as superam, seu uso foi reduzido⁴. São recomendadas para os pacientes que não atingem o controle com o emprego regular de corticosteroides associados aos LABA ou para aqueles que não têm acesso a esses medicamentos⁴.

As metilxantinas são broncodilatadores que possuem propriedades anti-inflamatórias⁴. Seu principal efeito broncodilatador ocorre devido a inibição de isoenzimas da fosfodiesterase. Tal inibição (fosfodiesterase tipos III e IV) impede a degradação do AMPc nas células do músculo liso das vias respiratórias, resultando em relaxamento do músculo liso por diminuição do cálcio intracelular, aumento da condutância de potássio da membrana e redução da fosforilação da cadeia leve de miosina⁶.

Seu principal efeito anti-inflamatório se deve a inibição de isoenzimas da fosfodiesterase das células inflamatórias, sendo que a inibição da fosfodiesterase do tipo IV em linfócitos T e eosinófilos fornece efeito imunomodulador e anti-inflamatório, no caso da Teofilina⁶. Por isso, a Teofilina é capaz de controlar a asma crônica de forma mais efetiva, pois melhora a função pulmonar e a tolerância ao exercício, reduz a necessidade de medicação de resgate e facilita a retirada de corticosteroides orais⁴, além do seu efeito broncodilatador⁴,

As metilxantinas são medicamentos de baixo custo e com efeito imunomodulador importante, contudo com uma janela terapêutica estreita (o limite entre as doses terapêuticas e as tóxicas é pequeno)^{4,6}. Além disso, o risco de interação medicamentosa é grande. Existe uma lista significativa extensa de fármacos que aumentam o risco de toxicidade das metilxantinas, como: quinolonas, eritromicina, isoniazida, bloqueadores H₂, propranolol, bloqueadores de canal de cálcio, anticoncepcionais orais, cafeína e vacina contra influenza. Por

outro lado, fenobarbital, fenitoína, furosemida, tabagismo e broncodilatadores venosos podem reduzir seus efeitos⁴. Outros fatores, como dieta rica em carboidratos e pobre em proteínas, presença de alimento no estômago em crianças, febre, infecção viral, *cor pulmonale*, edema pulmonar, doença hepática e gravidez podem causar toxicidade devido a redução do clearance das metilxantinas⁴.

Como metilxantinas não são seletivas e apresentam múltiplos mecanismos de ação, podem também apresentar diversas reações adversas. Em níveis supratrapêuticos, a Teofilina causa náuseas, diarreia, vômitos, cefaleia, irritabilidade e insônia, podendo ocorrer convulsões, encefalopatia tóxica, hipertermia, lesão cerebral, hiperglicemia, hipopotassemia, hipotensão, arritmias cardíacas e morte⁶. De acordo com as informações apresentadas relacionadas a baixa segurança destes medicamentos, se tem reduzido progressivamente o uso das Metilxantinas para o tratamento da asma crônica.

Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos foram os primeiros medicamentos usados na medicina oriental para o tratamento da doença⁶. Os antagonistas muscarínicos, ou anticolinérgicos inalatórios, indicados no tratamento da Asma são o brometo de Ipratrópio, Atrovent®, e de Tiotrópio, SPIRIVA® RESPIMAT®^{4,8,13}.

O sistema parassimpático, regulador do tônus broncomotor, a estimulação dos receptores M1 e M3, é responsável pelo efeito broncoconstritor⁴. O Ipratrópio e Tiotrópio antagonizam o efeito da acetilcolina endógena nos receptores M3, com conseqüente broncorrelaxamento e diminuição da secreção de muco⁶. Esses efeitos auxiliam na melhora dos sintomas da asma.

Na asma crônica a estimulação colinérgica desempenha apenas papel secundário na produção de broncoconstrição, sugerindo que o uso terapêutico do Ipratrópio deve ser limitado a: tratamento das exacerbações da asma aguda, terapia de recuperação nos pacientes que não conseguem tolerar agonistas β -adrenérgicos e em pacientes cuja terapia com simpaticomiméticos está contraindicada, dada a presença de cardiopatia isquêmica ou taquiarritmias⁶.

O brometo de ipratrópio é um sal de amônio quaternário derivado da atropina, portanto, é absorvido pelo epitélio respiratório atingindo a circulação sistêmica provocando alguns efeitos colaterais anticolinérgicos sistêmicos, tais como: boca seca e desconforto gastrintestinal⁶. Caso o brometo de ipratrópio nebulizado entre em contato com os olhos pode produzir midríase e elevação da pressão intraocular, resultando em glaucoma. O Brometo de Ipratrópio, um anticolinérgico de ação curta, com duração de 3-6h após a inalação⁴.

O brometo de tiotrópio, agente anticolinérgico de longa ação, é um sal de amônio quaternário que produz poucos efeitos sistêmicos, uma vez que não sofre absorção sistêmica após inalação⁶. O Tiotrópio de duração de ação longa, com meia-vida de 5- 6 dias, decorrente, em grande parte, de sua dissociação lenta dos receptores M1 e M3, podendo ser considerado inibidor seletivo de longa duração^{4,6}.

Sugere-se que a associação do ipratrópio ao β 2-agonista tem sinergismo no efeito broncodilatador, já que os mecanismos de ação broncodilatadora de cada classe é diferente (inibição colinérgica e ativação adrenérgica, respectivamente), sendo indicada especialmente no tratamento das crises graves da doença⁴.

Antileucotrienos

Os leucotrienos são sintetizados a partir da ação da 5-lipo-oxigenase sobre o ácido araquidônico e tem papel importante nos sintomas da Asma. A inibição da 5-lipo-oxigenase diminui a síntese de LTA₄ e seus derivados ativos, os cisteinil leucotrienos, além disso, os fármacos inibem a ligação de LTC₄, LTD₄ e LTE₄ ao receptor de cisteinil leucotrienos (CysLT1)⁶. A atuação dos leucotrienos na patogenia da asma sugere que sua inibição possa controlar essa enfermidade. Dentre os medicamentos que atuam nesses receptores, destaca-se o Montelukaste, nome comercial Singulair® e o Zafirlucaste, ACCOLATE®⁸.

O Montelukaste possui como mecanismo de ação o antagonismo dos receptores de leucotrieno D₄¹⁷. Assim, ocorre a redução da broncoconstrição, da hiper-reatividade brônquica e da hipersecreção de muco. As principais indicações de uso são no tratamento da asma associada ao exercício físico, que pode ocasionar o estreitamento das vias aéreas^{2,8} e na asma induzida por ácido acetilsalicílico (AAS)¹⁷. Ademais, possui efeitos no tratamento de rinite alérgica. Sua dose em adultos é de um comprimido, 10 mg/dia³.

Com sua administração crônica, os agentes modificadores dos leucotrienos reduzem a frequência das exacerbações e melhoram o controle da até mesmo em pacientes com asma leve ou sintomas episódicos⁶. Todavia, quando comparado aos corticosteroides inalados, o efeito antileucotrienos sobre função pulmonar e controle dos sintomas é limitado e de menor eficácia⁶.

Tais fármacos possuem inúmeras vantagens em sua administração, principalmente pelo fato de serem via oral, o que aumenta a adesão no tratamento, principalmente de crianças. Tem também a possibilidade de tratar outras doenças alérgicas coexistentes, como

rinite alérgica⁶, e constituem uma alternativa para o uso de corticoides inalatórios¹. Além disso, pode ser administrado independente das refeições e apenas uma vez ao dia. Ademais, pacientes com asma sensível ao ácido acetilsalicílico apresentam resposta exagerada de leucotrienos associada deste medicamento e a inibição da ação desses mediadores inflamatórios nos seus receptores, em especial os receptores Cys constitui tratamento efetivo para esse caso¹.

Sua toxicidade é mínima e quase não possui efeitos adversos específicos quando em dose terapêutica³, sendo geralmente considerados seguros. Porém tem sido associados, em raras ocasiões, à síndrome de Churg-Strauss, uma vasculite granulomatosa grave que acomete pequenas artérias e veias de grandes órgãos⁶.

Anti-IgE

O principal representante desta classe é o anticorpo monoclonal murino humanizado, Omalizumabe, nome comercial Xolair®^{2,9}. A inativação ou a remoção dos anticorpos anti-IgE da circulação, por meio do anticorpo monoclonal, pode atenuar a resposta aguda a um alérgeno inalado pelo paciente asmático, já que, muitas das respostas alérgicas deste paciente são IgE mediadas⁶.

A recomendação de uso do Anti-IgE ocorre na etapa 5 do tratamento (medicação de alívio mais medicação de controle adicional) como uma alternativa para pacientes atópicos, visto que sua utilização pode melhorar o controle da asma e, ainda, reduzir o risco das exacerbações³. Ou seja, é utilizado para pacientes com asma alérgica moderada ou grave que não foi controlada com o tratamento na etapa 4¹ (medicação de alívio mais dois ou mais medicamentos de controle)³. Vale ressaltar que esse esquema somente deve ser empregado

quando a asma não foi controlada na etapa anterior, para pacientes que tenham limitação de suas atividades diárias e frequentes exacerbações, e que se tenha excluído a má adesão do paciente³.

O mecanismo de ação do Omalizumabe ocorre pelo acoplamento ao domínio de ligação de alta afinidade do receptor de IgE humano (FcεRI), impedindo sua remoção pelos ao FcεRI dos mastócitos e diminuindo a quantidade de IgE circulante⁶. Por não gerar ligação cruzada IgE-FcεRI, a medicação geralmente não induz anafilaxia¹. Além disso, em resposta a níveis circulantes mais baixos de IgE, o medicamento permite uma infrarregulação do receptor FcεRI em mastócitos, basófilos e células dendríticas; isso diminui a estimulação dos linfócitos TH2 e a resposta asmática de fase tardia, além da remoção da IgE circulante. Esses mecanismos diminuem a frequência das exacerbações da asma em pacientes tratados com Omalizumabe⁶.

Os pacientes devem ser esclarecidos sobre os potenciais efeitos adversos, e a dose do corticoide oral deve ser a menor possível para manter o paciente controlado³. Além disso, o Omalizumabe é, em várias ocasiões, reconhecido como antígeno e, por isso, pode deflagrar resposta imune⁶; portanto os pacientes que fazem uso dessa medicação precisam ser monitorados rigorosamente por várias horas após sua administração.

Vale ressaltar que o medicamento anti-IgE se trata de um anticorpo, e para isto, precisa ser administrado pela via subcutânea a cada 2-4 semanas, além disso, é uma medicação de custo bastante elevado, o que limita seu uso. Contudo, o fármaco possibilita redução de dose de esteroides necessária para controlar a doença e frequência de exacerbações de asma moderada⁶, sendo uma boa opção para um grupo específico de pacientes que sejam não responsivos a outros tratamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Global Initiative for Asthma, 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. ASMA*. Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>
3. Rubin A.S, Neto A.C, Fernandes A.L.G, Scalia A.P, Pinheiro B.V, Viegas C.A.A, et al. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma*. J Bras Pneumol; 2012,38 (1):1-46
4. Campos H.S., Camargos P.A.M. *Broncodilatadores*. Pulmão, RJ, 2012; 21(2): 60-64
5. Gibson P.G, Powell H, Ducharme F. *Long-acting beta-2 agonist as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database of Syst Rev. 2005;(4):CD005076).
6. David E. Golan, Armen H. Tashjian, Ehrin J. Armstrong. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014
7. Setor de Ciências da Saúde UFPR. Disponível em: <<http://www.saude.ufpr.br/portal/labsim/wp-content/uploads/sites/23/2016/07/BRONCODILATADORES-E-CORTICOIDES-INALATORIOS.pdf>>
8. Portal Anvisa. *Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014, Atualizada até o Diário Oficial da União de 26/01/2016*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/Lista%2Bsite%2B26-01-16%2BEXCEL.pdf/b5e6d58d-5315-4a73-b1ed-25e-289d1e2f5>>
9. Souza Machado A et al. *Beta-2 agonistas de ultra longa duração na asma*. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 35. Nº 1, 2012. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/vol351/vol351-artigos-de-revisao-02.pdf>>

10. ASMAPEN®(aminofilina) [bula]. Anápolis-GO: neo química. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7408782015&pIdAnexo=2812314>
11. TEOLONG® (teofilina anidra) [bula]. São Paulo – SP: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10479642014&pIdAnexo=2321200>
12. Aminofilina® Sandoz (aminofilina) [bula]. Suíça: NOVARTIS; 2007. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/aminofilinasandoz.pdf>>
13. SPIRIVA®RESPIMAT® (brometo de tiotrópio) [bula]. Alemanha: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6669612015&pIdAnexo=2766739>
14. Castel-Branco M.M, Figueiredo IV. *Estado da arte na terapêutica farmacológica da Asma e da DPOC– a perspectiva do farmacêutico. Acta Farmacêutica Portuguesa*. Ordem dos Farmacêuticos, SR 2017, vol. 6, n.1, pp. 26-37. Disponível em: <<http://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/146/173>>
15. Brasil. Ministério da Saúde. *Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União*. Nota Técnica nº. 246/2013, de agosto de 2013. Princípio Ativo: beclometasona. [acesso em 20 jan 2018]. Disponível em: <<http://www.agu.gov.br/page/download/index/id/23744299>>
16. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012..
17. Katzung, Bertram G.Trevor, Anthony J. *Farmacologia Básica e Clínica*, 13ª ed. –Porto Alegre: AMGH, 2017.
18. Santos, Luciana dos. Torriani, Mayde Seadi. Barros, Elvino. *Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica*, 1a ed. Porto Alegre: Art-med, 2013.

19. Budesonida [bula]. Brasil- Hortolândia/SP: EMS S/A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3608702017&pIdAnexo=5239605>
20. ALVESCO® (ciclesonida) [bula]. Reino Unido: 3M Health Care Ltd. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4782222014&pIdAnexo=2086735>
21. Flixotide® (propionato de fluticasona) [bula]. Brasil: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8205242015&pIdAnexo=2849684>
22. OXIMAX® (furoato de mometasona) [bula]. Brasil: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6832782015&pIdAnexo=2775457>
23. Deflazacorte [bula]. Brasil: EMS S/A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17424612017&pIdAnexo=8929304>
24. Prednisona [bula]. Brasil: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25511852017&pIdAnexo=10398568>
25. PRELONE® (prednisolona) [bula]. Brasil: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23320672017&pIdAnexo=10318701>
26. Prednisolona [bula]. Brasil, Hortolândia/SP: EMS S/A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15376492017&pIdAnexo=8388231>
27. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995, Record No. 115858, Long-acting beta-2 agonists for asthma; [updated 2016 Nov 22, cited place cited date here]; [about 30 screens]. Available from <http://search>.

28. Montelucaste de sódio [bula]. Brasil, Hortolândia/SP: EMSS/A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25417902017&pIdAnexo=10392817>
29. XOLAIR® (omalizumabe) [bula]. Suíça: Novartis Pharma Stein AG, Stein. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7155702015&pIdAnexo=2794376>

4.

Manejo do Paciente Asmático

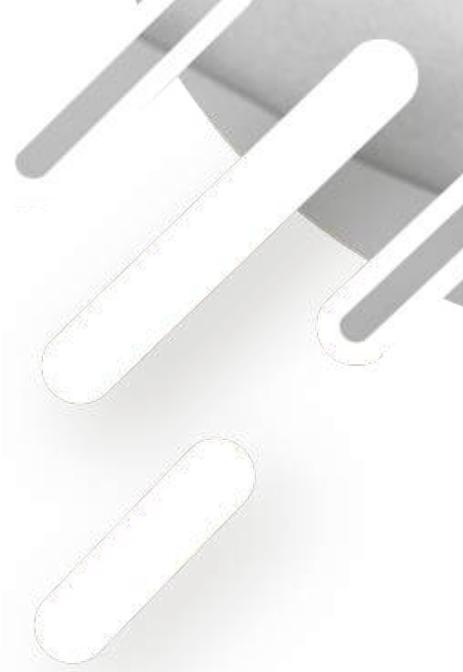
Eduardo Alberto de Morais

Lívia Polisseni Cotta Nascimento

Lucas Caetano Melo

Yasmin Loaiy Mohed Karajah





Exacerbações

As exacerbações da asma são episódios caracterizados por um aumento progressivo dos sintomas de falta de ar, tosse, sibilos ou opressão torácica e diminuição progressiva da função pulmonar. Representam uma alteração do estado habitual do paciente e é suficiente para exigir uma alteração no tratamento¹. São causa de ansiedade dos pacientes e suas famílias, e gera altos custos ao sistema de saúde, além de serem um evento comum e previsível no curso da asma².

Dentre as causas mais comuns dessa variação, estão as infecções virais, a exposição a alérgenos ambientais, a exposição ocupacional e as drogas. Apesar desse quadro poder ocorrer em pacientes com asma leve ou bem controlada, a maior causa de atendimentos em serviço de emergência e hospitalizações advém de asmáticos não controlados².

No atendimento inicial de uma exacerbação da asma, a avaliação clínica deve ser rápida e objetiva, através da espirometria, oximetria de

pulso e medidas seriadas de PFE (Pico de Fluxo Expiratório). Contudo, durante as exacerbações, as medidas seriadas de PFE têm pouca confiabilidade em crianças e adolescentes, pois a dispneia impede verificações confiáveis dessa manobra esforço-dependente².

Deve-se investigar tanto a gravidade como a frequência das exacerbações, além de buscar identificar fatores desencadeantes e individualizar planos de ação específicos a fim de evitá-las². É necessário, ainda, classificar quanto a intensidade da mesma em leve, moderada ou grave para fins de manejo de emergência² de acordo com os dados clínicos e funcionais apresentados no Quadro 1.

Achado ^a	Intensidade das exacerbações		
	Leve a moderada	Grave	Muito grave (insuficiência respiratória)
Impressão clínica geral	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese, exaustão
Estado mental	Normal	Normal ou agitação	Agitação, confusão, sonolência
Dispneia	Ausente ou leve	Moderada	Intensa
Fala	Frases completas	Frases incompletas No lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases curtas ou monossilábicas. No lactente: dificuldade alimentar
Musculatura acessória ^b	Retrações leves/ausentes	Retrações acentuadas	Retrações acentuadas
Sibilância	Ausentes com MV normal, localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV diminuído
FR, ciclos/min ^c	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
FC, bpm	≤ 110	> 110	> 140 ou bradicardia
PFE, % previsto	> 50	30-50	< 30
SpO ₂ , %	> 95	91-95	≤ 90
PaO ₂ , mmHg	Normal	Ao redor de 60	< 60
PaCO ₂ , mmHg	< 40	< 45	≥ 45

MV: murmúrio vesicular. ^aA presença de vários parâmetros, mas não necessariamente de todos, indica a classificação geral da crise. ^bMúsculos intercostais, fúrcula ou esternocleidomastoideo. ^cFR em crianças normais: < 2 meses, < 60 ciclos/min; 2-11 meses, < 50 ciclos/min; 1-5 anos, < 40 ciclos/min; 6-8 anos, < 30 ciclos/min; e > 8 anos, igual a FR para adultos. Fontes: Global Initiative for Asthma, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Turner.¹⁽⁴⁻⁶⁾

Quadro 1: Classificação da intensidade das exacerbações em crianças e adultos

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012

A prevenção das exacerbações é um importante componente no estabelecimento do controle ideal da asma, visto que pode-se considerar que as exacerbações representem o desfecho mais importante da doença por ser o de maior risco para os pacientes.²

Manejo em casa

A asma é uma doença crônica e, por isso, é preciso um tratamento eficaz para que se mantenha o seu controle, de forma a promover melhora na qualidade de vida do paciente, mantendo suas atividades de vida diária e função pulmonar normais, bem como prevenir as exacerbações da doença^{1,2}.

O manejo residencial da asma depende de fatores como o treinamento para o uso efetivo dos dispositivos de inalação, o incentivo a adesão do uso de medicamentos, informações sobre a doença, treinamento em autocuidado com auto monitoramento de sintomas, e um plano de ação escrito que auxilie o paciente a reconhecer e responder a algum agravamento¹.

Além disso, faz-se necessário uma agenda de encontros regulares com o profissional de saúde¹ a fim de realizar acompanhamento sequencial. Vale ressaltar que o manejo em casa varia entre crianças e adultos e, por isso, é preciso estabelecer diferentes planos de cuidado².

O tratamento não medicamentoso consiste no controle dos fatores de risco, apresentados nos quadros 2 e 3, que visam prevenir exacerbações da doença por meio da retirada de elementos desencadeadores de crises asmáticas do ambiente de convivência do paciente².

Neste processo se faz importante identificar e reduzir a exposição a alérgenos e irritantes, bem como controlar os fatores capazes de intensificar os sintomas ou precipitar exacerbações de asma². A exposição ambiental engloba os alérgenos inalados, as exposições ocupacionais e os irritantes das vias aéreas.

O controle ambiental e dos fatores agravantes no manejo da doença são auxiliares no tratamento medicamentoso, contudo, a não valorização das medidas que reduzem a exposição e os fatores agravantes

tes acaba por resultar em maior número de sintomas, exacerbações e necessidade de medicação controladora².

Fatores de Risco	Estratégias
Tabagismo ativo e passivo	Evitar fumaça do cigarro. Asmáticos não devem fumar. Famíliares de asmáticos não deveriam fumar.
Medicações, alimentos e aditivos	Evitar quando forem sabidamente causadores de sintomas
Exposição ocupacional	Reduzir ou, preferencialmente, abolir

Quadro 2: Estratégias que comprovadamente melhoram o controle da asma e reduzem a necessidade de medicação

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012 (adaptado)

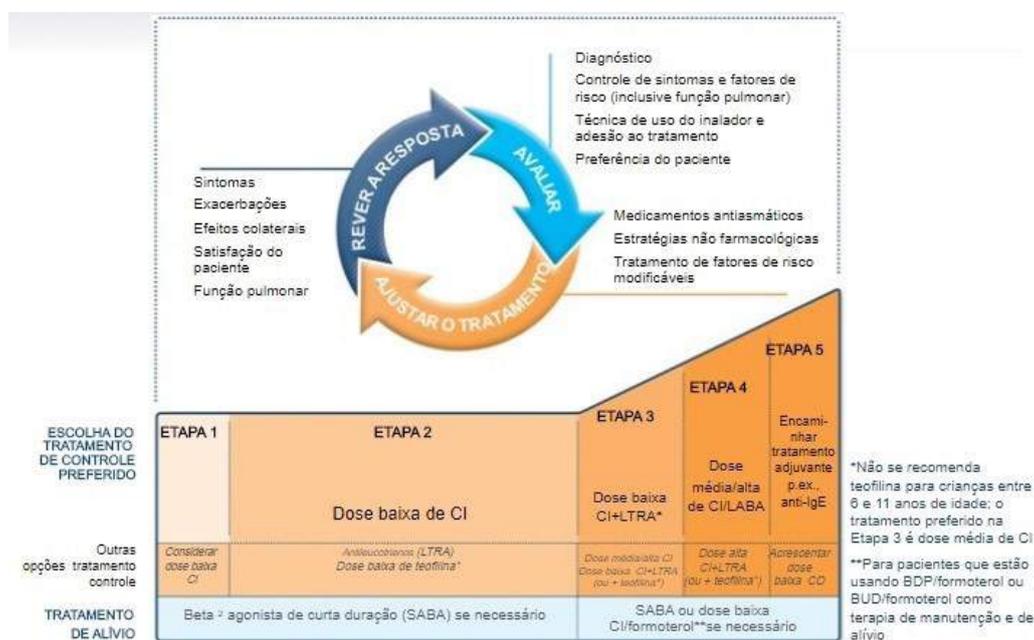
Fatores de Risco	Estratégias
Ácaros	Lavar a roupa de cama semanalmente e secar ao sol ou calor. Uso de fronhas e capa de colchão antiácaro. Substituir carpete por outro tipo de piso, especialmente nos quartos de dormir. O uso de acaricidas deve ser feito sem a presença do paciente. Os filtros de ar e esterilizadores de ambiente não são recomendados.
Pelos de animal doméstico	A remoção do animal da casa é a medida mais eficaz. Pelo menos bloquear o acesso do animal ao quarto de dormir. Lavar semanalmente o animal.
Baratas	Limpeza sistemática do domicílio. Agentes químicos de dedetização devem ser aplicados quando os asmáticos estiverem fora do domicílio. Isca de veneno, ácido bórico e armadilhas são outras opções.

Mofos	Redução da umidade e de infiltrações.
Pólen e fungos ambientais	Evitar atividades externas no período de polinização.
Poluição ambiental	Evitar atividades externas em ambientes poluídos.

Quadro 3: Estratégias sem benefício clínico comprovado

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012 (adaptado)

O principal objetivo no tratamento da asma é alcançar e manter o controle clínico, e isso pode ser obtido com uma intervenção farmacológica planejada². Portanto, o tratamento medicamentoso é dividido em cinco etapas^{1,2,3}, representadas na Figura 1. Cada uma das etapas depende do tratamento atual e do nível de controle da doença, devendo ser ajustado conforme as mudanças que vão ocorrendo de forma dinâmica², cada etapa do tratamento será abordada a seguir.



GINA 2014, Quadro 3-5 (Adaptado)- Iniciativa Global para a Asma

Figura 1 - Abordagem passo a passo para controlar os sintomas e minimizar o risco futuro

Fonte: Adaptação GINA 2014

Na etapa 1, são promovidos a educação do paciente e o contro-

le ambiental com a retirada de agentes causadores ou agravantes da asma. Além disso, compreende o uso de medicamentos de alívio de curta duração (SABA) para as pessoas que apresentam sintomas como tosse, sibilos ou dispneia ocorrendo duas vezes ou menos por semana.

A maioria dos pacientes nessa fase, utiliza um β 2-agonista de rápido início de ação (SABA) como salbutamol, fenoterol ou formoterol. Outras alternativas são a utilização de anticolinérgico inalatório, β 2-agonista oral ou teofilina oral, entretanto, esses possuem um início de ação mais lento e uma maior probabilidade de efeitos adversos².

Na etapa 2, doses diminuídas de corticoide inalatório (CI) são a primeira opção. Outras alternativas incluem antileucotrienos para pacientes que não possuem a capacidade de utilizar a via inalatória ou para aqueles que não toleram o uso de corticoides inalatórios devido a efeitos adversos².

Na etapa 3, a primeira escolha de tratamento é a associação de um CI em baixas doses com um β 2-agonista inalatório de ação prolongada (LABA). Caso seja necessário, um SABA é utilizado para o alívio de sintomas. Há também a possibilidade de aumentar a dose do CI ao invés de associá-lo ao LABA. Outras alternativas são a junção de um antileucotrieno ao CI em doses baixas ou a adição de teofilina, seguindo esta ordem².

Na etapa 4, a melhor escolha é a combinação de CI em doses médias ou altas com um LABA. Como opção, pode-se associar um antileucotrieno ou teofilina ao tratamento descrito².

Na etapa 5, é adicionado o corticoide oral às medicações de controle já referidas. Essa etapa só é posta em prática nos casos em que a doença não é controlada na etapa anterior, em pacientes que tenham limitações de suas atividades diárias, constantes agravamentos e quando há dúvidas em relação a adesão.

A dose do corticoide oral deve ser a menor possível para se evitar alguns efeitos adversos. Pacientes atópicos podem ter a adição de anti-IgE, nessa etapa². É importante ressaltar que por falta de estudos sobre os efeitos colaterais não é recomendado o uso de LABA em crianças menores de cinco anos².

Dito isto, é importante lembrar³:

- Fornecer educação sobre o autotratamento orientado;
- Tratar os fatores de risco modificáveis e outras comorbidades;
- Aconselhar sobre terapias e estratégias não farmacológicas;
- Considerar passar para a etapa seguinte em caso de sintomas não controlados, exacerbações ou riscos. Mas primeiro verificar o diagnóstico, a técnica de uso do inalador e a adesão ao tratamento;
- Considerar voltar para a etapa anterior em caso de sintomas controlados durante 3 meses somado a risco baixo de exacerbações.

Fonte: Adaptação GINA 2014

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da asma no Brasil, suas doses e seus efeitos adversos mais comuns² são apresentados na Tabela 1

Nome	Doses habituais	Efeitos colaterais mais frequentes	Comentários
CORTICOIDES			
Inalatórios: beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona e mometasona	Dose inicial estabelecida de acordo com o controle da asma e, então, gradualmente reduzida a cada 3 meses até a menor dose efetiva depois de obtido o controle.	Doses altas diárias podem estar associadas a adelgaçamento cutâneo, equimoses e, raramente, supressão adrenal. Os efeitos colaterais locais são rouquidão e candidíase orofaríngea. Doses baixas a médias produziram pequena supressão do crescimento (média, 1 cm no primeiro ano) em crianças; entretanto, a progressão da altura adulta prevista não parece ser afetada.	O risco potencial, pequeno, de efeitos colaterais é bem contrabalançado pela alta eficácia. Aerocâmeras acopladas aos dispositivos de inalação em aerossol pressurizado e lavagem da boca com água depois da inalação diminuem o risco de candidíase oral. A potência clínica dos fármacos diferentes varia consideravelmente.

Comprimidos/xaropes:
deflazacort,
prednisolona e prednisona

Apenas em casos não controlados com o uso de medicações inalatórias, use a menor dose efetiva, entre 5 e 40 mg de prednisona ou equivalente, diariamente pela manhã ou em dias alternados.
Nas exacerbações:
prednisona ou equivalente, 40-60 mg por dia para adultos, e 1-2 mg/kg por dia para crianças

Usados em médio e longo prazo, podem levar à osteoporose, hipertensão arterial, diabetes, catarata, supressão adrenal, supressão do crescimento, obesidade, fraqueza muscular e adelgaçamento cutâneo.
Algumas afecções coexistentes podem ser agravadas pelos corticoides orais, como infecções por herpes, varicela, tuberculose (se não estiver sendo tratada), hipertensão, diabetes e osteoporose.

Para uso em médio e longo prazo, uma dose única matutina em dias alternados produz menos eventos adversos. Em curto prazo, cursos de 3-10 dias são eficazes na obtenção de controle imediato.

β_2 -AGONISTAS DE AÇÃO PROLONGADA

Inalatórios: Formoterol e salmeterol	As doses variam com o fármaco e com o dispositivo para inalação, devendo ser repetidas cada 12 h.	Os inaladores de pó ou os pressurizados são a melhor opção de droga adicional em casos não controlados com corticoides inalatórios. Foram relacionados com um risco aumentado de exacerbações graves e óbitos por asma quando usados isoladamente. Devem ser usados sempre combinados a um corticosteroide inalatório.	O salmeterol NÃO deve ser usado para tratar sintomas agudos nem exacerbações. Nem o salmeterol nem o formoterol devem ser usados como monoterapia no tratamento de controle. Use sempre como adjunto à terapia com corticosteroide inalatório. O formoterol tem um início de ação mais rápido, semelhante ao do salbutamol, e pode ser usado, conforme necessário, para sintomas agudos.
---	---	--	--

Nome	Doses habituais	Efeitos colaterais mais frequentes	Comentários
------	-----------------	------------------------------------	-------------

CORTICOIDES

Inalatórios: beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona e mometasona	Dose inicial estabelecida de acordo com o controle da asma e, então, gradualmente reduzida a cada 3 meses até a menor dose efetiva depois de obtido o controle.	Doses altas diárias podem estar associadas a adelgaçamento cutâneo, equimoses e, raramente, supressão adrenal. Os efeitos colaterais locais são rouquidão e candidíase orofaríngea. Doses baixas a médias produziram pequena supressão do crescimento (média, 1 cm no primeiro ano) em crianças; entretanto, a progressão da altura adulta prevista não parece ser afetada.	O risco potencial, pequeno, de efeitos colaterais é bem contrabalançado pela alta eficácia. Aerocâmeras acopladas aos dispositivos de inalação em aerossol pressurizado e lavagem da boca com água depois da inalação diminuem o risco de candidíase oral. A potência clínica dos fármacos diferentes varia consideravelmente.
---	---	---	--

Comprimidos/xaropes:
deflazacort,
prednisolona e prednisona

Apenas em casos não controlados com o uso de medicações inalatórias, use a menor dose efetiva, entre 5 e 40 mg de prednisona ou equivalente, diariamente pela manhã ou em dias alternados.
Nas exacerbações:
prednisona ou equivalente, 40-60 mg por dia para adultos, e 1-2 mg/kg por dia para crianças

Usados em médio e longo prazo, podem levar à osteoporose, hipertensão arterial, diabetes, catarata, supressão adrenal, supressão do crescimento, obesidade, fraqueza muscular e adelgaçamento cutâneo.
Algumas afecções coexistentes podem ser agravadas pelos corticoides orais, como infecções por herpes, varicela, tuberculose (se não estiver sendo tratada), hipertensão, diabetes e osteoporose.

Para uso em médio e longo prazo, uma dose única matutina em dias alternados produz menos eventos adversos. Em curto prazo, cursos de 3-10 dias são eficazes na obtenção de controle imediato.

β_2 -AGONISTAS DE AÇÃO PROLONGADA

Inalatórios: Formoterol e salmeterol	As doses variam com o fármaco e com o dispositivo para inalação, devendo ser repetidas cada 12 h.	Os inaladores de pó ou os pressurizados são a melhor opção de droga adicional em casos não controlados com corticoides inalatórios. Foram relacionados com um risco aumentado de exacerbações graves e óbitos por asma quando usados isoladamente. Devem ser usados sempre combinados a um corticosteroide inalatório.	O salmeterol NÃO deve ser usado para tratar sintomas agudos nem exacerbações. Nem o salmeterol nem o formoterol devem ser usados como monoterapia no tratamento de controle. Use sempre como adjunto à terapia com corticosteroide inalatório. O formoterol tem um início de ação mais rápido, semelhante ao do salbutamol, e pode ser usado, conforme necessário, para sintomas agudos.
---	---	--	--

XANTINAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA			
Cápsulas ou xarope: teofilina (inibidor inespecífico de fosfodiesterase)	As doses variam com o fármaco, devendo ser repetidas cada 12 h.	Podem causar taquicardia, ansiedade, tremores de músculo esquelético, cefaleia e hipocalcemia. Náuseas e vômitos são bem comuns. Os efeitos graves que ocorrem em concentrações séricas mais elevadas incluem convulsões, taquicardia e arritmias.	Efeito anti-inflamatório discreto. Pode ser associada aos corticoides inalatórios em casos graves. A monitoração do nível de teofilina é desejável. A absorção e o metabolismo da teofilina podem ser afetados por vários fatores, inclusive enfermidade febril. Muitas interações com outros medicamentos.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS			
Comprimidos, comprimidos mastigáveis e sachês com granulado para lactentes: montelucaste	Adultos: Um comprimido, 10 mg/dia Crianças de 6-14 anos: Um comprimido mastigável, 5 mg/dia Crianças de 6 meses a 5 anos: Um sachê, 4 mg/dia	Sem efeitos adversos específicos até o momento nas doses recomendadas. Há relatos de casos de síndrome de Churg-Strauss (vasculite eosinofílica) que têm sido atribuídos à redução da dose de corticoides orais em pacientes com doença pré-existente.	Os antileucotrienos são efetivos para pacientes com asma leve persistente e podem beneficiar pacientes com rinite crônica concomitante. Podem oferecer benefício adicional ao serem adicionados aos corticoides inalatórios em pacientes não controlados, embora não sejam tão eficazes quanto os β_2 -agonistas inalatórios de ação prolongada.
DROGAS IMUNOBIOLOGICAS			
Omalizumabe (Anti-IgE)	Adultos e crianças a partir dos 6 anos: dose administrada por via subcutânea a cada duas ou quatro semanas, dependendo do peso e da concentração de IgE total sérica do paciente.	Dor e contusão no local da injeção (5-20%) e muito raramente anafilaxia (0,1%).	Precisam ser armazenados sob refrigeração de 2-8°C e máximo de 150 mg administrados para cada local de injeção.

Adaptado de Global Initiative for Asthma - GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2011 Apr 1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [Adobe Acrobat document, 119p.] Available from: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdfGINA 2010

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012

Informações importantes sobre a terapia medicamentosa:

Os medicamentos inalatórios devem ter sua dose inicial estabelecida de acordo com o grau de controle da asma e, depois, deve ser reduzida a cada 3 meses até que atinja a menor dose efetiva para o controle².

Comprimidos e xaropes devem ser usados apenas em caso de ausência de controle com o uso de medicações inalatórias. Deve-se usar a menor dose efetiva, entre 5 e 40 mg de Prednisona ou equivalente, diariamente pela manhã ou em dias alternados. Em casos de exacerbações, use prednisona ou equivalente, 40 a 60 mg por dia para

adultos, e 1 a 2 mg/Kg por dia para crianças².

β 2- agonistas inalatórios de ação prolongada têm doses diferentes de acordo com o fármaco e com o dispositivo de inalação e deve ser administrado a cada 12 horas².

Xantinas de liberação prolongada, em cápsula ou xarope, possuem doses diferentes para cada fármaco, devendo ser administradas a cada 12 horas².

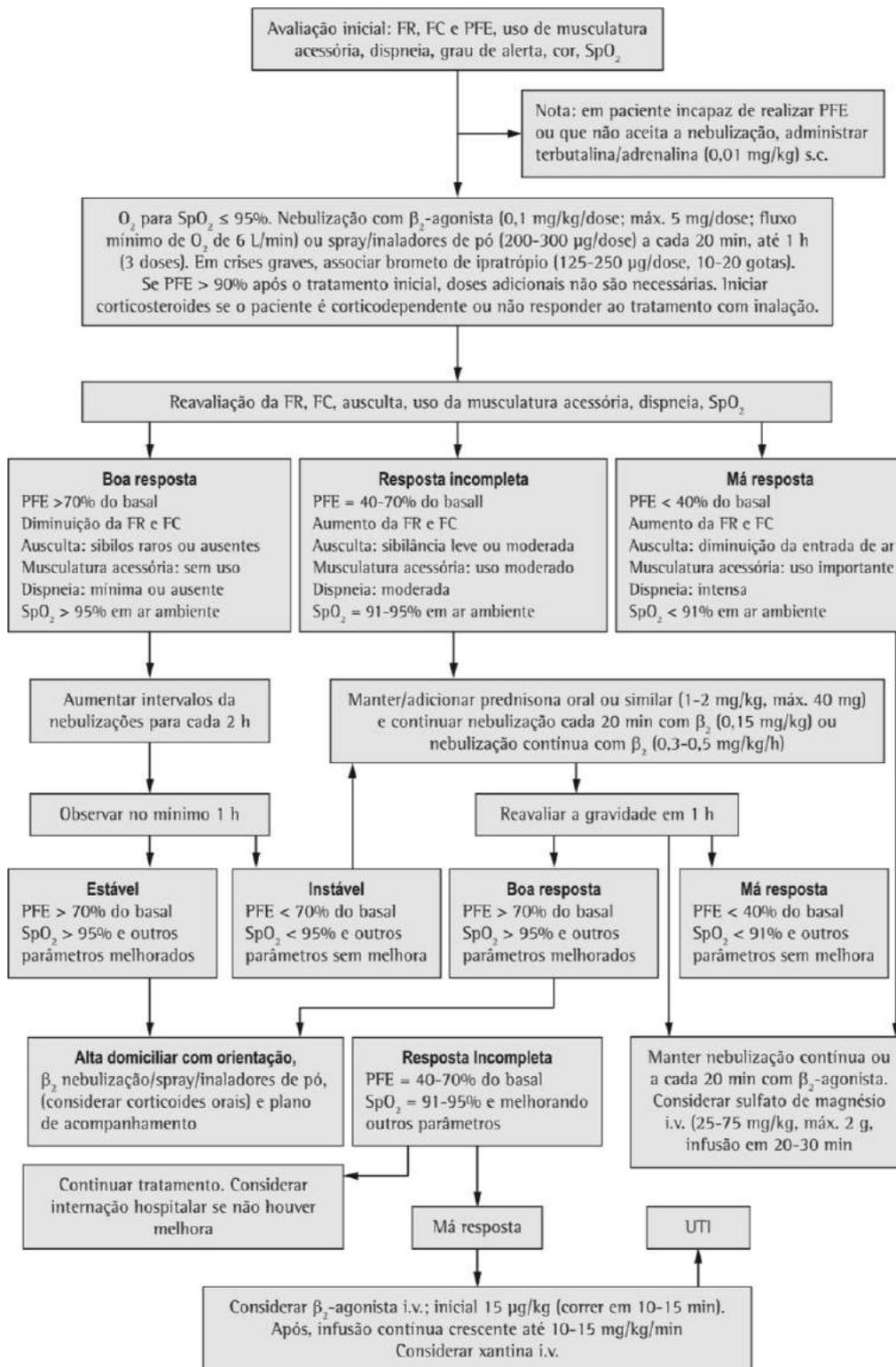
Antagonistas dos receptores dos leucotrienos devem ser administrados para adultos com um comprimido de 10 mg por dia, para crianças de 6 a 14 anos com um comprimido mastigável de 5 mg por dia e para crianças de 6 meses a 5 anos com um sachê de 4 mg por dia².

Drogas imunobiológicas (Anti-IgE) devem ser administradas em adultos e crianças a partir dos 6 anos, por via subcutânea a cada duas ou quatro semanas, dependendo do peso e da concentração total de IgE sérica do paciente².

Manejo nos Serviços de Urgência

As exacerbações graves da asma são urgências médicas que ameaçam a vida, portanto são gerenciadas de forma mais segura em uma configuração de cuidados agudos¹.

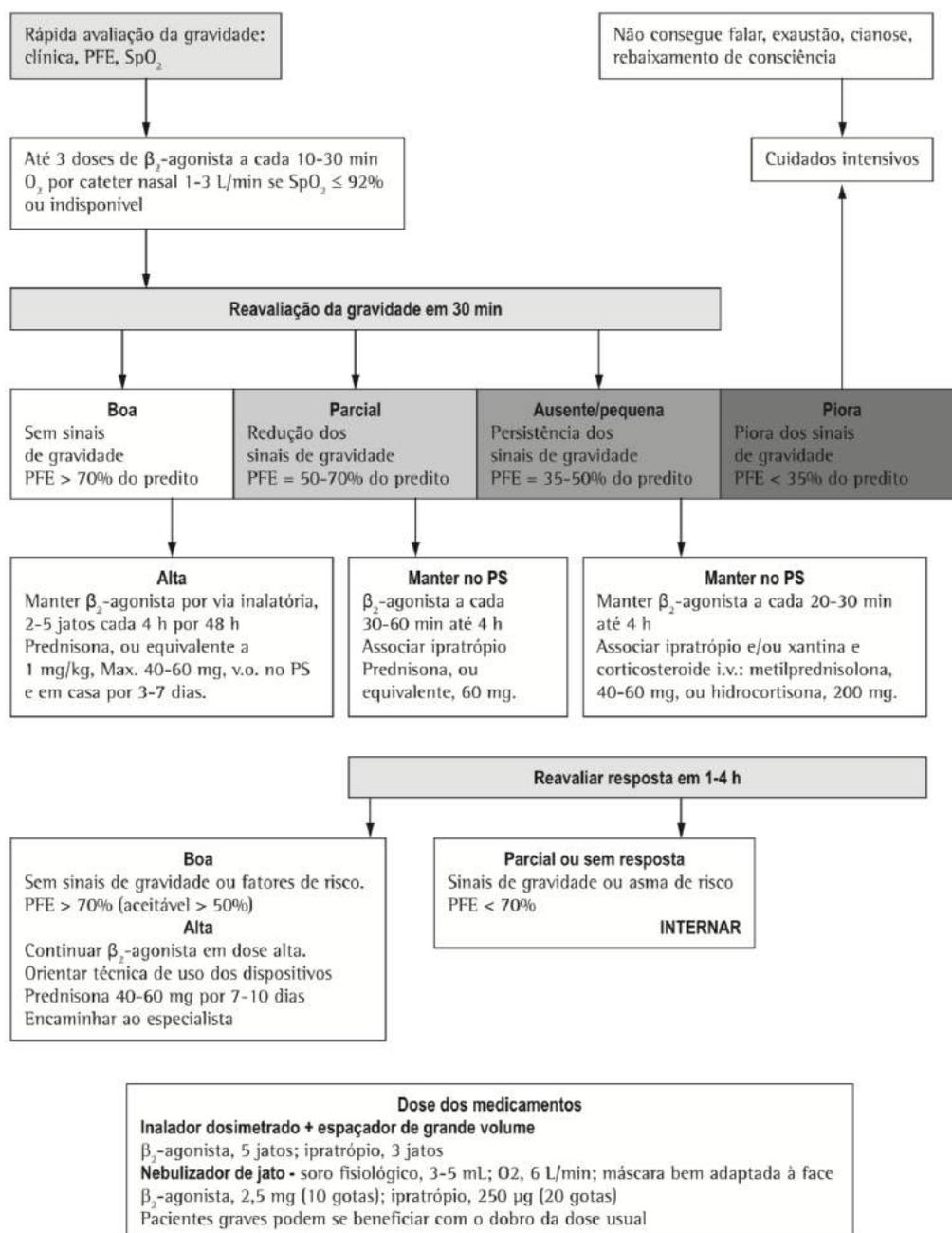
O tratamento é baseado no quadro clínico e, sempre que possível, na avaliação objetiva da limitação ao fluxo aéreo, por espirometria ou medição do PFE, e na verificação da oximetria². Seguindo desse modo os algoritmos 1 e 2 para tratamento das exacerbações no pronto-socorro.



Obs: Caso não seja possível o uso de oxímetro de pulso ou medidas de função pulmonar, os critérios clínicos são adequados para avaliação da crise.

Algoritmo 1: Algoritmo de tratamento da exacerbação de asma em crianças no pronto-socorro.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012



Algoritmo 2: Algoritmo de tratamento da exacerbação de asma em adulto no pronto-socorro

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012

Alguns tratamentos são geralmente administrados simultaneamente para alcançar uma melhoria rápida como: oxigenoterapia, β₂ agonistas de curta ação inalados, epinefrina (para anafilaxia), corticosteroides sistêmicos, corticosteroides inalados e outros tratamentos a

base de brometo de ipratrópio, sulfato de magnésio e aminofilina¹.

Há, ainda, que ressaltar a importância de um manejo adequado nos serviços de urgência pois os equívocos durante o tratamento é uma possível justificativa para o número excessivo de recaídas nas primeiras duas semanas após a alta das emergências ou internações².

Dentre esses equívocos estão: a avaliação incorreta da gravidade, a orientação inadequada do tratamento inalatório, o uso de aminofilina como tratamento inicial ou principal em detrimento dos broncodilatadores β 2-agonistas por via inalatória, o retardo para iniciar o uso ou prescrição de doses insuficientes de corticoides orais ou venosos e a demora em iniciar a oxigenoterapia em pacientes graves².

Indicações de transferência para UTI

A avaliação da resposta terapêutica deve ser realizada 30-60 min após o tratamento inicial, com reclassificação da gravidade do paciente, seja criança ou adulto. Cabe chamar a atenção para o quadro clínico das crianças, pois, entre elas, os sinais clínicos não se correlacionam bem com a intensidade da obstrução das vias aéreas².

Os pacientes que permanecerem com critérios clínicos de maior gravidade devem ser encaminhados para a internação hospitalar. Os critérios de internação devem ser menos rígidos para os pacientes com problemas socioeconômicos, em especial aqueles sem condições de tratamento domiciliar adequado ou com dificuldade de acesso a tratamento hospitalar².

As medidas terapêuticas gerais e o suporte farmacológico utilizado são os mesmos que os recomendados para o ambiente do serviço de pronto atendimento².

O tratamento na unidade de internação deve ser considerado

como uma oportunidade para revisar com o paciente os potenciais fatores desencadeantes da exacerbação, os aspectos relacionados ao controle ambiental e os hábitos de vida assim como corrigir e revisar o plano terapêutico e estabelecer um plano de ação baseado em uma correta orientação quanto à piora dos sintomas ou dos testes funcionais².

Além das indicações formais de transferência para UTI, como parada cardiorrespiratória e necessidade de ventilação mecânica, as principais indicações de transferência para UTI² no caso do paciente asmático são:

- Hipercapnia, acidose ou hipoxemia;
- Níveis elevados de lactato sérico;
- Hipotensão arterial ou arritmias cardíacas graves;
- Persistência dos sinais e sintomas de gravidade (sonolência, confusão mental, exaustão, cianose, silêncio respiratório ou PFE < 30% do valor previsto) a despeito do tratamento adequado;
- Necessidade de monitorização acurada em função da gravidade da doença ou do tratamento a ser utilizado (infusões intravenosas com doses elevadas de Beta 2-agonistas, infusões intravenosas de quetamina, uso de misturas gasosas hélio-oxigênio e utilização de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo)

Fonte: Adaptação Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012.

Conduta na Alta Hospitalar e Acompanhamento

A alta hospitalar depende da capacidade de o paciente manter o controle domiciliar e, para isso, é preciso que o mesmo e sua família sejam bem instruídos em relação ao correto manejo do inalador e ao

uso das medicações já mencionadas. Isso deve ser feito por meio de um plano de ação, escrito e explicado pelos profissionais de saúde, que sirva tanto para o tratamento de manutenção da doença, quanto para casos de sua exacerbação^{1,2}.

Os pacientes que podem ser liberados para o domicílio são aqueles que respondem bem ao tratamento e que não apresentam intercorrências, ou seja, possuem SpO₂ > 95% e que alcançam PFE ou VEF1 (Volume Expiratório Final) ≥ 70% do valor previsto². O manejo da asma durante a alta hospitalar¹ está descrito na Tabela 2.

Medicações

Corticosteróides orais (CO)

Prescreva pelo menos um curso de 5-7 dias de CO para adultos (prednisolona ou equivalente 1 mg/kg/dia para um máximo de 50 mg / dia) e 3-5 dias para crianças (1-2 mg/kg/dia até um máximo de 40 mg). Para pacientes considerados em risco de baixa adesão, corticosteroides intramusculares podem ser considerados.

Medicação de alívio

Transfira os pacientes de volta para o uso de medicação necessária, em vez de uso de remédios regulares, com base em sintomas e objetivos de melhoria. Se o brometo de ipratrópio for usado no departamento de emergência ou no hospital, deve ser de forma rápida e descontinuada, pois é pouco provável que ofereça benefícios contínuos.

Corticosteroides inalatórios (CI)

Inicie o CI antes da alta, se não for previamente prescrito. Os pacientes prescritos atualmente pela medicação contendo CI geralmente devem ter seu tratamento intensificado por 2-4 semanas e deve ser lembrado sobre a importância da aderência com o uso diário.

Fatores de risco que contribuíram para a exacerbação

Identifique os fatores que podem ter contribuído para a exacerbação e implemente estratégias para reduzir fatores de risco modificáveis. Uma exacerbação pode ser severa o suficiente para exigir hospitalização e pode ser acompanhada da exposição a irritantes ou alérgenos, tratamento inadequado a longo prazo, problemas de aderência e/ou ausência de plano de ação escrito para manejo da asma, além de fatores inevitáveis, como infecções respiratórias virais.

Habilidades de autogestão e plano de ação escrito para asma

Revise a técnica do inalador.

- Reveja a técnica com o medidor de PEF se for utilizado.
- Forneça um plano de ação de asma escrito ou revise o plano existente do paciente, tanto na alta como em o mais breve possível. Os pacientes dispensados do departamento de emergência com um plano de ação e medidor de PEF têm melhores resultados do que os pacientes dispensados sem esses recursos.
- Avalie a resposta do paciente à exacerbação. Se for inadequado, reveja o plano de ação e forneça orientação escrita para ajudar caso a asma piore novamente.
- Revise o uso do tratamento do controlador antes e durante a exacerbação. Foi aumentado prontamente e por quanto? Se o CO foi adicionado e se não, por que não? Considere fornecer um curto curso de CO para estar disponível para exacerbações subsequentes.

Acompanhamento

Uma consulta de acompanhamento dentro de 2-7 dias de alta deve ser feita com o provedor de cuidados de saúde habitual do paciente, para garantir que o tratamento seja continuado, que os sintomas da asma estejam bem controlados e que a função pulmonar do paciente atinja seu melhor potencial (se conhecido).

Fonte: Adaptação GINA 2016, Box 4-5

O acompanhamento deve ser feito por um médico que irá avaliar a adesão do paciente ao tratamento e os resultados esperados com o uso da medicação. Além disso, o médico deverá avaliar a necessidade da mudança ou não do plano de ação, dependendo da evolução do paciente, e poderá auxiliá-lo em relação a possíveis dúvidas^{1,2}.

O número de visitas depende do nível de controle inicial do paciente, sua resposta ao tratamento e seu nível de compromisso com o autocuidado¹. Os pacientes devem ser avaliados de 1 a 3 meses após o início do tratamento e a cada 3 a 12 meses depois disso. Em caso de exacerbação, o acompanhamento deve ser feito em até uma semana¹.

Vale ressaltar que todos os profissionais médicos de saúde devem ser capazes de avaliar o controle da asma, a adesão ao tratamento e a técnica correta de inalação em qualquer consulta, e não somente em situações de exacerbações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016 .
2. Rubin A.S, Neto A.C, Fernandes A.L.G, Scalia A.P, Pinheiro B.V, Viegas C.A.A, et al. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma*. J Bras Pneumol; 2012,38 (1): 1-46
3. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2014.

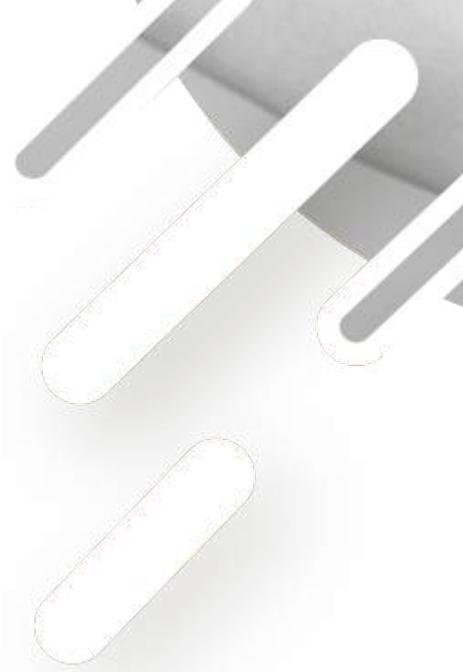
5.

Asma Grave

Lorena Bessa Freire Rolim

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





Asma grave

A asma pode ser avaliada e classificada quanto à sua gravidade, podendo ser dividida em leve, moderada e grave^{1,2,3,4}. No primeiro grupo, estão os pacientes que atingiram o controle com o uso de medicação de alívio – baixas doses de corticoide inalatório ou antagonistas de leucotrieno; no segundo, aqueles que precisaram associar o corticoide inalatório ao broncodilatador de ação prolongada (LABA) e o terceiro, os que necessitam de altas doses de corticoide inalatório e LABA associada ao tratamento adjuvante ou que não atinjam controle mediante o tratamento 3.

O Ministério da Saúde (MS) traz uma classificação de gravidade que inclui outros aspectos além da intensidade do tratamento e apresenta diferentes classes em relação ao GINA/2016. Avalia a presença de sintomas e de despertares noturnos, a necessidade de agonista beta-2 adrenérgico para alívio, limitação das atividades, exacerbações e alterações nos exames de função pulmonar como a espirometria. A

análise desse conjunto resulta na categorização dos pacientes em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. Essa última é caracterizada por sintomas diários ou contínuos, despertares noturnos quase diários, necessidade diária do uso de agonista beta-2 adrenérgico, limitação contínua das atividades, com duas ou mais exacerbações por ano, com VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) ou PFE (pico de fluxo expiratório) menor ou igual a 60% do previsto e sua variação maior que 30% 2.

É importante diferenciar os conceitos de controle e gravidade da asma. O primeiro refere-se à supressão das manifestações clínicas da doença, expresso como o objetivo do tratamento. Ele pode ser avaliado através de três instrumentos adaptados para o português - Asthma Control Questionnaire (ACQ); Asthma Control Test™ (ACT); e Asthma Control Scoring System (ACSS), que consideram parâmetros como presença de sintomas, uso de medicamentos de alívio, diminuição de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo, e dividem a asma em controlada, parcialmente controlada e não controlada^{3,4}.

Já a gravidade está relacionada com a quantidade e quais medicamentos são necessários para atingir o controle, sendo necessário levar em consideração e excluir fatores que podem estar afetando alcançar essa meta, como uso incorreto dos dispositivos inalatórios, falta de adesão ao tratamento sugerido, outras doenças associadas, entre outros^{3,4}.

Essa divisão é feita observando em qual etapa do tratamento o paciente conseguiu atingir o alívio dos sintomas, sendo reavaliada e passível de mudanças ao longo da monitorização. Nesse sentido, a asma é leve quando bem controlada com as etapas 1 e 2 do tratamento; moderada, com a etapa 3; e, grave, com etapas 4 e 5^{3,4}.

A estratégia GINA 2016 sugere um protocolo para diferenciar a asma não controlada da asma grave, que consiste em:⁴

- Observar como o paciente utiliza o inalador, corrigindo os erros e verificando com frequência o seu uso, além explicar de forma clara o tratamento e o impacto da adesão na vida no paciente;
- Confirmar o diagnóstico através da verificação da função pulmonar na vigência dos sintomas, diminuindo a dose caso esteja normal e repetir o exame 2 a 3 semanas depois;
- Investigar a existência de fatores de risco (tabagismo, uso de betabloqueadores, AINES, exposição a alérgenos) e de comorbidades associadas (rinite, obesidade, DRGE, distúrbios psicológicos);
- Considerar passar para o próximo nível do tratamento, levando em consideração os riscos e os benefícios de cada conduta;
- Encaminhar para um especialista e/ou centro especializado se o controle não foi obtido após três a seis meses na etapa 4 do tratamento. Essa medida pode ser feita antes se houver dúvida quanto ao diagnóstico e se os sintomas forem graves.

Apenas cerca de 10% dos asmáticos são classificados como graves, constituindo um grupo de grande relevância, pois apresentam maior repercussão da doença na sua vida diária e geram maior custo para o sistema de saúde, já que procuram até 15 vezes mais serviços de urgência e são 20 vezes mais submetidos a internação hospitalar, quando comparados aos pacientes com asma leve e moderada 1.

Para o tratamento da asma grave, deve-se otimizar a dose da as-

sociação corticoide inalatório e LABA, podendo considerar testes terapêuticos com doses mais altas. Também pode ser analisado o uso de baixas doses de corticosteroide oral para a terapia de manutenção, atentando-se para o manejo dos efeitos colaterais⁴.

Terapias adjuvantes servem igualmente como alternativa no processo terapêutico, com drogas como o tiotrópio – reduz exacerbações em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e histórico dessas ocorrências – e a teofilina ou um antileucotrieno, apesar de não apresentarem muitos benefícios. Nos casos de asma alérgica grave e asma grave eosinofílica acrescenta-se um anti-IgE (omalizumabe) e um anti-IL5 (mepolizumabe), respectivamente. Intervenções não farmacológicas tais como termoplastia brônquica para pacientes previamente selecionados e programas detalhados para a melhor explicitação sobre a adesão ao tratamento também devem ser considerados nesses casos.⁴

REFERÊNCIAS:

1. Gaspar A, Almeida M.M, Nunes C. *Epidemiologia da asma grave. Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. Portugal, 2006; 2(14): 27-41.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Cadernos de atenção básica: Doenças Respiratórias Crônicas*, 2010; 25(1): 1-160.
3. Cruz A.A. et al (Ed.). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma*. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Brasília, 2012; 1: 1-46.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016 .

6.

Asma

na Gestação

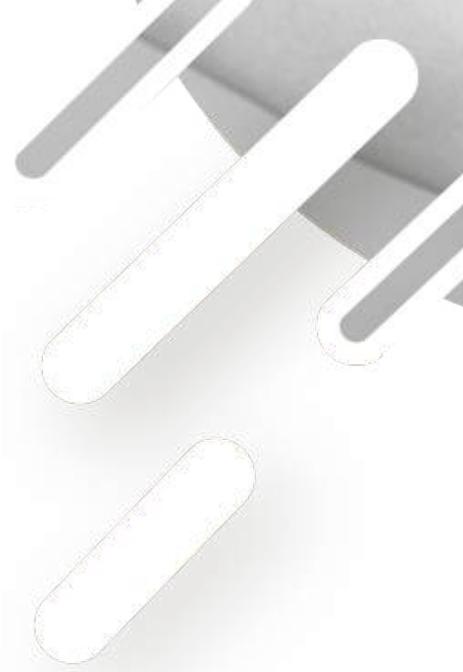
Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Camille de Souza Carvalho

Iago Icaro Murad Moura

Karine Viveiros Cardoso da Trindade





Introdução

A asma acomete 8 a 13% das gestantes, sendo a doença pulmonar mais comum nesse grupo de pacientes^{1,2}. Exacerbações e controle inadequado da asma durante a gravidez podem ser por alterações mecânicas ou hormonais, ou pela interrupção ou redução dos medicamentos para controle da asma devido a preocupações da mãe ou do profissional saúde com a gravidez^{3,4}.

A maioria das pacientes possui diagnóstico prévio de asma, mas a doença pode manifestar-se pela primeira vez durante a gestação. Nestes casos, o diagnóstico se faz da mesma maneira que na paciente não grávida, com exceção do teste de broncoprovocação, pois não há estudos que comprovem sua segurança durante a gestação⁶. Para aquelas pacientes que apresentam início dos sintomas durante a gravidez, os principais diagnósticos diferenciais são a dispneia por hiperventilação, tosse secundária a refluxo ou rinite, embolia pulmonar,

embolia amniótica e cardiomiopatia da gestação⁷.

O controle da asma constantemente muda durante a gravidez, aproximadamente um terço das mulheres asmáticas pioram (geralmente no segundo trimestre), outro terço mantém a asma inalterada e o último terço melhoram¹. Os sintomas geralmente melhoram durante as últimas quatro semanas da gravidez e o parto não costuma se associar com piora da asma³.

Apesar de existir uma preocupação geral com o uso de qualquer medicamento durante a gravidez, as vantagens de tratar ativamente a asma na gestação, superam os riscos potenciais dos medicamentos habituais de controle e alívio. Concluindo, o uso de medicamentos para obter um bom controle dos sintomas e evitar exacerbações é verdadeiro, mesmo quando a segurança na gravidez não foi comprovada de forma inequívoca⁵.

Complicações para o binômio mãe-feto

Uma considerável proporção de pacientes asmáticas em idade reprodutiva não tem o controle da doença, e apenas 50% das que fazem uso de medicação preventiva para asma continuam a fazê-lo durante a gravidez. É importante ressaltar, que essas mulheres sejam orientadas e tratadas antes de engravidar, deve-se enfatizar a continuação do uso dos medicamentos durante a gravidez⁸ e o acompanhamento mensal, com cuidadosas avaliações do crescimento fetal e de sinais de pré-eclâmpsia através de consultas obstétricas regulares e consultas pneumológicas frequentes⁹.

Os efeitos ocasionados pela asma não controlada para o binômio mãe-feto, são a prematuridade, baixo peso ao nascer, necessidade

de partos cesarianos, malformações fetais, pré-eclâmpsia e aumento da mortalidade perinatal. O mal controle da asma comparado ao uso de quaisquer drogas necessárias para o controle da doença estão associados a piores desfechos tanto para o feto quanto para a mãe. Um estudo comprovou que o tratamento da asma reduz esses riscos, gestantes com a asma controlada, possui os mesmos riscos gestacionais que aquelas não asmáticas^{9,10}.

Há relatos de baixo risco de malformações congênitas com o uso de altas doses de corticóides inalatórios, mas não com doses baixas ou médias. Entretanto, não é possível separar esse risco daquele associado aos efeitos da doença mal controlada, com episódios mais frequentes de exacerbações^{7,11}. Vale reforçar que se a asma estiver bem controlada durante a gravidez, há pouco ou nenhum aumento do risco de complicações maternas e fetais^{12,13}.

Manejo

A asma controlada permite a gestante e ao feto uma boa qualidade de vida por diminuir os riscos das exacerbações e dos episódios de hipóxia, garantindo as trocas gasosas adequada para a mãe e para o filho, mantendo a saturação de oxigênio acima de 95%. Entretanto, o controle da doença requer condutas apropriadas tanto do médico quanto da gestante¹⁴.

A paciente precisa realizar o pré-natal, pois serão dadas a ela todas as instruções para o controle da doença, como a importância de continuar com o tratamento indicado, identificar as exacerbações, que são comuns no segundo trimestre, e controlá-las. O obstetra é o responsável pela monitorização da função pulmonar materna,

classificação da gravidade da doença e suas complicações. Caso a doença esteja descontrolada, deve-se monitorar rigorosamente com medidas de prova de função pulmonar (VEF1 e PFE) e avaliação do feto¹⁴ e queixas subjetivas da gestante, o que inclui consultas semanais ou quinzenais, após o seu controle estas visitas passam a ser mensais¹³. Juntamente ao controle da asma, as doenças adquiridas nessa fase, principalmente as infecções respiratórias requerem atenção, devendo ser monitoradas e tratadas adequadamente¹².

Tratamento

Dentre as possíveis causas para um prognóstico ruim, a principal causa é a falta de aderência ao tratamento¹². A intervenção terapêutica é a soma de estratégias práticas da equipe de saúde para a adesão do tratamento das gestantes¹⁴ e a utilização dos fármacos. O manejo medicamentoso apropriado obedecendo ao uso adequado de acordo com a gravidade da doença supera de modo significativo os riscos potenciais dos medicamentos habituais do controle asmático, pois não há associação com anomalias fetais, além disso, inibe as exacerbações causadas pela asma, evitando a hipóxia fetal¹².

A budesonida e a beclometasona são os corticoides inalatórios indicados, porém a budesonida apresenta uma gama maior de dados referentes à sua segurança e eficácia. Em relação ao período de lactação, não há contraindicação para o uso de medicação inalatória, pois apenas quantidades insignificantes penetram o leite materno¹⁴.

Segue a tabela abaixo com os fármacos usados no tratamento para asma durante a gestação com as categorias propostas pelo Food and Drug Administration em relação ao risco de teratogênese.

Categoria	Interpretação	Drogas
A	Estudos controlados mostram risco ausente	
B	Nenhuma evidência de risco em humanos, mas trabalhos mostrando risco em animais de experimentação	Terbutalina, brometo de ipratrópio, budesonida e montelucaste
C	Risco não pode ser excluído. O benefício materno deve ser pesado com o possível risco para o feto	Epinefrina, salbutamol, salmeterol, formoterol, teofilina, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, dipropionato de fluticasona e mometasona
D	Evidência de risco para o feto	
X	Contraindicado na gravidez	
	Sem classificação	Prednisona

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012.

A droga de escolha para a indução do parto é a ocitocina, devido ao fato de medicamentos habitualmente usado como a prostaglandina F₂-alfa e ergonovina estimularem o broncoespasmo¹⁴. Nos casos em que ocorre a broncoconstricção, induzidas pela hiperventilação materna, a conduta é a administração de beta-agonista de curta duração (SABA)¹. Contudo, deve-se observar a glicemia do recém-nascido nas primeiras 24 horas, pois caso haja administração de altas doses de SABA pode desencadear a hipoglicemia.¹²

Prognóstico

Nos casos da asma devidamente controlada durante o período gestacional, o risco de complicações é o mesmo na população geral¹³, composta por exacerbação, perda da função pulmonar e efeitos colaterais do tratamento³. Porém, em casos de tratamentos inadequados, aumenta os riscos de complicações como aumento da mortalidade perinatal, do parto prematuro, baixo peso ao nascer e em relação a mãe há o risco de pré-eclâmpsia¹².

Considerações Finais

A asma acomete de 0,4 a 4% das gestantes, sendo a doença respiratória crônica mais comum durante a gestação. A terapia de resgate utilizada em crises de asma durante a gravidez não difere do manejo

da crise em pacientes não gestantes. O tratamento inadequado acarreta problemas tanto para a gestante quanto para o feto. Contudo, por meio de acompanhamentos por profissionais de saúde, orientando rigorosamente a gestante ao uso de medicamentos administrados da forma correta diminuirá a morte materna, parto prematuro e baixo peso ao nascer, permitindo uma boa qualidade de vida para ambos¹³.

REFERÊNCIAS:

1. Gluck J.C, Gluck P.A. *The effect of pregnancy on the course of asthma.* Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26: 63-80.
2. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012; 38 Supl 1: S1-S46.
3. Murphy V.E, Powell H, Wark P.A, Gibson P.G. *A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma.* Chest 2013;144: 420-7.
4. Murphy V.E, Gibson P.G. *Asthma in pregnancy.* Clin Chest Med 2011;32:93-110, ix.
5. Schatz M, Dombrowski M. *Asthma in pregnancy.* N Engl J Med 2009; 360, 1862-9.
6. Vatti R.R, Teuber S.S. *Asthma and pregnancy.* Clinic Rev Allerg Immunol 2012; 43: 45-56.
7. Kwon H.L, Triche E.W, Belanger K, Bracken M.B. *The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms.* Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(1): 29-62.
8. Murphy V.E, Namazy J.A, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. *A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma.* BJOG. 2011;118(11): 1314-23.

9. Blais L, Forget A. *Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women*. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(6):1379-84, 1384.e1.
10. Lim A, Stewart K, König K, George J. *Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy*. Ann Pharmacother. 2011; 45(7-8): 931-45.
11. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016.
12. Brasil.Ministério da Saúde.*Cadernos de atenção básica: Doenças Respiratórias Crônicas*, 2010; 25(1): 1-160.
13. Aguiar M.M, Rizzo J.A, Lima M.E.P.L.S, Junior E.F.M, Sarinho E.S.C. *Asma na gravidez:atualização no manejo*. Braz J Allergy Immunol. 2013;1(3):138-142.
14. Vale S.A, Tanni L.S, Coelho S.E, Godoy I. *Asma na mulher*. Rev Bras Med; 2013; 70(11): 1-30.

III. Manual Rinites



Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Caros alunos e colegas,

Com grande satisfação congratulo a profa. Alessandra Oliveira e todos os docentes e discentes envolvidos na elaboração desse manual. Sempre é um desafio elaborar um manuscrito desde a sua concepção até a editoração final. Com certeza é um tema extremamente útil que irá beneficiar os profissionais de saúde e principalmente a comunidade que irá se beneficiar dos procedimentos descritos.

*Prof. Dr Osvaldo Sampaio Netto Coordenador do Curso de Medicina da
Universidade Católica de Brasília - UCB*

Prezados alunos e colegas,

Rinite é uma inflamação da mucosa nasal cujos principais sintomas são obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido nasal e hiposmia. Sua classificação se subdivide em rinites infecciosas, alérgica, não alérgica não infecciosa e rinite mista. É causa de grande impacto econômico e social, sendo a rinite alérgica a de maior prevalência, acometendo cerca de 20% da população mundial.

Este manual foi produzido com muito carinho e estudo pelos alunos integrantes da Liga de Alergia e Imunopatologia (LAI) da Universi-

dade Católica de Brasília, orientados pela Prof.a Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira.

Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia - LAI da Universidade Católica de Brasília - UCB

Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da Universidade Católica de Brasília - LAI

Orientadora Docente: Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Coordenador Executivo: Priscila Rejane de Moraes Magalhães

Coordenador Geral: Yasmin Loaiy Mohed Karajah

Coordenador de Ensino: Mariana Rodrigues de Oliveira

Coordenador de Pesquisa: Natália Francis Gonçalves Farinha

Coordenador de Extensão: Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Membros:

Caio Vinicius de Castro Lima Martins

Camila Côrtes Ribeiro

Giovana Tavares de Sousa

Iago Icaro Murad Moura

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Marcos Vinícius Pereira Freire

Mariana Rodrigues de Oliveira

Natália Francis Gonçalves Farinha

Pedro Henrique Nunes de Araujo

Priscila Rejane de Moraes Magalhães

Tiago de Araujo Nunes

Yasmin Loaiy Mohed Karajah

Colaboradores

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Gastroenterologista Pediatra – Hospital Regional de Ceilândia - HRC.
Profa. de Pediatria da Universidade Católica de Brasília – UCB. Dou-
tora em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília
– UNB. Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imuno-
patologia da UCB.

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Estudante do 5º semestre do Curso de Medicina da UCB

Camila Côrtes Ribeiro

Estudante do 3º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Giovana Tavares de Sousa

Estudante do 3º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Iago Icaro Murad Moura

Estudante do 8º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Estudante do 7º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Extensão da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Estudante do 8º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Marcos Vinícius Pereira Freire

Estudante do 8º semestre do Curso de Medicina da UCB.

Mariana Rodrigues de Oliveira

Estudante do 4º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Ensino da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Natália Francis Gonçalves Farinha

Estudante do 6º semestre do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Pedro Henrique Nunes de Araujo

Estudante do 8° semestre do curso de medicina da UCB.

Tiago de Araujo Nunes

Estudante do 3° semestre do Curso de Medicina da UCB.

Campus I: QS 07 Lote 01 EPCT - Águas Claras - Brasília DF - CEP: 71966-700
- Telefone: (61) 3356-9000 Campus II: SGAN 916 Módulo B Avenida W5 - Asa
Norte - Brasília DF - CEP: 70790-160 - Telefone: (61) 3448-7134 Campus III:
SHIGS 702 Conjunto 02 Bloco A - Asa Sul - Brasília DF - CEP: 70330-710 - Te-
lefone: (61) 3226-8210 www.ucb.br

Conteúdo

Editorial	183
1 Rinossinusite Aguda e Algumas Complicações Orbitárias	185
2. Rinossinusite Crônica e Fibrose Cística	192
3. Multimorbidades da Rinite Alérgica.....	207
4. Rinite Alérgica e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).....	228
5. Cirurgia Endoscópica Tradicional e Sinusoplastia Com Balão no Tratamento da Rinossinusite Crônica	237
6. Rinossinusite Crônica e Refluxo Gastroesofágico.....	258

Editorial

Fatores Meteorológicos e Ambientais Relacionados a Rinite Alérgica

Iago Icaro Murad Moura

Marcos Vinícius Pereira Freire

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Sabe-se que houve um aumento significativo na prevalência de doenças alérgicas das vias aéreas, como a rinite, em todo o mundo. Além da poluição do ar por emissão de gases tóxicos derivados das indústrias e do aumento dramático no número de veículos automotores, também temos a mudança climática como um dos principais vilões das doenças alérgicas respiratórias¹.

Em todo o planeta, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, os ambientes estão passando por mudanças profundas. Muitas dessas mudanças trazem efeitos negativos para a saúde, em especial para a saúde respiratória, aumentando a gravidade e frequência das doenças respiratórias em especial a rinite alérgica na população em geral².

No caso dessa enfermidade, os principais fatores ambientais e

metereológicos abordados na literatura são: A temperatura; a humidade; os ácaros, o pólen; as partículas suspensas no ar; e o contato com fumaça. A presença das partículas suspensas, ácaros, pólen e o contato com fumaça, tende a favorecer o aparecimento e o agravamento dos sintomas. Enquanto a temperatura e a humidade, quando elevadas atuam como um fator protetor. O que confere com a prática, observando uma certa sazonalidade dessa doença com a variação desses fatores³.

Torna-se importante atentar aos fatores metereológicos e ambientais da região. Alguns tratamentos preventivos nos períodos mais incidentes poderão reduzir o aparecimento e o agravamento dos sintomas da rinite alérgica e assim promover maior qualidade de vida para esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Damato G. et al. *Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization*. World Allergy Organization Journal. 2015; (8): 1-52.
2. Shan H.E. et al. *Impacts of meteorological and environmental factors on allergic rhinitis in children*. International Journal of Biometeorology. 2016; (61) 5: 797-806.
3. Icolussi F.H et al. *Poluição do ar e doenças respiratórias alérgicas em escolares*. Revista de Saúde Pública. 2014; 48 (2): 326-30.

1.

Rinossinusite

Aguda e Algumas

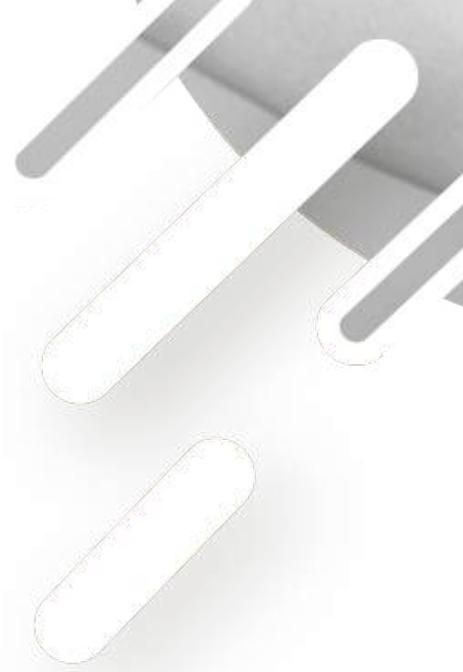
Complicações

Orbitárias

Mariana Rodrigues de Oliveira

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





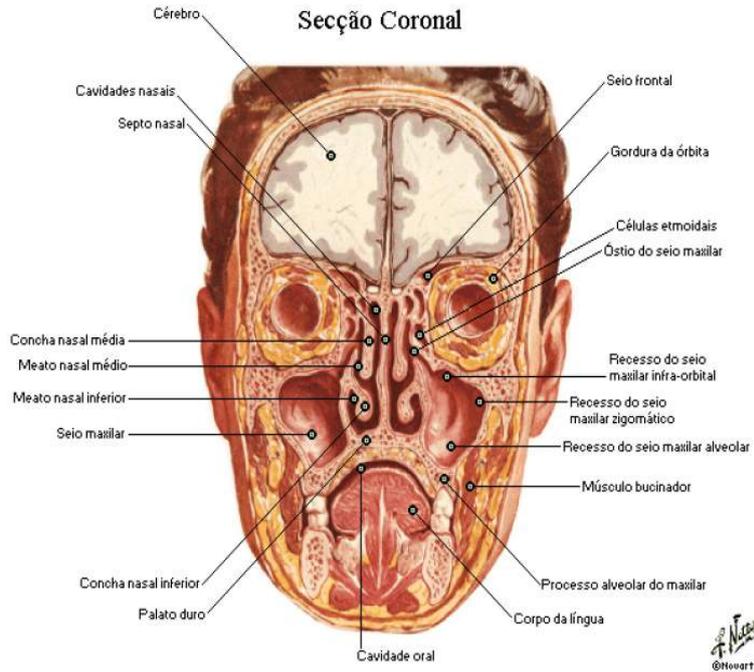
INTRODUÇÃO

A rinossinusite, patologia caracterizada como inflamação da mucosa nasossinusal pode ser classificada em aguda ou crônica. Estudos demonstram que ao acometer crianças, frequentemente decorre de um processo agudo, enquanto nos adultos, geralmente provém de um processo crônico.^{2,4}

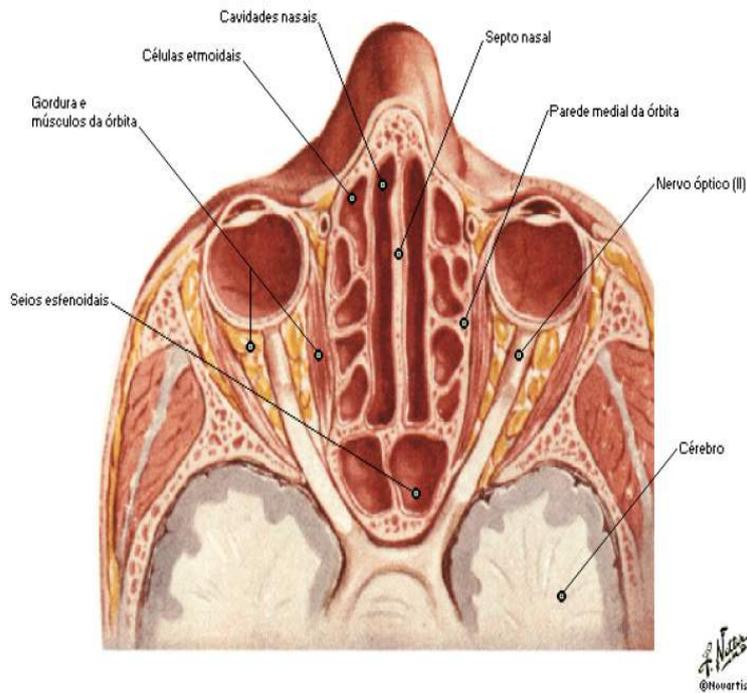
RINUSSINUSITE AGUDA E SUAS COMPLICAÇÕES

As complicações da rinossinusite aguda podem ser classificadas em orbitais, intracranianas e ósseas.⁷ As orbitais são as mais frequentes e acometem predominantemente as crianças, o que pode ser explicado pelas relações anatômicas dos seios paranasais com outras estruturas: delgada lâmina óssea; presença de veias não valvuladas, o que permite livre fluxo sanguíneo; presença de forames neurovasculares mais largos e com suturas abertas, o que auxilia na disseminação da infecção.^{4,6,7} Segue abaixo exemplificação da relação dos seios paranasais com a órbita:

Seios Paranasais Secção Coronal



Seios Paranasais Secção Horizontal



Fonte: Netter FH, et al. Atlas de anatomia humana. 6ªED. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

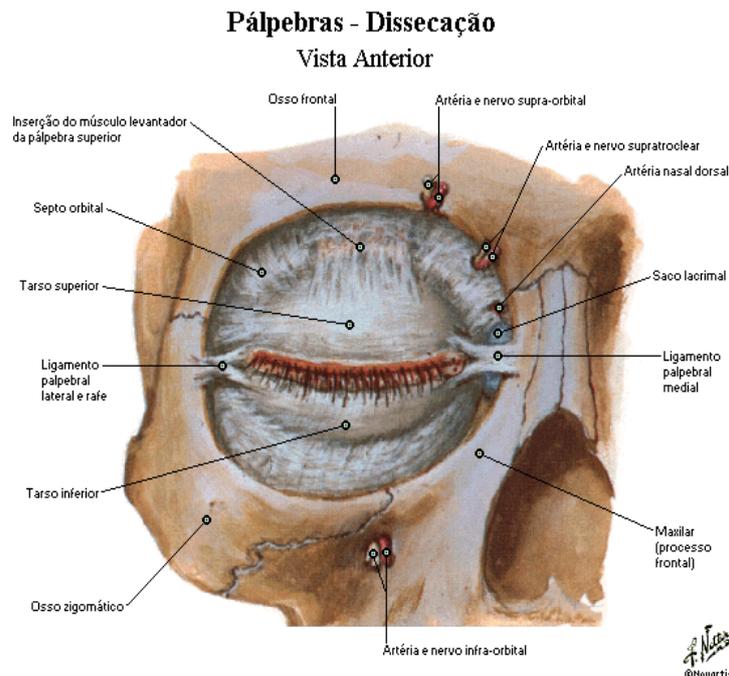
COMPLICAÇÕES ORBITAIS

Sabe-se que a maior parte das infecções que acometem a órbita é proveniente das células do seio etmoidal, e, em menor número, dos seios frontal e maxilar.^{4,5,7}

Dentre os estudos analisados, há divergências na classificação das complicações e em qual seguir, variando de autor a autor.^{2,4,6,7} Al Madani et al¹ referem-se a três classificações e estas serão utilizadas nesse capítulo:

- Celulite pré septal: ocorre uma inflamação da pálpebra, porém não há acometimento do interior da órbita, ou seja, o septo orbital não é atravessado.¹
- Celulite orbitária: a infecção se expande posteriormente ao septo orbital.¹
- Abscesso: bolsa purulenta.⁷

Para facilitar a visualização, segue imagem que exemplifica o septo orbitário:



Fonte: NETTER FH, et al. Atlas de anatomia humana. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES ORBITAIS

O tratamento das complicações orbitais depende da diferenciação entre celulite pré septal, celulite orbitária e abscesso,¹ o que torna necessário um diagnóstico preciso. Tratando-se de celulite pré septal, o tratamento é ambulatorial por meio do uso de antibióticos orais e tópicos.¹ Além disso, o diagnóstico da celulite pré septal, na maioria das vezes não necessita de exames de imagem, sendo suficiente uma análise clínica.⁷ Já na celulite orbitária, o cuidado é um pouco maior, havendo a necessidade de hospitalização e do uso de antibióticos endovenosos. O abscesso, por sua vez, pode exigir que seja drenado por meio cirúrgico, principalmente quando há comprometimento visual e quando não há resposta aos antibióticos, a fim de que a órbita seja descomprimida e que os seios da face infectados sejam abertos.^{1,7} Ademais, as infecções que requerem um cuidado maior, como as duas últimas mencionadas, necessitam de tomografia computadorizada para fins de diagnóstico.⁷

É importante ressaltar que com o advento da antibioticoterapia, houve uma redução da evolução das complicações orbitais, uma vez que na era pré-biótica, o índice de morbimortalidade associado às complicações era elevado e, atualmente, tem reduzido. O prognóstico, na maior parte dos casos, é favorável e sem sequelas. No entanto, faz-se necessário uma rápida intervenção e diagnóstico das complicações a fim de que ocorra um tratamento efetivo e que evite danos maiores ao paciente, como: alterações visuais, comprometimento ósseo e comprometimento neurológico.^{2,3,4}

EPIDEMIOLOGIA

Dentre os vários estudos analisados, observou-se que a complicação orbitária mais comum é a celulite pré septal.^{1,6,9} É importante relatar

que embora as complicações orbitárias por rinossinusite aguda sejam mais comuns em crianças e jovens em detrimento dos adultos^{1, 2, 3, 4}, celulite orbitária e abscesso, ou seja, complicações mais graves são mais relatadas com maior frequência nos adultos¹. Em relação aos seios paranasais envolvidos, o seio etmoidal tem um maior número quando comparado ao frontal e ao maxilar.^{1, 6, 9} Com base nos estudos, o sexo masculino também é o mais afetado pelas complicações.^{4, 9} Desse modo, fica evidente que a incidência das complicações, assim como o tipo, varia de acordo com a idade e com o sexo.

CONCLUSÃO

A rinossinusite aguda é uma patologia que pode causar complicações, sendo mais comum as orbitárias. Além disso, crianças e jovens são os mais acometidos pelas complicações, as quais podem, se não tratadas e diagnosticadas corretamente, causar danos irreversíveis aos pacientes. Assim, o diagnóstico precoce e adequado é essencial para um bom prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Madani M.V; Khatatbeh A.E; Rawashdeh R.Z; Al-Khtoum N.F; Shawagfeh N.R. *The prevalence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis*. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2013, 79(6):7 16-9.
2. Cruz A.A.V et al. *Complicações orbitárias da rinossinusite aguda: uma nova classificação*. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007, 73(5): 684-8.
3. Souza L.A, Verde R.C.L, Lessa B.F, Lima C.M.F, Lessa M.M, Lessa H.A. *Orbital and Intracranial Complication Resulting from Acute Rhinosinusitis: Case Report*. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2011, 15(2): 241-4.

4. Marconato F, Mangussi-Gomes J, Balsalobre L. *Complicações das rinossinusites*. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2016; 15(4): 349-355.
5. Constantin F et al. *Celulite orbital e abscesso cerebral - complicações raras da rinossinusite maxilo-esfeno-etmoidal*. Rom J Ophthalmol. 2017, 61(2):133-6.
6. Voegels R.L; Lorenzetti F.T.M; D. Antonio P.A; Ikino M.Y; Butugan O. *Complicações orbitárias em pacientes com sinusite aguda*. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2002, 68(2): 224-8.
7. Anselmo-Lima W.T.; Sakano E. *Rinossinusites: indicadores e experiências*. Braz. J. Otorrinolaringol. 2015,81: S1-49.
8. Netter F.H. *Atlas de anatomia humana*. 6Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2015. p49-50.
9. Costa N et al. *Complicações orbitárias de rinossinusite aguda: estudo retrospectivo*. Acta Otorrinolaringol. Gallega 2015;8(1): 79-85.

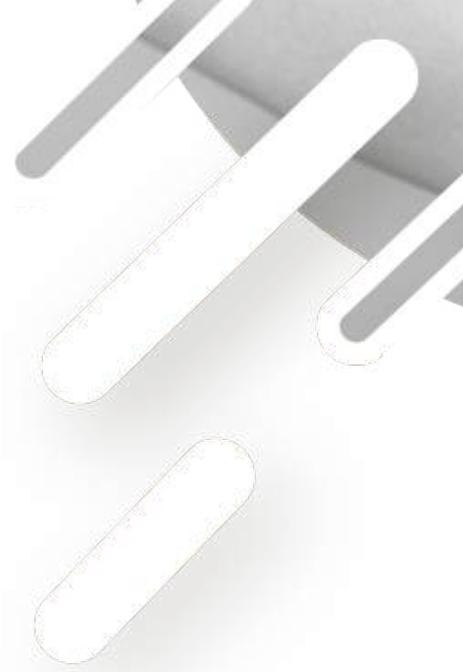
2.

Rinossinusite Crônica e Fibrose Cística

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma desordem autossômica recessiva, localizada no cromossomo 7 que afeta as funções exócrinas do corpo como as vias aéreas. Afeta 1 em cada 2000 nascimentos entre os caucasianos, sendo uma das desordens recessivas mais letais, tendo em vista que hoje a média de vida dessas pessoas está em 40 anos, sendo bastante comum a presença concomitante da rinosinusite crônica (RSC) associada ainda a pólipos nasais^{1,2,3}.

A fisiopatologia da FC envolve uma disfunção do regulador de condutância transmembrana CF (CFTR), um canal de passagem iônico (cloreto e bicarbonato) presente nos epitélios glandulares exócrinos. Assim, dificuldades de secreção de substâncias protetoras é comum nesses pacientes, principalmente nas vias aéreas, sendo as infecções por bactérias oportunistas comumente fatais e frequentemente associadas com a rinosinusite crônica^{1,4}.

O clearance mucociliar está diminuído pelo fato de que na FC o

muco se encontra mais viscoso e associado ao transporte deficiente de cloreto pela membrana celular diminuem a motilidade ciliar e propiciam a estase do muco, principalmente nos seios paranasais. Devido a esses fatores, esses pacientes encontram-se predispostos à colonização bacteriana mais facilmente e formação de biofilmes com possível inflamação crônica da mucosa nasossinusal e recorrência de infecções^{1,5}.

O espectro de fenótipos da FC é variável, sendo a forma clássica relacionada com desordens tanto no trato respiratório baixo quanto alto, podendo estar associado ou não a insuficiência pancreática, disfunção dos ductos hepatobiliares, alterações na motilidade gástrica, infertilidade masculina, além de uma elevada concentração de cloreto no suor. Variações genéticas específicas podem estar relacionados com piora do quadro, como menor densidade mineral óssea e colonização prematura por *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*^{1,4,6}.

O diagnóstico de FC pode ser auxiliado através das manifestações clínicas, histórico familiar e triagem neonatal nível III realizada em vários países incluindo o Brasil. O teste do suor, a pesquisa das mutações, a medida da diferença de potencial nasal e a avaliação da função da proteína CFTR em mucosa retal são os recursos técnicos atuais para o diagnóstico da doença. O diagnóstico pode ser confirmado quando o indivíduo apresenta uma desordem tanto no sistema respiratório quanto digestivo, além de o teste de suor acima de 60mmol/L¹.

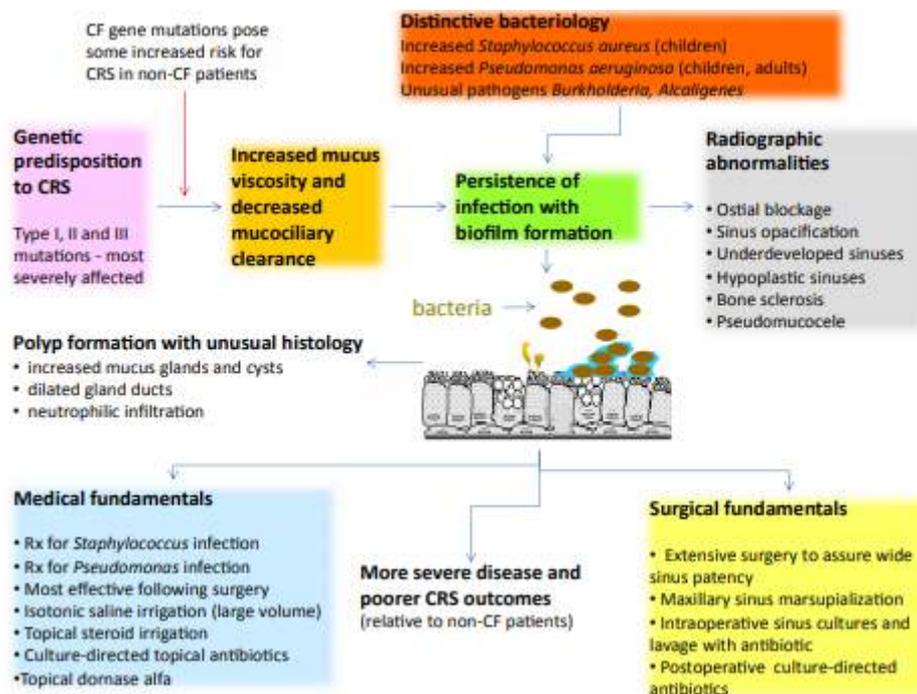
RINOSSINUSITE CRÔNICA E FIBROSE CÍSTICA

Nesses pacientes os neutrófilos são as principais células marcadoras da atividade inflamatória, diferentemente dos pacientes que não apresentam FC em que predominam o infiltrado eosinofílico. O processo

mediado pelos neutrófilos e citocinas como o IL-8, pode explicar o motivo pelo qual pode se explicar a frequência recorrente de sinusite nesses pacientes⁷.

O espectro clínico e de diagnóstico de pacientes com RSC e possível diagnóstico de FC pode ser feito quando se observa nesses pacientes com RSC a presença concomitante de pólipos nasais, presentes na maioria dos pacientes portadores de FC, colonização por *P. aeruginosa* nos seios nasais ou pulmões, infecção pulmonar crônica, bronquiectasia, insuficiência pancreática⁸.

A RSC é uma das principais causas de morbidade entre os pacientes com FC, tendo em vista que é um forte fator de risco para outras doenças. Além disso, indicadores de qualidade de vida mostram que RSC diminui a função pulmonar a longo prazo. Outras doenças, como asma e rinite alérgica, estão associadas à RSC envolvem o aspecto inflamatório dessa doença^{1,5}.



Fonte: Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In practice.* 2016.

FISIOPATOLOGIA DA RINOSSINUSITE CRÔNICA

A fisiopatologia da RSC envolve um prejuízo da limpeza mucociliar das vias aéreas devido às alterações no canal CFTR, que está presente na membrana apical das células, dificultando assim a mobilização e limpeza das vias aéreas pelo transporte mucociliar. Essas alterações provocam um déficit nessa barreira inata do corpo contra patógenos e favorece infecções, além de provocar um aumento da viscosidade do muco e propiciar obstrução dos óstios sinusais¹.

Os pacientes portadores da FC clássica apresentam uma maior incidência de rinosinusite crônica (RSC) em decorrência da obstrução dos óstios sinusais, secreção mais viscosa propiciando a formação de um edema local e hipóxia nesses pacientes. Devido a inflamação recorrente dessas vias aéreas e constante remodelamento, esses pacientes estão mais susceptíveis a formação de pólipos nasais, que em pacientes com FC são mediados pela resposta Th1 e neutrófilos predominantemente^{7,8}.

Concomitantemente a RSC há também a presença de pólipos nasais, sendo relacionados com a resposta Th1, mediada por neutrófilos e seus mediadores inflamatórios IL-8 e mieloperoxidase, diferentemente dos indivíduos atópicos que apresentam predominantemente a resposta Th2. Outros fatores da resposta inata, como surfactante pulmonar também estão aumentados, assim como ciclooxigenase 2 (COX-2), sendo que colonização e infecções ativas bacterianas estimulam um aumento da resposta inflamatória e da produção de peptídeos antimicrobianos¹.

A infecção crônica, comum após a colonização das vias aéreas principalmente pela *Pseudomonas aeruginosa*, resulta em hiperplasia de células caliciformes, metaplasia escamosa e perda ciliar. Paralela-

mente a isso, pode ocorrer também uma hipoplasia dos seios paranasais e obstrução dos óstios sinusais em decorrência da FC, relacionado intimamente com as alterações genéticas da doença^{1,4}.

MICROBIOTA DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

A identificação precoce da colonização pela *Pseudomonas* é importante para inibir a infecção crônica que esses indivíduos estão susceptíveis. Além dessa bactéria, mais comum em indivíduos adultos, os pacientes também ficam mais expostos a outros patógenos, como *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*, sendo esses dois mais comuns entre crianças, principalmente devido ao déficit mucociliar e a mucosa nasal funcionar como reservatório bacteriano^{4,9}.

A teoria das vias aéreas unificadas consiste no fato de que tanto o trato respiratório baixo quanto o alto possuem características similares, como o epitélio colunar pseudoestratificado ciliar e que sendo assim estariam expostos às mesmas respostas inflamatórias e infecciosas, sendo essa via responsável pela propagação bidirecional de patógenos¹⁰.

Essa teoria explica o fato de que previamente a uma exacerbação pulmonar, há relacionada uma sinusite prévia, sendo muitas vezes encontrado o mesmo patógeno das vias aéreas superiores nos pulmões. Esse fato tem ganhado relevância tendo em vista que a cultura do aspirado brônquico coincide com a cultura da cavidade nasal, portanto a ideia de que os seios nasais agem como reservatório bacteriano que em pacientes com FC tendem a se disseminar por toda a via aérea¹⁰.

Os pacientes com FC são caracterizados pela alta presença de linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e citocinas inflamatórias (IFN-gama e IL-8), diferentemente dos pacientes sem FC que apresentavam maiores infiltrados eosinofílicos e maior expressão de IL-4, IL-5 e IL-10⁹.

CRITÉRIOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO PARA RINOSSINUSITE CRÔNICA

A Rinossinusite crônica (RSC) é definida como uma doença inflamatória e infecciosa dos seios paranasais, que apresenta os seguintes sintomas: rinorréia, cefaleia, anosmia e dificuldade de dormir, congestão nasal, dor facial, e obstrução nasal, principalmente quando associada aos pólipos nasais, sendo a persistência dos sintomas maior que 12 semanas. Os sinais objetivos da doença incluem: pólipos nasais, secreção mucopurulenta e alterações na mucosa, observada pela rinoscopia⁷.

Os pólipos são frequentemente vistos na rinoscopia e em exames radiológicos, sendo múltiplos e bilaterais na maioria das vezes. Esses pólipos podem crescer e ainda levar a deformações nasais e ao hipertelorismo. No geral, esses pacientes não apresentam queixas da RSC, sendo uma possível explicação o possível fato de que esses pacientes tiveram uma adaptação crônica a esses sintomas^{1,4,7,11}.

Na endoscopia nasal comumente se apresentam pólipos nasais bilaterais além de permitir a cultura dos seios nasais para melhor guiar a terapêutica médica. Além da presença dos pólipos, há edema da mucosa e conseqüente abaulamento, porém uma inflamação difusa da mucosa nasal não é vista. Portanto, os exames complementares apresentam-se como melhor forma de confirmar o diagnóstico do paciente, porém não substitui os sinais clínicos^{7,12}.

Na TC, exame padrão-ouro para avaliar os seios paranasais, pode-se confirmar pela presença de hipoplasia paranasal, principalmente dos seios frontal e esfenoidal, opacificação dos seios nasais, além da desmineralização do processo uncinado e presença de pólipos nasais. É válido ressaltar que a TC não serve para indicar tratamento médico ou cirúrgico, visto que os achados radiográficos não se corre-

lacionam diretamente com a sintomatologia, mas faz-se importante para avaliação anatômica prévia a cirurgia^{4,7,9,10}.

Pelo fato dos pacientes portadores de RSC e FC não apresentarem queixas dos sintomas da doença, o diagnóstico pode ser feito pelos exames de imagem como CT e a endoscopia nasal, que resalta um muco viscoso com presença de pólipos bilaterais. Algumas mutações específicas da FC podem causar alterações maiores, como maior opacificação dos seios nasais assim como uma hipoplasia dos mesmos¹¹.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Na avaliação do impacto da qualidade de vida nos pacientes com RSC, é comum o uso de questionários, que também servem para avaliar a eficácia terapêutica. Um questionário possível a ser usado é o Rhino-QOL Survey Instrument (Quadro 01), sendo o mesmo questionário usado para avaliar a qualidade de vida após a cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) e que se mostrou eficaz na diminuição dos sintomas em pacientes com pólipos nasais^{1,2}.

Há outros questionários, como o SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test) que foca tanto em aspectos do estado de saúde, que envolvem limitações físicas, emocionais e sociais, quanto na descrição da qualidade de vida sendo esse aspecto mais subjetivo. A validação de mais de um questionário faz-se importante, pois a identificação de sintomas e sua intensidade focam mais objetivamente na eficácia do tratamento e define seus objetivos¹³.

A importância de avaliar o acometimento nasossinusal remete ao fato de que esse local serve como reservatório bacteriano e é uma

possível fonte de disseminação bacteriana, principalmente para o pulmão, sendo a obstrução do seio paranasal intimamente relacionada com esse fenômeno⁴.

Quadro 01. Questionário RhinoQOL

SINTOMAS	Nunca	Pouco Tempo	Algum Tempo	Muito tempo	Sempre
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu dor de cabeça, dor na face ou pressão na face?					
Usando uma escala de 0-10, em que 0 significa nada incomodado e 10 muito incomodado, qual valor se atribuiria aos sintomas acima?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu ter o nariz tapado ou congestionado?					
Usando uma escala de 0-10, em que 0 significa nada incomodado e 10 muito incomodado, qual valor se atribuiria ao sintoma acima?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu escorrência por detrás do nariz?					
Usando uma escala de 0-10, em que 0 significa nada incomodado e 10 muito incomodado, qual valor se atribuiria ao sintoma acima?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo teve saída de secreções nasais espessas?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu o nariz pingar?					
Para responder às próximas perguntas, por favor considere todos os sintomas nasais que tem sentido recentemente.					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo se sentiu cansado(a) por causa dos seus sintomas nasais?					

Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu dificuldade em dormir por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu mais dificuldade em se concentrar por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo sentiu mais dificuldade em fazer as coisas que normalmente faz por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo se sentiu embaraçado(a) por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo se sentiu frustrado(a) por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo se sentiu irritável por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo se sentiu triste ou deprimido(a) por causa dos seus sintomas nasais?					
Nos últimos 7 dias, durante quanto tempo pensou acerca dos seus sintomas nasais?					

Fonte: The Portuguese version of the RhinoQOL Questionnaire: validation and clinical application. Brazilian Journal of otorhinolaryngology. 2015. (adaptado).

TRATAMENTO CLÍNICO

Devido ao fato de que os seios paranasais se apresentam como reservatórios para bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa*, as exacerbações da sinusite, asma e infecções pulmonares são mais comuns de ocorrer nos pacientes com FC. À custa desses fatores, visando à diminuição da ocorrência dessas exacerbações, o tratamento da CRS e das vias aéreas superiores estão intimamente relacionados com a diminuição dessas recorrências e uma melhora possível da função pulmonar^{6,7}.

O objetivo do tratamento é melhorar a qualidade de vida e diminuir a intensidade e frequência dos sintomas. O manejo da RSC em pacientes com FC envolve principalmente um tratamento conservador, que seria feito com o uso de irrigadores nasais salinos, antibióticos tópicos, corticoides tópicos. O uso de corticoides tópicos se mostrou eficiente na redução de tamanho de pólipos nasais e pode ser usado antes de uma abordagem cirúrgica, mas não se mostrou eficiente na redução dos sintomas isoladamente^{1,4,5,6}.

Os mucolíticos, como o N-acetilcisteína, não apresentaram uma indicação concreta para tratamento da RSC em pacientes com FC nem de doenças pulmonares nesses pacientes¹⁰.

Os irrigadores nasais salinos agem para debridar crostas e lavar secreções, além de que os soros hipertônicos têm a vantagem de apresentar um efeito descongestionante. O uso de descongestionantes nasais, rotineiramente são contraindicados por não diminuírem diretamente a congestão nos seios paranasais e induzirem um efeito rebote que pode levar a uma rinite medicamentosa^{1,4}.

O uso de antibióticos por longos períodos, de 3 a 6 semanas, é indicado devido ao fato de que pacientes com FC naturalmente já apresentam o clearance mucociliar diminuído, e a presença evidenciada de *Pseudomonas* e *Streptococcus pneumoniae* pioram o quadro do paciente. Uma das classes de escolha incluem os Macrolídeos, pois apresenta efeito na modulação da resposta inflamatória e diminuição na produção de IL-8, tendo efeito também nos pólipos nasais provocando sua diminuição⁴.

O uso de macrolídeos demonstrou em alguns estudos uma melhora da função pulmonar, e redução das exacerbações pulmonares. Outros antibióticos, como ciprofloxacino diminuem a intensidade da

resposta inflamatória crônica. Os principais objetivos do tratamento com antibióticos é diminuir a colonização bacteriana e as exacerbações pulmonares subsequentes. A produção de biofilmes pelas bactérias diminui a eficácia medicamentosa, sendo importante iniciar o tratamento medicamentoso rapidamente sempre que houver uma piora aguda dos sintomas da RSC¹².

Os pacientes com exacerbações agudas são tratados com corticoides (budesonida) e antibióticos sistêmicos, ao invés de tópicos além de ser recomendado a coleta da cultura local para avaliar qual antibiótico é o melhor⁹.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia endoscópica sinusal funcional (CESF) é feita em casos de RSC em que o tratamento medicamentoso não foi eficiente para diminuir a intensidade e frequência dos sintomas. Em estudos recentes, foi observada uma melhora dos sintomas da RSC, mas que não acompanhou uma melhora da função pulmonar. Outro estudo apontou que o uso adjuvante à cirurgia de antibióticos diminuiu a colonização bacteriana após a cirurgia²⁴.

A CESF apresentou uma melhora pós-operatória dos pacientes que incluía um progresso dos achados endoscópicos e sintomas nasais, assim como uma menor taxa de hospitalização dentro de 6 meses. O tratamento cirúrgico potencializa a continuação do tratamento medicamentoso por melhorar a drenagem para os seios paranasais e melhor ação da medicação tópica, sendo que muitos estudos apontam diminuição significativa da colonização bacteriana e menores exacerbações pulmonares quando se associam os tratamentos clínico e cirúrgico^{1,9}.

A dornase alfa apresenta-se como uma continuação do tratamento medicamentoso após a CESF que está se mostrando promissora, tendo em vista que ela é uma desoxirribonuclease humana recombinante e é responsável pela clivagem do DNA. Esse processo diminui a viscosidade do muco presente tanto nos seios nasais quanto nos pulmões. A associação também de corticoides (betametasona) e a dornase alfa apresentou uma melhora dos sintomas e sinais endoscópicos, porém o uso isolado da betametasona não se mostrou efetivo^{6,9,10}.

Esse processo torna-se importante, pois a resposta inflamatória mediada pelos neutrófilos e posterior morte celular libera grande quantidade de DNA no muco, tornando-o mais espesso, como já se foi visto em lavados brônquicos. Estudos recentes também apontam que o uso da alfa dornase pode aumentar a função pulmonar desses pacientes assim como diminuir a frequência de exacerbações da RSC após o tratamento cirúrgico^{6,10}.

A melhora da função pulmonar após a cirurgia não se mostrou conclusiva em muitos estudos, sendo uma das explicações possíveis o fato de que a FC é uma doença progressiva e a melhora pós-cirúrgica é momentânea. Entretanto, a CESF mostrou-se efetiva na redução dos sintomas da RSC sendo importante fator de melhora da qualidade de vida desses pacientes^{6,10}.

Um dos tratamentos mais inovadores e que ainda está sendo estudado é o uso do Ivacaftor, que atua no receptor CFTR gerado pela mutação G551D, potencializando sua ação e diminuindo assim sua disfunção, indicando uma melhora na função pulmonar desses pacientes. Atualmente, há uma falta de estudos para indicar se há melhora dos sintomas da RSC^{10,11}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Rinossinusite crônica (RSC) em portadores de Fibrose Cística diminui significativamente a qualidade de vida, assim como aumenta a morbidade nesse grupo de pacientes. A importância de um maior conhecimento da interação entre essas doenças faz-se importante devido ao fato de que novos tratamentos estão se mostrando eficazes no manejo da fibrose cística, melhorando a qualidade e aumentando a expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaaban M.R, et al. *Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review*. American Journal of Rhinology & Allergy. 2013; 27, 387–395.
2. Frank W. Virgin. *Clinical Chronic Rhinosinusitis Outcomes in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis*. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2017 Oct; 2(5): 276–280.
3. Liang J, et al. *Medical Management of Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: A Systematic Review*. The Laryngoscope. 2013; Jun;124(6): 1308-13.
4. Illing E.A, et al. *Management of the Upper Airway in Cystic Fibrosis*. Current opinion in pulmonary medicine. 2014 Nov; 20(6): 623-31.
5. Cerejeira Rui, et al. *The Portuguese version of the RhinoQOL Questionnaire: validation and clinical application*. Brazilian Journal of otorhinolaryngology. 2015; 81(6): 630-635.
6. Kang S.H, et al. *Rinossinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento*. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015; 41(1): 65-76.
7. Crosby D.L, et al. *What is the optimal management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis?*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2014 Feb; 22(1): 42-6.

8. Hamilos D.L. *Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis*. The Journal of allergy and clinical immunology: in Practice. 2016 Jul-Aug; 4(4): 605-12.
9. Le C, et al. *Cystic Fibrosis Sinusitis*. Advances in oto-rhino-laryngology. 2016; 79: 29-37.
10. Sedaghat A. R. *Chronic Rhinosinusitis*. American Family Physician. 2017 Oct 15; 96(8): 500-506.
11. Kim R.J, et al. *Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity*. International forum of allergy & rhinology. 2015 May; 5(5): 380-5.
12. Tipirneni K.E, et al. *Medical and Surgical Advancements in the Management of Cystic Fibrosis Chronic Rhinosinusitis*. Current otorhinolaryngology reports .2017 Mar; 5(1): 24-34.
13. Kosugi E.M, et al. *Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT) - 22 to Brazilian Portuguese*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2011; 77(5): 663-9.

3.

Multimorbidades da Rinite Alérgica

Caio Vinicius de Castro Lima Martins

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





INTRODUÇÃO

O IV Consenso Brasileiro sobre Rinites de 2017¹ define:

Rinite é a inflamação e ou disfunção da mucosa de revestimento nasal, e é caracterizada por alguns dos sintomas nasais: obstrução nasal, rinorréia anterior e posterior, espirros, prurido nasal e hiposmia. Geralmente ocorrem durante dois ou mais dias consecutivos por mais de uma hora na maioria dos dias.

O Consenso aponta para medidas de classificação dentre os tipos de rinite baseando-se em alguns critérios como frequência, intensidade dos sintomas, o recente critério dos endotipos e a citologia nasal. Dentre todos os critérios citados, o destaque recai sobre os principais agentes etiológicos, o qual classifica a rinite alérgica como um tipo de rinite que possui como principal agente etiológico a inalação de

alérgenos em pessoas sensibilizadas, e sobre a presença de comorbidades¹. Tais critérios devem ser levados em consideração no diagnóstico, conduta terapêutica e no manejo de complicações dos pacientes, uma vez que podem apresentar-se de forma variada de acordo com as comorbidades em associação².

Em associação a rinite alérgica, dados enfatizam a natureza sistêmica da rinite alérgica, reforçando aos profissionais de saúde a encará-la como uma patologia que infreqüentemente acomete o paciente de forma exclusiva^{2,3}.

O *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2016* (ARIA, 2016), trata-se de um guideline feito por especialistas em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e afirma que a Rinite Alérgica afeta entre 10% a 40% da população, estimando que a prevalência da Rinite Alérgica reportada por pacientes está em torno de 2% a 25% em crianças e de 1% a mais de 40% em adultos¹.

No Brasil, estudo epidemiológico em escala global, o *International Study on Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), foi iniciado em 1996, mostrando resultados de que sintomas associados à rinite alérgica foram prevalentes em cerca de 18% em adolescentes e cerca de 12% entre crianças em idade escolar. A Tabela 1 apresenta as variações do estudo que ocorreram entre os anos de 2003 e 2012. Estudos realizados em adultos no Brasil são escassos, porém, em Curitiba, a prevalência em adultos foi de 47%. Na população idosa, quase 30% apresenta algum tipo rinite, com um dos destaques sendo a rinite alérgica¹.

Cidade	N		Sintomas nasais último ano			Rinoconjuntivite		
	2003	2012	2003	2012	%var/ano	2003	2012	%var/ano
Belém	1.773	3.708	47,4 ^a	44,2	44,2	28,5	27,9	-0,07
Recife	2.865	1.149	35,8 ^a	26,3	26,3	14,5	24,5 ^a	1,37
Maceió	2.745	3.628	26,4	38,8 ^a	38,8 ^a	13,8	19,2 ^a	0,60
Aracaju	3.041	3.009	25,6	29,9 ^a	29,9 ^a	17,4 ^a	15,4	-0,22
Belo Horizonte	3.088	2.642	26,1	34,1 ^a	34,1 ^a	14,5	18,3 ^a	0,42
São Paulo	3.161	2.433	27,4	49,9 ^a	49,9 ^a	12,2	24,5 ^a	1,37
Curitiba	3.628	3.530	39,2 ^a	31,6	31,6	17,2	18,8	0,18
Total	20.301	20.099	31,8	37,2 ^a	37,2 ^a	16,2	16,2	0,49

Sintomas nasais último ano - possível rinite atual; rinoconjuntivite - rinite alérgica; %var/ano = porcentagem de variação por ano.

a - Quiquadrado - significativamente maior - $p < 0,001$

Tabela 1: Prevalência de respostas afirmativas e porcentagem de variação anual (%var/ano) das questões sobre sintomas cutâneos do questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies on Childhood (ISSAC) em adolescentes de centros nacionais que participaram da fase 3 (2003) e nove anos após.

Fonte: Sakano E, et al. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites – 2017. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria.

Quando posta em comparação com outras doenças, a rinite alérgica pode aparentar não ser tão grave, uma vez que não possui tanto potencial de morbidade e mortalidade. Entretanto, é imperativo reconhecer que a rinite alérgica pode interferir substancialmente na qualidade de vida (interferência no sono e cognição, irritabilidade e fadiga), atividades escolares e de trabalho dos pacientes, nos custos diretos e indiretos ao sistema de saúde³.

Apesar de ser mais comum na prática clínica pediátrica, principalmente pelo sistema imune da criança ainda estar em desenvolvimento, a rinite alérgica em adultos e idosos também possui forte relevância, uma vez que a mesma pode persistir por toda a vida do paciente, além de interferir na qualidade de vida e trabalho dos mesmos².

MULTIMORBIDADES

A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force*², considera que a rinite alérgica é uma patologia que possui manifestação alérgica em um órgão específico, portanto a mesma coexiste com

outras patologias que possuem patogenia alérgica comum no mesmo órgão específico. A mesma então classifica as principais multimorbidades da rinite alérgica em quatro categorias, sendo estas, portanto, algumas das comorbidades enfatizadas neste capítulo do manual:

- a. Doenças do espectro alérgico: Asma, dermatite atópica, alergia alimentar e anafilaxia;
- b. Doenças relacionadas à anatomia nasal: Conjuntivite, sinusite, doenças do ouvido médio, laringe e garganta;
- c. Distúrbios do sono, concentração e comportamento;
- d. Hipertrofia das conchas nasais.

ASMA

Segundo o *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018*. (GINA, 2018), a asma trata-se de uma doença heterogênea caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, associada a sintomas de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse que podem variar de acordo com o tempo e intensidade, juntamente com variados níveis de limitação expiratória. A asma é uma patologia comum e afeta de 1 a 18% da população em diferentes países e seus sintomas podem se resolver espontaneamente ou por meio de resposta medicamentosa⁴.

Essa patologia está intimamente ligada à rinite alérgica e é reconhecida e descrita por diversos autores. Por exemplo, o próprio ARIA foi criado com intuito de esclarecer a estreita relação entre as duas doenças, apontando que 15% a 35% dos casos de rinite alérgica estão associados à asma e que sintomas nasais estão presentes em 5% a 85% dos pacientes com asma³.

Um dos fenótipos da asma considerados pelo GINA, 2018 é o de asma alérgica, caracterizada por geralmente ocorrer na infância

e estar associada ao histórico pessoal e/ou familiar progresso de doenças alérgicas como a rinite alérgica. O mesmo também afirma que os sintomas respiratórios de pacientes com histórico pessoal progresso de rinite alérgica, aumentam a probabilidade de ocorrerem devido à asma⁴.

Ademais, o tratamento inadequado da rinite presente em pacientes asmáticos pode contribuir para exacerbações asmáticas, e comumente são encontrados casos de hiperresponsividade brônquica em pacientes com rinite alérgica¹. Tais dados, junto à diversos outros descritos em âmbito científico, apontam para uma possível relação em que a rinite alérgica possui um papel na patogênese da asma, sendo considerada como um fator de risco para a mesma.

Existem diversos postulados que tentam explicar a ligação entre ambas as doenças, como a depressão da função nasal quando ocorre a perda da capacidade de purificar, umedecer e aquecer o ar inspirado, a teoria da adesão de rinovírus que aumenta a susceptibilidade da inflamação alérgica ocorrer, a migração de células T que causa uma resposta em outras áreas das vias aéreas a partir de uma sensibilização inicial e o reflexo nasobrônquico após o contato com alérgenos, irritantes nasais e com o estímulo do frio². Independentemente de qual teoria é correta, a associação entre as duas doenças é inegável.

Em relação ao tratamento, é importante, então, procurar manifestações da asma em pacientes com rinite alérgica e vice-versa, uma vez que uma doença pode interferir no controle terapêutico da outra e interferir na qualidade de vida do paciente que possui ambas. Em primeira instância, deve-se implementar o tratamento não farmacológico, uma vez que enfatiza a importância da prevenção à exposição dos alérgenos com condutas como evitar contato com bichos de pelúcia, tapetes

e almofadas, evitar uso de vassouras e espanadores, e evitar locais com alta exposição de poluentes e pólenes. O tratamento farmacológico único para ambas doenças deve ser feito, de acordo com o Consenso Brasileiro sobre Rinites, com a administração de corticosteroide tópico inalatório associado ao corticosteroide de uso tópico nasal, ainda tendo como alternativa as opções sistêmicas que incluem a imunoterapia específica com alérgenos, antagonistas de receptores de leucotrienos, anti-histamínicos e anti-IgE usados isoladamente ou em associação¹. O ARIA, 2016 propõe uma guideline com 6 questões para o manejo terapêutico, incluindo as classes de corticosteroides intranasais, anti-histamínicos H1 orais e intranasais e antagonistas de receptores de leucotrienos³.

DERMATITE ATÓPICA

Segundo o Consenso de Dermatite Atópica⁵, é conceituada como uma doença inflamatória cutânea com etiologia multifatorial e com manifestação clínica sob a forma de eczema. Indivíduos acometidos por essa doença podem apresentar xerodermia e diminuição do limiar de prurido, sendo o último por vezes incontrolável e contínuo. Normalmente a doença manifesta em pacientes que possuem histórico pessoal ou familiar de atopia, em que apresentam maior predisposição genética para resposta de hipersensibilidade com padrão mediado por anticorpos IgE. Dessa forma, um dos critérios maiores para diagnóstico da dermatite atópica é justamente o histórico de rinite alérgica. O ISAAC também trouxe dados referentes à população acometida pela dermatite atópica, atingindo 6,8% dos escolares e 4,7% dos adolescentes e com relativo aumento após fase 3 do estudo. Em adultos, estudos estimaram que em torno de 10% eram acometidos⁵.

O conceito de marcha atópica, que se refere à um termo aceito em âmbito científico como uma história natural de doenças alérgicas, devido

à proximidade patogênica entre as doenças dermatite atópica, rinite alérgica e asma. A marcha atópica ocorre tipicamente com a primeira manifestação de dermatite atópica na criança ainda nos primeiros meses de vida, podendo ou não estar associada ao quadro de alergia alimentar, então há uma melhora sintomática da dermatite atópica e gradativo aparecimento de sintomas característicos de rinite alérgica e asma. Então, a marcha atópica sugere que a dermatite atópica precede a rinite alérgica e a asma, sendo um fator de risco notável dessas doenças⁵.

Outros estudos abordam essa multimorbidade acometendo principalmente crianças, porém sugestionam que a ocorrência de ambas não contribui para um desenvolvimento de alergia respiratória posterior. Além disso, existem estudos controversos quanto à relação de exacerbações de sintomas da pele e do trato respiratório, indicando que casos de multimorbidade entre a dermatite atópica e a rinite alérgica existem, porém ainda são incertos em como ambas se relacionam à nível patogênico².

O tratamento padrão para a dermatite atópica consiste, em suma, na educação do paciente quanto à prevenção de alérgenos, uso de emolientes, anti-inflamatórios tópicos, fármacos, sistêmicos, fototerapia e imunoterapia específica. Os estudos são escassos quanto a conduta terapêutica para ambas as doenças, porém alguns estudos apontam para terapias que podem atingir ambas as patologias como o uso de anti-histamínicos, anti-leucotrienos, imunoterapia específica e educação do paciente^{2,6}. O uso de glicocorticoides para terapia da dermatite atópica associada a asma e a rinite alérgica pode estar sujeito a riscos de biodisponibilidade, uma vez que o fármaco terá que atuar na pele, nos brônquios e no nariz².

ALERGIA ALIMENTAR

A alergia alimentar é uma doença que ocorre devido a uma resposta imunológica anômala após o contato e/ou ingestão de certos alimentos. Pode ser subdividida em duas categorias de acordo com seus mecanismos fisiopatológicos. Dentre elas, podemos classificar a alergia alimentar como não-imunológica quando as reações adversas dependem principalmente do alimento ingerido, como toxinas em alimentos contaminados, tiramina em queijos maturados e intolerância por má absorção de lactose, e classificamos como imunológica quando dependem da susceptibilidade individual, subdivididas a partir do mecanismo imunológico envolvido, estes que podem ser mediados por IgE e/ou por hipersensibilidade celular. A partir dessas respostas imunológicas, podem ocorrer manifestações clínicas de hipersensibilidade. A Tabela 2 demonstra quais manifestações clínicas podem estar envolvidas com a alergia alimentar⁷.

	Mediada por IgE	Mediada por IgE e célula (misto)	Não mediada por IgE
Pele	Urticária, angioedema, rash eritematoso morbiliforme, rubor	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme Dermatite de contato
Respiratório	Rinocconjuntivite alérgica Broncoespasmo agudo	Asma	Hemossiderose induzida por alimento (Síndrome de Heiner)
Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Espasmo intestinal agudo	Esofagite eosinofílica (EoE) Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIPS) Síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar
Cardiovascular	Tontura e desmaio		
Miscelânea	Cólicas e contrações uterinas Sentimento de "morte iminente"		
Sistêmicas	Anafilaxia Anafilaxia por exercício dependente de alimento		

Tabela 2: Manifestações da alergia alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido.

Fonte: Solé D, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, 2018;2(1):7-38.

Alguns estudos apontam que rinite alérgica é geralmente associada à alergia alimentar secundária, ou a também chamada de síndrome do pólen-comida, causando sintomas mais leves que a alergia alimentar primária e normalmente limita-se à boca e a garganta, porém pode evoluir para sintomas gastrintestinais, oculares e nasais. Um dos exemplos de associação entre ambas as doenças é quando um paciente com rinite alérgica ao pólen de bétulas ingere maçãs, avelãs ou aipos que não foram cozinhados ou processados, e acabam manifestando sintomas orais como rubor, leve inchaço e dor nos lábios e língua².

O tratamento consiste em evitar contato com alimentos que podem conter os alérgenos, com a alternativa do uso de adrenalina em casos de reações mais graves aos alimentos com alérgenos de pólenes. A imunoterapia apresenta potencial tratamento futuro segundo os estudos que estão sendo desenvolvidos.

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

A esofagite eosinofílica é uma doença imune/antigênica crônica esofágica, com sintomas clínicos de disfunção esofágica e histologia com inflamação com predominância de eosinófilos. Essa doença cursa com sintomas como disfagia, dores torácicas e epigástricas, e impactação de alimentos e o diagnóstico é feito a partir do reconhecimento desses sintomas junto à biópsia esofágica com predominância eosinofílica e o suporte da resposta positiva ao tratamento. Está comumente associada com outras doenças de natureza atópica, incluindo a rinite². Outros autores consideram histórico de rinite alérgica como fator de risco para o aparecimento da esofagite eosinofílica, além de afirmar que pacientes com esofagite eosinofílica associada à rinite alérgica sazonal possuem maior propensão em exacerbar os sintomas da esofagite eosinofílica.

nofílica durante as estações do ano com maior concentração de pólen, ademais relatam que até 75% dos pacientes com esofagite eosinofílica possuem histórico pessoal ou familiar de atopias⁸.

A terapia dietética e a supressão ácida são tratamentos com boa resposta entre os pacientes. Além desses, os corticoesteroides tópicos e orais e a dilatação esofágica podem ser considerados no manejo do paciente. Existem ainda, tratamentos em fase experimental como o uso de anti-prostaglandinas, inibidores de leucotrienos e anti-IL-5.

CONJUNTIVITE ALÉRGICA

A conjuntivite alérgica é uma patologia desencadeada por uma resposta inflamatória hipersensível nas conjuntivas após a exposição de alérgenos. Dentre os sintomas, podemos elencar o lacrimejamento, prurido e vermelhidão dos olhos, edema palpebral e fotossensibilidade, causando dificuldades visuais em decorrência dos mesmos^{1,2}. É uma forma mais comum e branda que as demais alergias oculares, podendo ser considerada como uma comorbidades para aproximadamente 90% das doenças alérgicas¹.

Estudos demonstram que a conjuntivite alérgica trata-se de uma manifestação da conjuntiva típica da rinite alérgica e que a rinite alérgica sazonal está associada com importantes diminuições na qualidade ocular e de vida dos pacientes acometidos. Os sintomas oculares estão presentes em 50% a 70% dos pacientes com rinite, e estão mais sujeitos à exposição de alérgenos externos do que internos. Os sintomas oculares podem ser amenizados por meio do uso de filtros nasais, sugerindo que o acometimento dos olhos possui reflexos naso-oculares secundário envolvidos².

O tratamento realizado com alguns corticoides intranasais reduzem os sintomas visuais, bem como os nasais. A associação desses com anti-histamínicos intranasais também mostram resultados eficazes. Anti-histamínicos tópicos também conseguem promover alívio rápido dos sintomas².

RINOSSINUSITE

A rinossinusite refere-se à inflamação da mucosa rinossinusal e, por meio da manifestação dos sinais e sintomas, pode ser classificada como aguda (<12 semanas) ou crônica (≥12 semanas). Dentre os sintomas comuns a ambas classificações estão a obstrução nasal, a rinorreia, alterações de olfato, tosse e dor/pressão facial⁹.

A associação da rinossinusite com a rinite alérgica é largamente discutida no âmbito científico, haja vista a localização das patologias nas vias aéreas superiores, as altas taxas de incidência de ambas as doenças e a proximidade fisiopatológica entre elas sugerem quadros de multimorbidade¹. Sendo assim, existem diversos estudos que afirmam a relação de ambas e outros que descartam tal relação. Por exemplo, alguns autores propõem que a inflamação nasal mediada por IgE da rinite pode favorecer o aparecimento dos sintomas sinusais e que a mesma inflamação nasal pode gerar um congestionamento nasal que obstrui a drenagem de muco no complexo ostiomeatal, essa obstrução é considerada como um dos pilares essenciais para manifestação de sintomas sinusais, outro estudo realizada em crianças, refere que o grau de atopia não está associada à progressão da rinossinusite crônica. É provável que o papel dessa associação de doenças evolua diferentemente a depender do caráter agudo ou crônico da rinossinusite². Enfim, a associação entre ambas doenças

aparenta ser uma hipótese presumível, entretanto ainda não existem publicações que confirmem essa relação.

Em relação ao tratamento, recomenda-se adicionar a terapia anti-alérgica para os pacientes com rinosinusite crônica com alergia concomitante², além do mais, os pacientes com rinosinusite crônica, com indicação cirúrgica para tratamento, devem ser investigados para quadros alérgicos e, caso confirmados, procederem com medidas de controle antes de prosseguir com a cirurgia¹.

OTITE MÉDIA COM EFUSÃO

A otite média com efusão ou 'glue ear' em inglês, trata-se de um acúmulo de secreção mucosa ou serosa, mas não mucopurulenta, no ouvido médio. Essa condição ocorre majoritariamente em crianças até os primeiros 5 anos de vida, e a partir de 6 anos, o número de casos cai consideravelmente. Existem raros casos de acometimento em adultos após infecções de trato respiratório superior, após viagens aéreas¹⁰, ou quando associadas com rinosinusite severa². Os sintomas mais comuns em crianças são prejuízos auditivos e de linguagem, e queda do rendimento escolar. Em casos agudos, podem ocorrer sintomas como dor em região dos ouvidos, febre e astenia¹⁰.

A relação da otite média com efusão com a rinite alérgica reside no contexto de que qualquer alteração da tuba auditiva pode comprometer sua função, e a inflamação alérgica provocada pela atopia pode comprometer o ouvido médio. A rinite alérgica pode ser considerada como risco potencial para desenvolvimento de disfunção das tubas auditivas, e crianças com otite média com efusão podem ser investigadas para alergia¹. Alguns estudos reforçam essa relação como um estudo conduzido crianças com otite média com efusão de um hos-

pital que comprovou que 80% dessas possuía rinite associada, além de postularem achados de infiltrados inflamatórios de padrão alérgico em pacientes com rinite alérgica na tuba auditiva. Ainda é uma área da medicina que necessita de mais estudos².

Os estudos sugerem que o tratamento voltado para essas duas doenças feito com a administração de anti-histamínicos, descongestionantes e corticoides intranasais demonstraram resultados promissores para o manejo de pacientes².

HIPERTROFIA ADENOIDEANA

As adenoides são órgãos de tecidos glandulares localizadas na nasofaringe e possuem o papel de desenvolver a imunidade contra microrganismos inalados durante os primeiros anos de vida. O volume da glândula aumenta e atinge seu máximo entre os 5 a 6 anos e reduz gradualmente até os 8 a 9 anos. Os sintomas típicos são obstrução nasal, respiração por via oral e roncos. Um fato curioso é o de que a fascies adenoideana pode ser decorrente tanto da hipertrofia adenoideana como da obstrução nasal severa causada pela rinite^{1,2}.

Alguns autores apontam para a relação de multimorbidade entre a hipertrofia adenoideana e a rinite alérgica, afirmando que crianças com rinite alérgica possuem maior susceptibilidade para hipertrofia adenoideana, sugerindo o padrão de inflamação mediada por IgE realizando um papel importante em tal associação². É recomendado sempre investigar a presença de rinite alérgica em crianças sintomáticas e com adenoides hipertróficas¹. O tratamento por meio de corticosteroides intranasais e tópicos provenientes do manejo de rinite alérgica mostrou melhora de vários parâmetros ligados à hipertrofia adenoideana^{1,2}.

DISFUNÇÕES OLFATIVAS

Os estudos mostram relativa associação entre a rinite alérgica e disfunções olfativas, em que pacientes com rinite alérgica manifestaram hiposmia, ademais podem apresentar alterações na função do nervo trigêmeo. Tal relação se faz mais presente quando se trata de rinite alérgica persistente ou perineal e com rinosinusite crônica. É provável que essa multimorbidade ocorra devido a inflamações na fossas nasais e no local onde se encontra neuroepitélio olfativo².

Para o tratamento, o corticosteroide sistêmico é considerado primeira linha para tratar disfunções olfativas de origem sinonasal, mas os mesmos não devem ser usados de forma prolongada devido aos efeitos adversos desse fármaco. Corticoesteroides tópicos também são utilizados, porém possuem menor eficácia e maior segurança para o paciente. Corticosteroides intranasais e anti-histamínicos também mostraram impacto positivo sobre a função olfativa².

LARINGITE, TOSSE E PROBLEMAS VOCAIS

A associação entre as patologias da laringe e de doenças do trato respiratório ocorriam, até então, por uma disfunção da epiglote que acaba permitindo que secreções passem do nariz para a laringe. Porém, alguns autores postularam que pacientes com rinite alérgica manifestaram sintomas provenientes da garganta, como tosse, irritação e dificuldade de expelir o muco, além disso observaram que pacientes com rinite alérgica queixaram de irritação laríngea e sensação de nódulo na garganta rapidamente após passarem pelo teste de provocação com extratos de pólen. O tratamento indicado parece apontar para o uso de glicocorticoides inalatórios e sprays nasais de esteroides².

REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Ainda é necessário aguardar por mais estudos na área entre a associação da rinite alérgica com o refluxo gastroesofágico, pois alguns estudos ainda são incertos quanto a uma relação direta entre as duas entidades. É sabido que o refluxo gastroesofágico pode mimetizar e se confundir com o diagnóstico da rinosinusite crônica e que algumas associações entre o refluxo gastroesofágico e condições do trato respiratório superior e inferior foram descritas, porém não com condições da rinite alérgica.

HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E DISTÚBIOS DO SONO

Pacientes com rinite alérgica possuem maior dificuldade para dormir, utilizam maiores quantidades de soníferos, sofrem despertares noturnos e queixam de não terem dormido o suficiente, implicando que a rinite alérgica pode interferir na qualidade de vida a partir de alterações do sono², uma vez que ela pode contribuir com um quadro obstrutivo e gerar sintomas como respiração oral, além de potencializar ou mimetizar sintomas da hipopneia obstrutiva do sono¹. Estudos demonstraram que corticosteroides tópicos nasais melhoraram significativamente os sintomas de obstrução nasal e distúrbios do sono².

FADIGA E PREJUÍZOS DE APRENDIZAGEM

A rinite alérgica pode estar intimamente ligada à sonolência diurna e depressão nos processos de aprendizagem durante o dia, uma vez que os sintomas nasais, em destaque a obstrução, rinorreia e prurido nasal, presentes durante o dia, caso não controlados, podem incorrer em problemas de aprendizagem durante o horário escolar. Caso eles estejam presentes pela noite, podem causar perda do sono e fadiga no dia seguinte. Alguns estudos demonstram até uma redução na per-

formance de testes em adolescentes e redução na habilidade de dirigir. Os medicamentos recentes não sedativos (Loratadina, Cetirizina) parecem possuir a melhor indicação para tratar essa multimorbidade, ainda podendo ter como alternativa os anti-histamínicos².

HIPERTROFIA DAS CONCHAS NASAIS

As conchas nasais atuam como projeções ósseas sobre as passagens de ar na cavidade nasal e servem para umidificar, aquecer e filtrar as partículas de ar. Caso essas estruturas fiquem hipertrofiadas, podem causar congestionamentos nasais persistentes, cefaleias e pressões em região da face e do osso frontal².

A obstrução nasal em pacientes com rinite alérgica decorre comumente devido à hipertrofia das conchas nasais inferiores, local onde normalmente se depositam os alérgenos e onde se inicia a cascata inflamatória que resulta na obstrução nasal. Este sítio anatômico acaba sendo alvo para cirurgia em pacientes com rinite alérgica, de modo a aumentar o tamanho da passagem de ar no local².

Essa multimorbidade possui um tratamento inicial realizado com educação contra os alérgenos e, em última instância, com tratamento cirúrgico. Vaporização à laser, ablação por radiofrequência, criocirurgia são algumas das alternativas para tratamento dessas doenças em associação.

DIAGNÓSTICO PARA AS MULTIMORBIDADES

A European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force, por fim, propõe uma tabela (Tabela 3) com uma série de perguntas e condutas que devem ser feitas para investigação de multimorbidades que podem ocorrer concomitantemente à rinite alérgica.

Tabela 3: *Diagnóstico das multimorbidades associadas com a rinite alérgica.*

Multi-Morbidities of AR	Definitive Medical History, Symptoms and Signs
Asthma	<p>Ask about any history of cough, wheeze, shortness of breath, exercise-induced bronchospasm</p> <p>Examine chest the chest for wheeze, hyperexpansion</p> <p>Assess peak expiratory flows and spirometry in older children preferably with reversibility testing with beta-2 agonists</p> <p>If in doubt, undertake an exercise, mannitol or methacholine challenge test or measure exhaled nitric oxide (FENO)</p>
Conjunctivitis	<p>Ask about a history of red, itchy, watery eyes, eye rubbing</p> <p>Examine eyes</p>
Rhinosinusitis	<p>Ask about a history of nasal obstruction or discharge (purulent) with or without hyposmia, headache, facial pain or cough</p> <p>Undertake nasendoscopy in older children</p> <p>CT scan/sinus X-rays not recommended unless there are complications or failed therapy, unilateral symptoms or severe disease unresponsive to medical therapy</p>
Otitis media with effusion (OME)/impaired hearing	<p>Ask questions related to immune deficiency and/or recurrent infections</p> <p>Ask about any speech and language delay, increasing volume of TV, shouting, poor concentration, failing performance at school, frustration, irritability</p> <p>Examine the ears using a pneumatic otoscope if possible, and Weber and Rinne tests</p> <p>Use tympanoscopy for evaluation of tympanic membrane and middle ear</p> <p>Undertake tympanometry</p> <p>Use a whisper test to screen otitis media with effusion and hearing loss</p> <p>Use audiometry in older children—pure tones, speech</p>
Obstructive sleep apnea and sleep problems	<p>Enquire about any history of disturbed sleep, snoring, apnoea, tiredness, irritability</p> <p>Assess nasal airway using spatula misting, nasal inspiratory peak flow, visual examination of nostrils and nasendoscopy in older children to view nasal airway and adenoids</p> <p>Consider sleep study</p>
Atopic dermatitis	<p>Ask about skin symptoms of itching, redness, rash</p>

Food allergy	Ask about symptoms related to food intake Ask for oral allergy syndrome (OAS): Allergic reaction that occurs upon contact of the mouth and throat with raw fruits or vegetables which may be tolerated when cooked
Eosinophilic oesophagitis	Ask for symptoms related to esophageal dysfunction as solid food dysphagia, chest pain, heartburn and upper abdominal pain Assess esophageal biopsies
Adenoid hypertrophy	Ask about nasal obstruction, open mouth breathing and snoring Examine the face Perform posterior rhinoscopy; nasal and nasopharyngeal rigid/flexible endoscopy
Olfactory dysfunction	Ask for olfactory dysfunction, hyposmia, anosmia Evaluate nasal airway and smell function tests
Laryngitis, cough and vocal problems	Ask for symptoms including irritation in the throat, the sensation of difficult to shift mucus and cough Examine throat and larynx, see vocal cords and arytenoids
Gastro esophageal reflux	Ask for symptoms of indigestion, regurgitation, cough Examine throat and larynx
Fatigue and learning impairment	Ask about fatigue and learning impairment, school success Ask about sleep quality, nasal obstruction and nasal discharge
Turbinate hypertrophy	Ask about nasal obstruction Perform anterior rhinoscopy and nasal endoscopy, acoustic rhinometry pre and post decongestant shows whether mucosal lining or bony structure is responsible

Fonte: Cingi C, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clinical and Translational Allergy*, 2017; 7:17.

CONCLUSÃO

É clara a abrangência da rinite alérgica e observa-se a necessidade de novos estudos e descrições sobre como a rinite alérgica atua em conjunto com demais doenças. Os profissionais de saúde devem sempre observar os sinais e sintomas de multimorbidade que o paciente portador de rinite alérgica pode apresentar, de forma a alcançar um padrão terapêutico mais efetivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakano E, et al. *IV Consenso Brasileiro sobre Rinites – 2017*. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria.
2. Cingi C, et al. *Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report*. *Clinical and Translational Allergy*, 2017; 7:17.
3. Brozek J.L, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; Volume 140, Issue 4, Pages 950-958.
4. *Global Initiative for Asthma*. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2018.
5. Antunes A.A, et al. *Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte I: Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria*. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2017; 1(2): 131-56.
6. Nowicki R, et al. *Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology*. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32(4): 239–249.
7. Solé D, et al. *Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico*. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2018; 2(1): 7-38.
8. Carr S, Chan E.S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 2018; 14(Suppl 2): 58.
9. Anselmo-Lima W.T, et al. *Consenso Rinossinusites: evidências e experiências*. *Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia*

Cérvico-Facial. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2015; 81(1 Supl. 1): S1-S49.

10. Williamson, Ian. *Otitis media with effusion in children*. BMJ Clinical Evidence, 2015; 2015: 0502.

4.

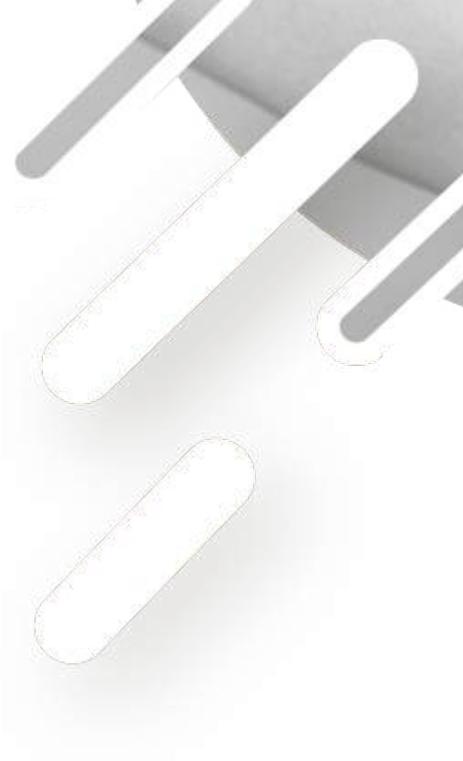
Rinite Alérgica e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Giovana Tavares de Sousa

Tiago de Araujo Nunes

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





INTRODUÇÃO

A rinossinusite alérgica (RA) é uma condição inflamatória desencadeada por reação de hipersensibilidade a aeroalérgenos os quais se enquadram fungos, pólen, ácaros, pelos de animais e outros, que têm como resultado a manifestação de sintomas clássicos tais como, espirros, prurido, congestão nasal, rinorréia e em casos crônicos, distúrbios no sono e dificuldades de aprendizado ¹. Tendo em vista a elevada prevalência da RA na população pediátrica, a presença elevada do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em pacientes acometidos por RA e os efeitos da cronificação da RA no desempenho cognitivo de seus portadores busca-se esclarecer se há uma associação entre RA e TDAH, demonstrando se a presença de TDAH é secundária ao desenvolvimento do processo alérgico, ao seu tratamento ou que não há relação concreta ^{1,2,3}.

TRANSTORNO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: CONCEITO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é descrito como um quadro de constante dificuldade de concentração que pode ser, ou não, acompanhado de inquietação e hiperatividade. Esse transtorno não possui marcadores biológicos que sejam diagnósticos, sendo necessário, portanto, a análise do quadro comportamental do paciente ^{2,3}. A sintomatologia típica do TDAH consiste na dificuldade de manter o foco em tarefas, divagação, quadro persistente de desatenção, desorganização, inquietação contínua e atividade motora intensa. Para o estabelecimento do diagnóstico é importante assegurar que o paciente apresente a sintomatologia em mais de um ambiente de convívio social ^{3,4}.

Tal sintomatologia afeta o desenvolvimento do indivíduo, assim, o portador do TDAH costuma ter o desempenho acadêmico, social e profissional prejudicados, o que provoca uma enorme frustração. Assim, é comum apresentar dificuldade de aprendizado, dificuldade de manter-se atento em conversas longas, dificuldade de cumprir prazos e de executar tarefas sequenciais. É importante ressaltar que, pacientes diagnosticados com TDAH geralmente não apresentam um transtorno específico de aprendizagem, portanto, a desempenho ruim do indivíduo está associada ao comportamento desatento e não a uma dificuldade de aprendizado ⁵.

Alguns fatores podem favorecer o surgimento desse transtorno. É consenso que o uso de medicamentos como broncodilatadores além de transtornos do sono podem induzir ou piorar os sintomas do TDAH ^{5,6}.

RINOSSINUSITE ALÉRGICA E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO: ASSOCIAÇÃO

Assim como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, a Rinite

Alérgica também é uma doença de bastante prevalência, principalmente entre os pacientes pediátricos, e apresenta manifestações clínicas semelhantes ao TDAH. Há, nas duas enfermidades, registros de piora do aprendizado, ocorrência de transtornos do sono, irritabilidade, diminuição da capacidade de concentração e diminuição do rendimento ao executar tarefas. Devido ao consenso acerca da grande prevalência e da sintomatologia em comum, propõe-se que haja uma comorbidade entre essas duas patologias ^{7,8}.

Um estudo realizado por Chou, et al. buscou indicar a possível comorbidade entre essas duas disfunções, principalmente diante probabilidade do aumento de ocorrência de rinite alérgica entre a população diagnosticada com TDAH. O estudo analisou a prevalência de rinite alérgica em pacientes psiquiátricos portadores de TDAH em relação à população geral de Taiwan. O resultado obtido a partir do estudo demonstrou uma prevalência muito maior de doenças alérgicas como a rinite alérgica e a asma na população que possui o transtorno quando comparada à população normal, o que indica fortemente uma relação entre os dois transtornos ^{6,7}.

Diante do predomínio de doenças alérgicas no TDAH, há possíveis suspeitas de como um quadro de rinite alérgica poderia agravar o transtorno de déficit de atenção ou até mesmo induzi-lo. Inicialmente, vale ressaltar a influência da sintomatologia típica da rinossinusite e como seus sintomas provocam prejuízos cognitivos. Posteriormente, vale ressaltar também os possíveis efeitos neurocomportamentais da medicação utilizada para o tratamento de alergias ⁸.

Um sintoma recorrente em pacientes com rinite alérgica é a congestão nasal. Essa obstrução das vias aéreas superiores provoca ronco e apneia noturna, resultando numa piora na qualidade de sono do paciente durante as estações alérgicas, que poderá ser ainda mais

prejudicial ao paciente nos casos de rinite alérgica crônica. Pacientes com o sono prejudicado experimentam fadiga diurna e uma noite de sono insuficiente pode resultar em prejuízos cognitivos significativos como desatenção, dificuldade de concentração e piora no rendimento das atividades diárias. Tais características resultantes de uma má qualidade do sono são semelhantes à sintomatologia do TDAH, de modo que um diagnóstico de déficit de atenção pode ser resultado de uma rinite crônica não tratada. Transtornos do sono são significativos para o agravamento e/ou estabelecimento do transtorno de déficit de atenção, visto que é uma recomendação da associação psiquiátrica verificar a sua ocorrência antes de um prognóstico de TDAH ^{7,8}.

USO DE MEDICAMENTOS NA INDUÇÃO DO TDAH

Anti-histamínicos

Medicamentos anti-histamínicos sedativos provocam sonolência e letargia, o que pode explicar a piora do desempenho cognitivo durante as temporadas alérgicas. Para isso, é interessante que o médico prescreva anti-histamínicos de segunda geração, como a loratadina, pois esses não causam depressão no sistema nervoso central. Ademais, foi demonstrado que anti-histamínicos do tipo difenidramina podem dificultar o aprendizado ⁹.

Anticolinérgicos

São amplamente distribuídos para crianças com rinite alérgica em medicamentos administrados via oral. A ingestão oral desse componente está relacionada a inúmeras disfunções cognitivas ⁹.

Medicamentos isentos de prescrição médica (OTC)

A rinite alérgica é a doença alérgica crônica mais frequente na popu-

lação, diante disso, os medicamentos isentos de prescrição médica - chamados OTC - são amplamente consumidos e distribuídos, muitas vezes sem a recomendação médica. A maioria dos medicamentos OTC para o tratamento de rinite alérgica contam com a mistura de anti-histamínicos, anticolinérgicos, expectorantes e descongestionantes. Essa mistura, embora eficaz para o tratamento da rinite, não possui os efeitos colaterais conhecidos suficientemente, o que é preocupante, visto que além de anti-histamínicos e anticolinérgicos potencialmente apresentarem riscos para o sistema nervoso, também podem apresentar atropina em sua composição, um componente ligado à psicose em adultos e que pode provocar também hiperatividade e confusão mental ⁸⁹.

Broncodilatadores

Embora broncodilatadores não sejam utilizados para o tratamento direto de rinite alérgica, a asma é uma doença alérgica que tem relação direta com a rinite e que pode ser piorada ou até ser consequência de uma rinite alérgica não tratada corretamente. Segundo o 5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, medicamentos broncodilatadores podem induzir ou piorar o TDAH ⁹.

Outras Hipóteses Para A Comorbidade

Há outras hipóteses recentes que sugerem como a rinite alérgica poderia influenciar na piora do transtorno de déficit de atenção. Um pressuposto promissor consiste na teoria de que a alergia seria responsável por uma desregulação na resposta beta-adrenérgica e colinérgica, o que causaria um impacto neurocomportamental. Há também, uma hipótese que aponta a possibilidade de citocinas inflamatórias atravessarem a barreira hematoencefálica, causando assim, uma interferência

no sistema nervoso que poderia resultar comportamentos análogos ao do TDAH.

Supõe-se, também, que os sistemas nervoso e imune teriam uma relação importante através do Fator de Crescimento Nervoso (NFG), que serve de resposta cruzada entre os dois sistemas e é um importante regulador de produção de imunoglobulinas do tipo IgE. O NFG está presente em níveis aumentados em pacientes diagnosticados com TDAH, e o tratamento combinado de anti-histamínicos e estimulantes mostrou melhora tanto dos transtornos quanto na regulação do NFG^{9,10}.

TRATAMENTO COMBINADO

Visto o efeito sedativo e a depressão do Sistema Nervoso que alguns medicamentos utilizados para tratar a rinite alérgica podem causar, o estudo de Isaac Melamed and Melinda Heffron propôs um tratamento combinado de cetirizina (anti-histamínico) e metilfenidato (estimulante). Os pacientes analisados foram divididos em 3 tipos de tratamento: dois consistiam em cada medicamento administrado isoladamente e um terceiro que consistia na administração conjunta dessas drogas^{9,10}.

Os resultados da administração conjunta dos medicamentos resultaram em maior melhora tanto do quadro de rinite alérgica quanto o de TDAH. Além disso, foi observado também uma diminuição nos níveis séricos do Fator de Crescimento Nervoso (NFG), fato que propõe mais fortemente a relação entre esse fator e a comorbidade¹⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há fortes evidências de que a Rinite Alérgica e o Transtorno déficit de atenção e Hiperatividade possuem uma relação de comorbidade. As causas da associação entre esses transtornos podem ser inúmeras e são necessários maiores estudos para determiná-las e para tratá-las

de forma acertada. Primeiramente, é importante que psiquiatras investiguem a possível presença da rinite alérgica antes do diagnóstico de TDAH, visto que os sintomas de desatenção podem ser provenientes de uma alergia não tratada. Além disso, deve-se analisar melhor os efeitos de algumas medicações no sistema nervoso, de modo a estar ciente dos seus possíveis efeitos no paciente. É interessante utilizar anti-histamínicos de segunda geração, pois estes não apresentam ação depressora e anticolinérgica. A associação de drogas estimulantes junto a anti-histamínicos também é bastante promissora para os pacientes que apresentam as duas doenças concomitantemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D.S.M.V, American Psychiatric Association. *Manual de Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais*. Artes Médicas; 2014.p59-65.
2. Melamed I; Heffron M. "Attention Deficit Disorder and Allergic Rhinitis: Are They Related?," *Journal of Immunology Research* 2016.
3. Chou, Po-Han & Lin, Chih-Chien & Lin, Ching-Heng & Loh, El Wui & Chan, Chin-Hong & Lan, Tsuo-Hung. (2012). *Prevalence of allergic rhinitis in patients with attention-deficit/ hyperactivity disorder: A population-based study. European child & adolescent psychiatry*. 22. 10.1007/s00787-012-0369-3.
4. H. Milgrom and B. Bender, "Behavioral side effects of medications used to treat asthma and allergic rhinitis," *Pediatrics in Review*. 1995; 16(9): 333–336.
5. Vuurman E. F. P. M., van Veggel L. M. A., Sanders R. L., Muntjewerff N. D., O'Hanlon J. F. Effects of Semprex-D and diphenhydramine on learning in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 1996;76(3):247–252.
6. Marshall P. Attention deficit disorder and allergy: a neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychological Bulletin*.

1989;106(3):434–446.

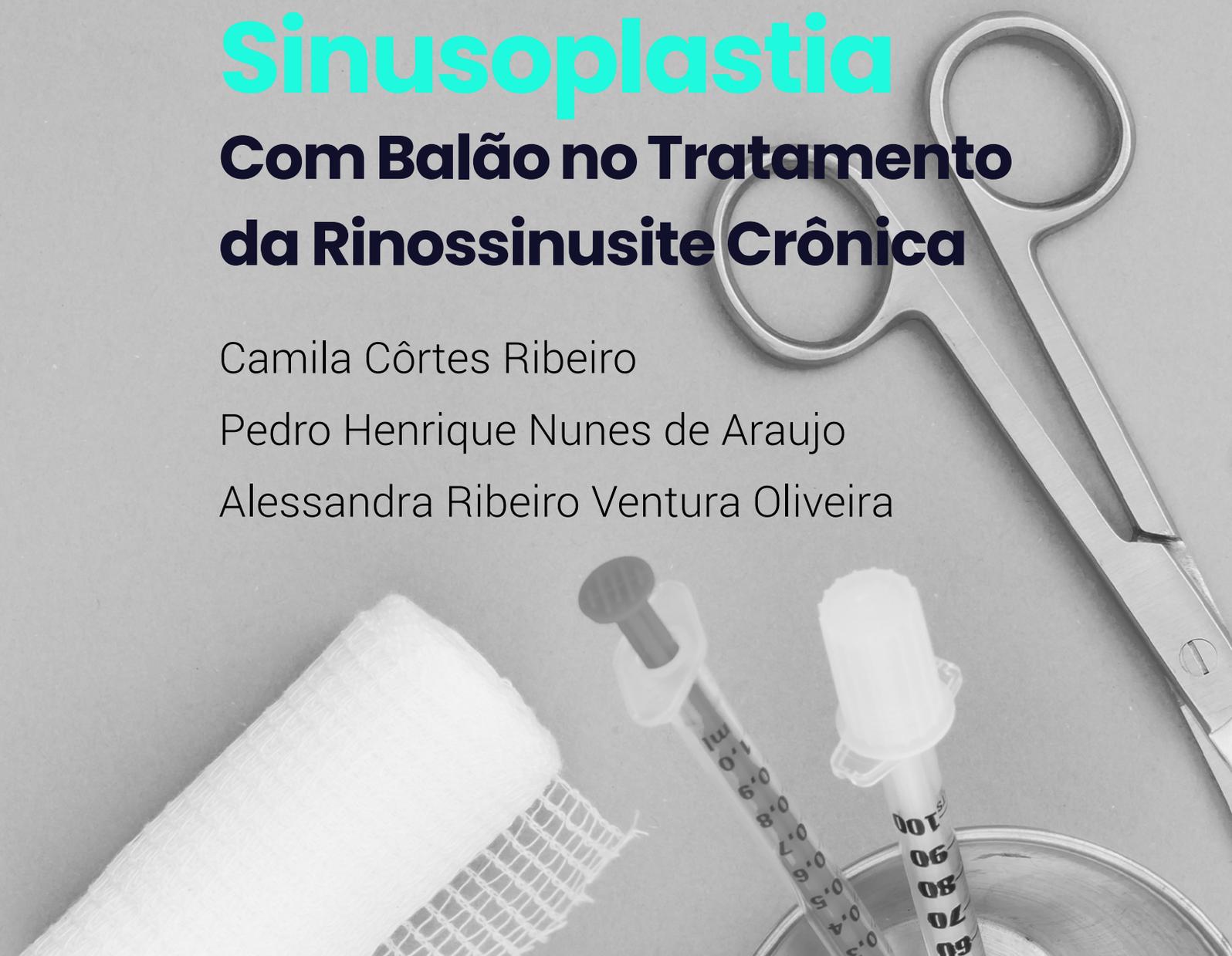
7. Brawley, B. Silverman, S. Kearney et al., "Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2004; vol. 92, no. 6, pp. 663–667.
8. P. S. Marshall, C. O'Hara, and P. Steinberg, "Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2000; vol. 84, no. 4, pp. 403–410.
9. Melamed I. Attention deficit disorder and allergic rhinitis—are they related? The benefit of using cetirizine in children with comorbid disease (ADHD and allergy) *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009; 103, article A129.
10. Settupane R. A. Complications of allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1999; 20(4):209–213.

5. Cirurgia Endoscópica Tradicional e Sinusoplastia Com Balão no Tratamento da Rinossinusite Crônica

Camila Côrtes Ribeiro

Pedro Henrique Nunes de Araujo

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





A rinossinusite, apesar de possuir baixa mortalidade, é uma doença com alta taxa de morbidade, e pode afetar não só o bem-estar físico do paciente, mas também o seu estado mental, causando constrangimento, noites mal dormidas, tristeza, frustração e irritabilidade. Tais sintomas atingem negativamente o rendimento escolar e laboral de indivíduos com essa condição, além de afetar o convívio com familiares e pessoas próximas. Esses fenômenos podem ser evitados por meio de medicações que aliviam os sintomas em momentos de exacerbação, porém esta é apenas uma medida de controle da doença e que dificilmente promove a cura isoladamente. Assim, pacientes com rinossinusite crônica (RSC) geralmente necessitam de longos períodos de tratamento, gerando um alto custo para a saúde pública^{1,2,3}.

O manejo de pacientes com rinossinusite crônica (RSC) consiste no emprego da terapia conservadora ou da intervenção cirúrgica, que objetivam alcançar o controle clínico da doença, isto é, a ausência dos

sintomas ou na não interferência destes na qualidade de vida do paciente ². A terapia conservadora varia de acordo com a presença ou ausência de pólipos e inclui medicamentos por via oral ou nasal. Os principais são:

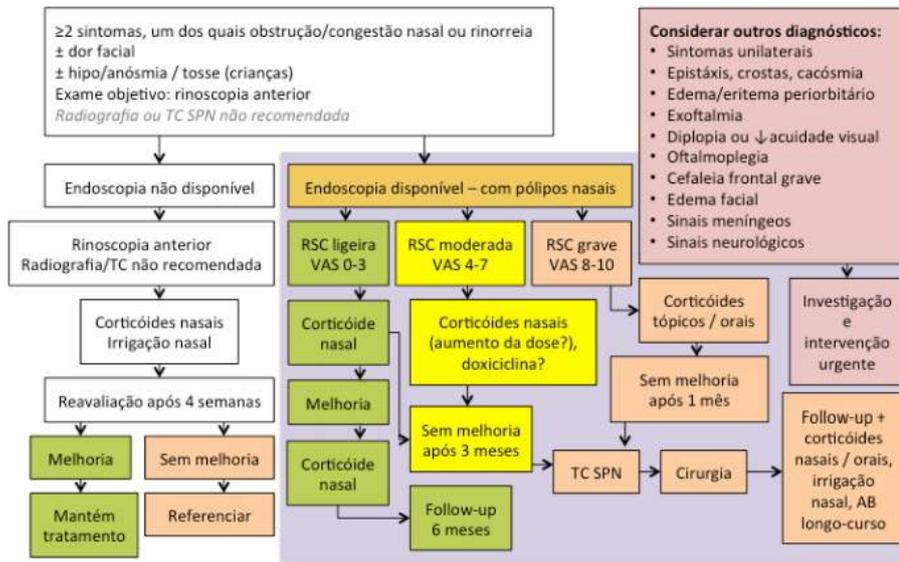
- **Antileucotrienos:** indicado para pacientes com RSC com pólipos nasais que também possuem asma, alergias e intolerantes ao ácido acetil salicílico.
- **Descongestionantes nasais:** usado para alívio dos sintomas, apesar de não haver evidências da real melhora em pacientes com rinosinusite aguda ou crônica.
- **Corticoesteróides:** administrados em um curto período de tempo (1 a 3 semanas) em pacientes com e sem pólipos nasal na RSC.
- **Antagonistas de receptores de leucotrienos:** tratamento adjuvante.
- **Antibióticos:** na RSC sem pólipos nasais, há evidências para o uso de antibióticos macrolídeos de dose baixa e de longa duração por 12 semanas. Recomendado para pacientes que não apresentaram melhora considerável ao tratamento com corticoesteróides^{4,5}.

Como dito anteriormente, RSC pode ser classificada em RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN). A classificação ocorre por meio de endoscopia nasal visualizando-se o meato médio. É de grande importância a identificação de qual tipo RSC um paciente é portador, pois há diferenças tanto no manejo terapêutico quanto no manejo cirúrgico ^{4,6}.

Segundo o estudo realizado por Deal e Kountakis, foi demonstrado que pacientes com RSCcPN possuem menor qualidade de vida do que pacientes com RSCsPN, além de apresentarem menor recupera-

ção das vias aéreas após a cirurgia e apresentarem uma necessidade significativamente alta de uma cirurgia de revisão^{5,7}.

Protocolo de atuação na RSC (cuidados de saúde primários) e RSCcPN

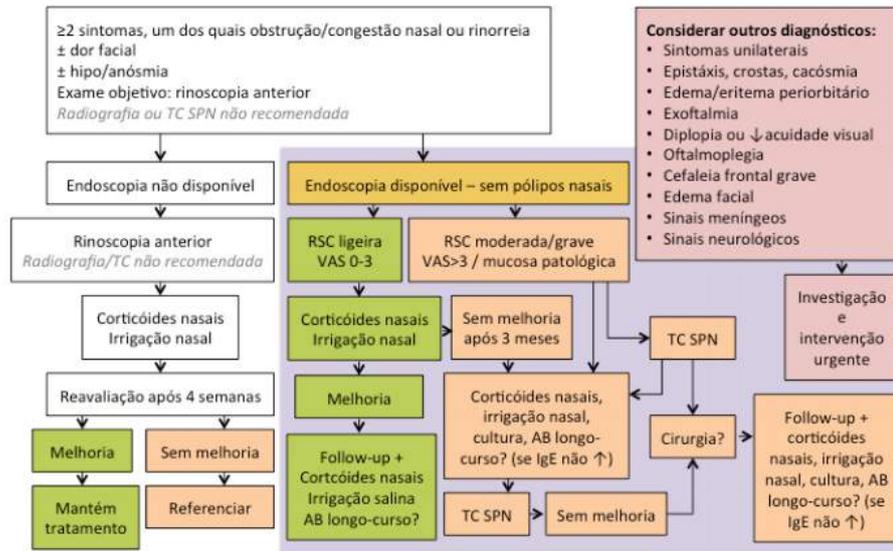


RSC: Rinosinusite crônica. TC SPN: Tomografia computadorizada dos seios perinasais. VAS: Escala analógica visual

Figura 1 - Protocolo de atuação na RSC (cuidados de saúde primários) e RSCcPN.

Fonte: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012: Atualização clínica

Protocolo de atuação na RSC (cuidados de saúde primários) e RSCsPN



RSC: Rinosinusite crônica. TC SPN: Tomografia computadorizada dos seios perinasais. VAS: Escala analógica visual

Figura 2 - Protocolo de atuação na RSC (cuidados de saúde primários) e RSCsPN.

Fonte: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012: Atualização clínica

Indicação cirúrgica

A intervenção cirúrgica é indicada quando não há uma melhora dos sintomas ao se utilizar a terapia conservadora máxima - corticosteroides tópicos ou sistêmicos, antibioticoterapia e irrigação salina nasal – em um período de três a seis semanas (alterando para cada cirurgia), e a RSC está afetando demasiadamente a qualidade de vida do paciente⁸.

A qualidade de vida do paciente pode ser mensurada por meio do questionário *SinoNasal Outcome Test 22* (SNOTT-22) que avalia o grau de desconforto gerado pelos principais sintomas causados pela RSC, e, ao ser utilizado ao longo do tratamento clínico, é possível detectar se houve uma evolução favorável ou se é necessária uma diferente abordagem. O SNOTT-22 é aplicado antes e depois do tratamento escolhido e avalia 22 sintomas da RSC adotando uma nota de 0 a 5 para cada pergunta, sendo zero a ausência dos sintomas e cinco a presença máxima dos sintomas. Pacientes com uma pontuação elevada no SNOTT-22, geralmente, são encaminhados para a intervenção cirúrgica. Assim, por meio desse questionário, criou-se um padrão para a indicação de cirurgia avaliando a qualidade de vida em pacientes com RSC, que antes era um fator randomizado⁸.

A cirurgia também é indicada quando há presença de alterações anatômicas significativas, detectadas por tomografia computadorizada (TC) e endoscopia nasal^{9,10}.

O *Lund-Mackay* é um método de score de classificação de TC que avalia as alterações anatômicas observadas. É avaliado a opacificação dos seios paranasais atribuindo uma pontuação para eles, sendo zero (nenhuma alteração), 1 (parcialmente opacificado) 2 (totalmente opacificado). O complexo ostiomeatal também é avaliado em: zero (não ocluído) ou 2 (ocluído). O score é obtido pela soma da pontuação

para os seios maxilar, etmoidal anterior, etmoidal posterior, esfenoidal e frontal e do complexo ostiomeatal. A pontuação global varia de 0 a 24. Para pacientes com alto score, a intervenção cirúrgica geralmente é indicada^{3,11}.

O complexo ostiomeatal é composto por: processo uncinado, bulla etmoidal, concha média, além dos espaços entre essas estruturas: infundíbulo etmoidal, hiato semilunar e meato médio (figura 3)¹⁰.

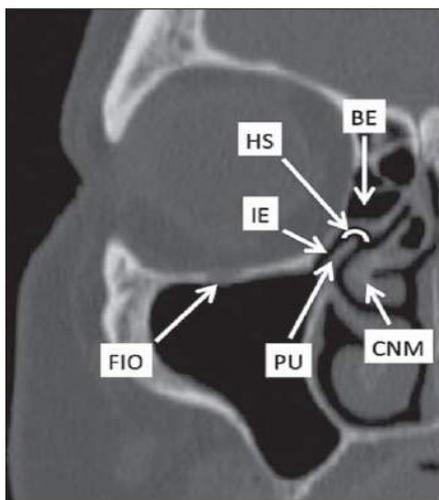


Figura 3 - Imagem no plano coronal demonstrando os componentes e relações anatômicas da unidade ostiomeatal. Em destaque: bula etmoidal (BE), concha nasal média (CNM), hiato semilunar (HS), infundíbulo etmoidal (IE), processo uncinado (PU), forame orbitário inferior (FIO), parte não integrante da unidade ostiomeatal.

Fonte: Gonçalves F.G, Jovem C.L, Moura L.O. Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2011 Sept - Oct;44(5):321-326.

O *Lund-Mackay* também foi adaptado para a classificação endoscópica, avaliando os seguintes critérios: presença bilateral de pólipos, edema, secreção e cicatrizes e crostas no pós-operatório¹².

Assim, o SNOTT-22, questionário que avalia a qualidade de vida e o *Lund-Mackay*, score de classificação de TC, são ferramentas utilizadas por médicos especialistas para auxiliar na escolha da conduta a ser seguida. Criando-se um padrão e diminuindo o número de procedimentos invasivos desnecessários^{3,8,11,12}.

A decisão de se submeter a um procedimento cirúrgico depende de fatores como o custo do tratamento, a confiança com o médico, o entendimento do processo cirúrgico e dos riscos inerentes, o grau de

desconforto produzido pela RSC e pelo uso dos medicamentos, entre outros fatores. É importante esclarecer ao paciente que a cirurgia tem como objetivo melhorar a sintomatologia e qualidade de vida, entretanto, dificilmente esse procedimento trará a remissão de todos os sintomas e possivelmente ainda necessitará do auxílio de medicações⁸.

Pré-operatório

O pré-operatório requer um exame de TC dos seios paranasais. O otorrinolaringologista precisa estudar a tomografia de cada paciente antes do procedimento cirúrgico, visto que, a região nasal possui grande complexidade devido a sua estrutura tridimensional e grande variabilidade anatômica. São consideradas variações anatômicas de grande relevância: *Agger nasi* (figura 4 e 5), desvio de septo obstrutivo, concha bôlhosa, pneumatização grande ou obstrutiva de concha média, processo uncinado proeminente, pólipos nasais, variações da bula etmoidal, células de Onodi (figura 6) e células Haller (figura 7)^{3,9,10,13}.

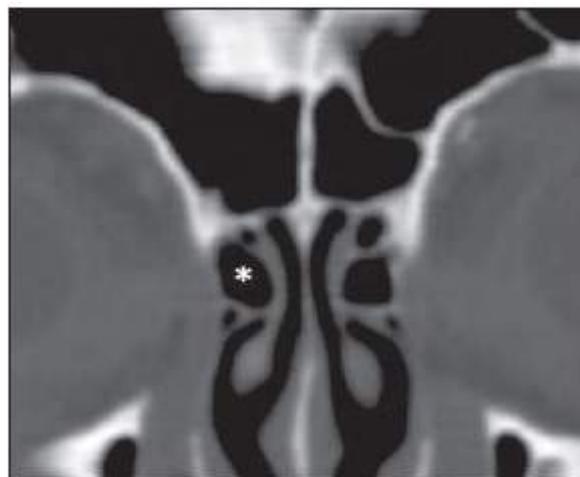


Figura 4 - Imagem no plano coronal ao nível das células do agger nasi em destaque (asterisco). Células agger nasi são consideradas as células etmoidais mais anteriores.

Fonte: Gonçalves FG, Jovem CL, Moura LO. Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico. *Radiol Bras.* 2011 Sept - Oct;44(5):321-326.

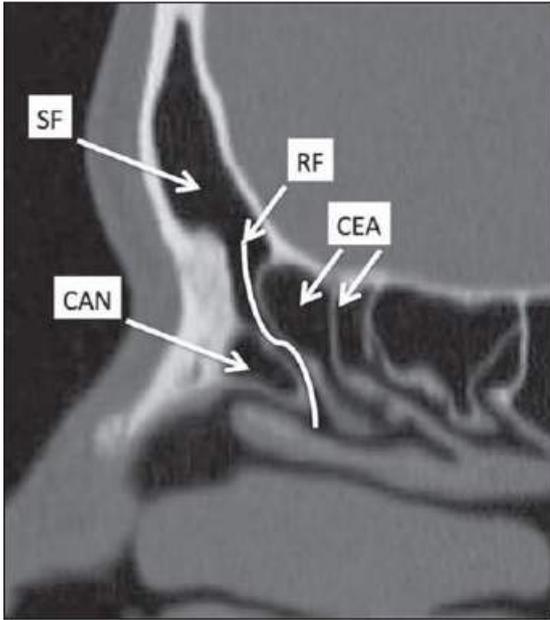


Figura 5 - Anatomia do recesso frontal (RF) no plano sagital e sua relação com as células etmoidais anteriores (CEA). Em destaque: a célula de agger nasi (CAN) e o seio frontal (SF). O recesso frontal é a via de drenagem do seio frontal e de algumas células do agger nasi, que geralmente tem forma de funil.

Fonte: Gonçalves FG, Jovem CL, Moura LO. Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2011 Sept - Oct;44(5):321-326.

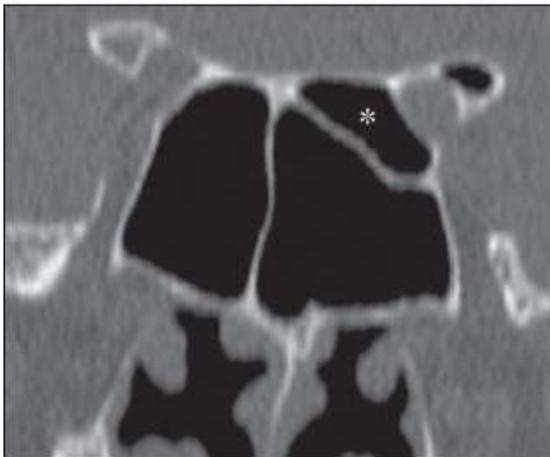


Figura 6 - Imagem no plano coronal demonstrando uma célula de Onodi (asterisco) imediatamente abaixo do canal do nervo óptico. O aspecto de seio esfenoidal de "dois andares" no plano coronal ajuda na identificação deste tipo de célula.

Fonte: Gonçalves FG, Jovem CL, Moura LO. Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2011 Sept - Oct;44(5):321-326.

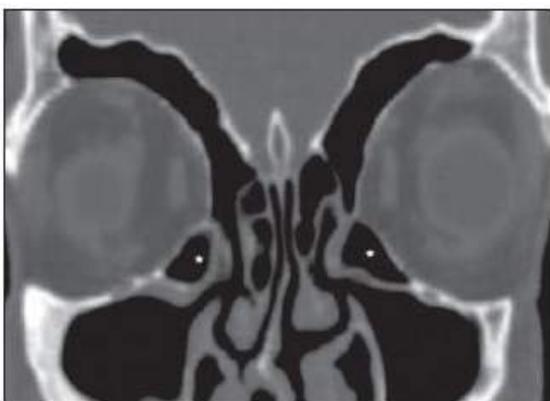


Figura 7 - Célula de Haller (asteriscos). Células etmoidais que se pneumatizam inferiormente às órbitas para o interior dos seios maxilares. Em situações especiais podem reduzir a unidade ostiomeatal e predispor à obstrução do infundíbulo maxilar.

Fonte: Gonçalves FG, Jovem CL, Moura LO. Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2011 Sept - Oct;44(5):321-326.

Geralmente na TC dos seios paranasais são realizados os cortes coronal e axial, que fornecem informações detalhadas sobre esta região. E, para cirurgias que envolvem a região do seio frontal, também é indicado a reconstrução sagital com cortes finos, a qual permite melhor análise do que a TC convencional⁹.

É necessário administrar antibiótico e corticoesteróides antes da cirurgia para os pacientes que possuem infecção aguda, afim de diminuir a inflamação, e conseqüentemente, reduzir a hemorragia durante a cirurgia. Ressaltando os pacientes que possuem pólipos nasais grandes, os quais possuem grande vascularização e o uso de um curso curto de esteroides é recomendado¹³.

Segundo a *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (EPOS 2012)*, é recomendado a adenoidectomia em crianças pequenas previamente à cirurgia endoscópica dos seios paranasais (CESPN). Tal procedimento melhora em 50% a RSC e, adotando essa medida, muitas vezes o tratamento cirúrgico para rinosinusite não é mais necessário, seguindo apenas a conduta clínica⁵.

Anestesia

Uma clara visualização do campo cirúrgico é o ponto chave para o sucesso de uma cirurgia endoscópica, em uma região de alta complexidade como a dos seios paranasais. Para garantir que isso ocorra, não pode haver hemorragias durante o procedimento, visto que, por ser uma área tão estreita até mesmo um pequeno acúmulo de sangue pode dificultar a visão do cirurgião. Em razão disso, ressalta-se a importância da anestesia que proporcione uma hipotensão sistêmica e vasoconstrição da mucosa nasal^{13,14}.

A hipotensão sistêmica pode ser assegurada pela via de decréscimo do débito cardíaco (DC) ou pela via de decréscimo da resistência

vascular sistêmica. A primeira via recorre de anestésicos que diminuíam a pré-carga e contrabilidade cardíaca (β -bloqueadores, remifentanil), e a segunda de vasodilatadores (bloqueadores do canal de sódio, sevoflurane, isoflurane, nitroprussiato de sódio). Devido a não utilização de vasodilatadores, conclui-se a superioridade da via de decréscimo do DC, que garante melhor visualização do campo cirúrgico. A pressão arterial alvo para alcançar hipotensão sistêmica, geralmente, é entre 50 e 70mm Hg¹⁴.

Atualmente, aconselha-se a utilização da anestesia total intravenosa (ATIV), visto que a anestesia inalatória provoca vasodilatação da grande rede de capilares presentes na mucosa nasal aumentando o risco hemorrágico. A ATIV é alcançada pela contínua infusão de propofol e um opióide, que varia de acordo com o cirurgião. O remifentanil é uma boa alternativa de opióide, considerando que reduz frequência cardíaca, DC e possui curto tempo de meia vida^{13,14}.

O paciente é colocado na posição Trendelemburg Reversa. Essa posição promove redução da pressão sanguínea da cabeça e pescoço e, conseqüentemente, decréscimo do DC. Consiste em posicionar a cabeça em um plano mais elevado que os pés¹⁵.

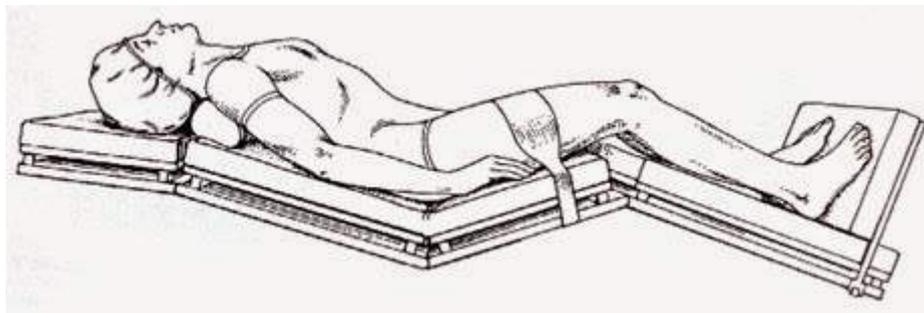


Figura 8 - Posição de Trendelemburg Reversa.

Fonte: Foto disponível em < <https://www.enfermagemnovidade.com.br/2014/08/posicao-cirurgica-e-os-cuidados-de.html> >

CIRURGIA ENDOSCÓPICA DOS SEIOS PARANASAIS (CESPN)

Nas últimas três décadas, o manejo do paciente com RSC evoluiu de cirurgias altamente invasivas para cirurgias minimamente invasivas e com alta preservação da mucosa saudável¹⁶. Estudos apontam que a CESPN alivia alguns sintomas da RSC e diminui o número de inflamações, melhorando a qualidade de vida do paciente. No entanto, não foi provado a sua superioridade ao tratamento clínico no alívio dos sintomas¹⁷.

O principal objetivo da CESPN é remover variantes anatômicas que estejam obstruindo ou bloqueando a drenagem dos seios paranasais, como também remover tecidos e ossos inflamados¹⁸. As principais indicações para esse procedimento estão listadas na tabela 1¹³.

Desordens Obstrutivas
Desvio do septo nasal (septoplastias)
Hipertrofia de cornetos (Turbinectomias, turbinoplastias)
Correção de atresia coanal
Doenças inflamatórias
Rinossinusite bacteriana crônica
Rinossinusite bacteriana aguda recorrente
Rinossinusite fúngica
Polipose nasossinusal
Mucoceles
Pólipo antrocoanal
Complicações agudas da rinossinusite aguda
Neoplasias
Biópsia de massas nasais ou tumores
Ressecções de lesões benignas ou baixa malignidade (i.e., papiloma invertido)
Tumor de Debulking
Desordens orbitárias
Descompressão orbital para oftalmopatia da Doença de Graves
Dacriocistorinostomia
Descompressão endoscópica do nervo óptico
Outros
Correção de fistula liquórica
Controle de epistaxe
Remoção de corpo estranho (nasal ou de seios da face)

Tabela 1- Indicações mais comuns para cirurgia endoscópica nasossinusal.

Fonte: Melo J.M, Zavarezzi F, Ribeiro U.J, Bittencourt S. Cirurgia Endoscópica Nasossinusal. Rev bras videocir 2006;4(2): 78-84

São procedimentos realizados durante a cirurgia: retirada do processo uncinado (uncinectomia), ressecção da bula etmoidal, abertura da lamela basal e etmoidectomia posterior, antrostomia do seio maxilar¹⁹.

- A retirada do processo uncinado (figura 3) é necessária para que ocorra abertura do infundíbulo etmoidal e melhor visualização do etmóide anterior, bula etmoidal, recesso frontal e o óstio do seio maxilar.
- A ressecção da bula etmoidal é necessária caso esta esteja comprometida ou quando esteja bloqueando a drenagem do seio maxilar, devido a um tamanho exacerbado.
- A abertura da lamela basal e etmoidectomia posterior são realizados caso ocorra comprometimento do etmóide posterior. A lamela basal se encontra posteriormente à bula etmoidal, desempenha papel de fixar a concha média à órbita e separa o etmóide anterior do posterior. A etmoidectomia consiste na remoção das células etmoidais. O acesso ao etmóide posterior, após a abertura da lamela basal, requer cuidado e precisão do cirurgião, visto que esse local possui relação com o nervo óptico. O cuidado é ainda maior quando há presença de células de Onodi.
- A antrostomia maxilar é a amplificação do óstio do seio maxilar utilizando pinças cortantes. Esse procedimento facilita a drenagem das secreções para a região nasal, porém, caso não haja cautela, pode ocorrer lesão do ducto nasolacrimal e da artéria esfenopalatina. A presença de célula de Haller pode ser confundida com o seio maxilar, reforçando-se a importância da avaliação de variantes anatômicas por TC no pré-operatório¹⁹.

Recesso frontal- A cirurgia no recesso frontal, quando este é acometido, geralmente é precedida de etmoidectomia. Também há necessidade da remoção de células de *Agger nasi*, caso presentes, para melhor visualização. Existem três principais técnicas de acesso ao recesso frontal propostas por Draf no livro *The Frontal Sinus*:

- Draf I – Drenagem Simples: a drenagem é estabilizada com a etmoidectomia total. Essa abordagem é indicada quando há mínimo acometimento do seio frontal e o paciente não está no grupo de risco, que inclui intolerantes à aspirina e asmáticos. Na maioria dos casos, o seio frontal é curado por causa da melhora na drenagem via seio etmoidal.
- Draf II a/b – Drenagem Expandida: drenagem é estabelecida após a etmoidectomia e remoção do assoalho do seio frontal entre a lâmina papirácea e a concha nasal média (tipo II a), ou o septo nasal (tipo II b). A técnica tipo II-a aumenta o tamanho do óstio do seio frontal para a sua dimensão máxima. Caso haja necessidade de um canal de drenagem ainda maior, é utilizado a técnica tipo II-b.
- Draf III – Drenagem Endonasal Média: é realizado a expansão da técnica tipo II-b, por meio da ressecção de porções do septo nasal superior localizado na região do assoalho do seio frontal. A abertura deve ter diâmetro de 1,5cm. Também ocorre ressecção do septo entre os seios frontais. O Draff III é indicado após cirurgias prévias do recesso frontal não terem obtido resultados favoráveis, e é considerado procedimento primário em pacientes com pólipos severos, asmáticos ou intolerantes à aspirina²⁰.



Figura 9 - Drenagem Draf III após 1 ano de pós-operatório. *ssf*, septo dos seios frontais; *rfs*, seio frontal direito; *lfs*, seio frontal esquerdo; *sn*, septo nasal; *re*, etmóide direito; *le*, etmóide esquerdo.

Fonte: Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf. In: Koutakis S, Senior B, Draf W. *The Frontal Sinus*: 2. Ed. Springer; 2016. Cap. 24, p. 219-231.

Seio esfenóide: O seio esfenóide, quando comparado aos outros seios paranasais, possui a anatomia mais variável. Por

possuir elementos vitais ao seu redor, a sua manipulação é um desafio ao cirurgião. Alguns desses elementos são: artéria carótida interna, nervo óptico, glândula pituitária e nervo Vidiano. A relação do seio esfenóide com essas estruturas se torna ainda mais íntima quando este é excessivamente pneumatizado. O acesso ao seio esfenoidal pode ser realizado pela via transnasal direta ou transetmoidal²¹.

SINUPLASTIA COM BALÃO (SCB)

Apesar da CESPAN ser considerada um método menos invasivo quando comparada às cirurgias abertas, ela remove o tecido ósseo e a mucosa nasal, ocasionando em modificações fisiológicas, sangramentos, dor e fibrose cicatricial no local da lesão, o que pode interromper a drenagem e dificultar no tratamento da RSC¹¹. Visando uma maior conservação da mucosa nasal, no decorrer da última década, a SCB foi desenvolvida como técnica alternativa de dilatação dos óstios paranasais¹⁸.

A SCB atualmente é empregada nos seios frontal, maxilar e esfenoidal, com microfraturas no local desejado, que remodelam a anatomia, ampliando os óstios, para melhor ventilação dos seios paranasais sem remover ou causar danos a mucosa nasal, o que faz ser um

procedimento menos invasivo, quando comparado a CESP. Além de localizar mais rápido os seios e reduzir o tempo cirúrgico²².

TÉCNICA

Após a montagem do material, cateter-guia, fio guia, balão e bomba, o conjunto é introduzido na cavidade nasal, podendo ser realizado sob anestesia geral ou local. Posteriormente, é realizada a dilatação dos óstios, começando pelo óstio do seio frontal, maxilar e posteriormente o esfenoidal esquerdo e em seguida os seios do lado direito. Adiante é utilizado endoscópios de 0 e 45 graus, por via endoscópica, com colocação do cateter-guia no local próximo ao óstio do seio paranasal, assim o fio-guia é introduzido no local desejado para a cateterização. Após o reconhecimento do fio-guia no seio paranasal o cateter balão é introduzido, através do fio-guia. Com a certificação do local do cateter, o balão é insuflado por meio da bomba e é mantido através do óstio por alguns segundos. A fina parede óssea é comprimida, resultando em microfraturas e ampliação da passagem para o seio paranasal^{18,22}.

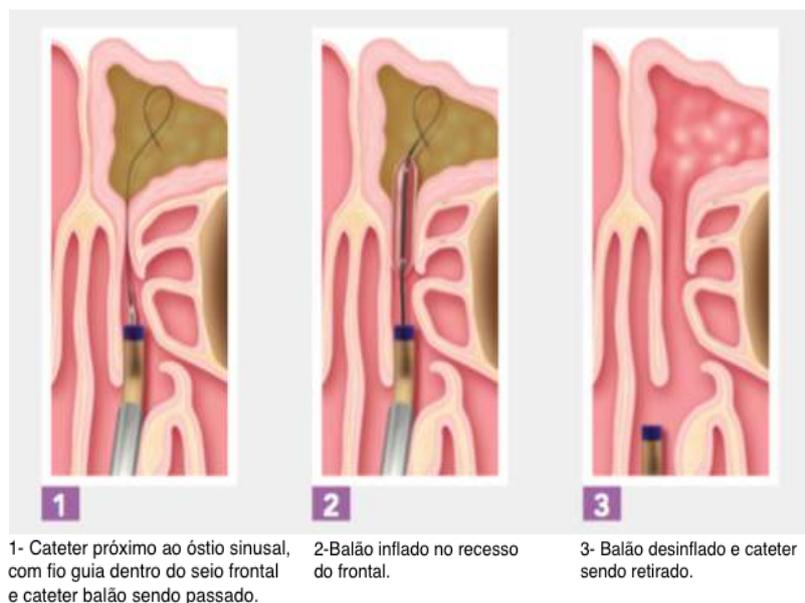


Figura 10: Técnica de Sinuplastia com balão.

Fonte: Neto W.C, Pinna F.R, Voegels R.L. Sinusoplastia por Balão: Revisão da Literatura. 2008;12(4):559-564 [acesso em 08 de fev, 2019]. Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/572.pdf>.

INDICAÇÕES

A indicação mais aceita para a realização da SBC é em pacientes que possuem RSC com alergia. Há também outras indicações para a utilização de balão para a dilatação dos óstios dos seios paranasais como (tabela 2) em casos de barotrauma; cirurgia pediátricas, quando possui acometimento dos seios paranasais e o cirurgião elege um método menos invasivo; aspiração de secreção em unidades de terapia intensivas; estenose de cicatriz pós-operatória²².

Tabela 2. Indicações atuais para o uso da sinuplastia.

Afecção	Seio Paranasal
Rinossinusite crônica	Frontal, maxilar e esfenoidal
Barotrauma	Frontal e maxilar
Seio silencioso	Maxilar
Pneumosinus dilatans	Frontal
Aspiração de secreção/abscesso	Frontal, maxilar e esfenoidal
Trauma	Frontal e maxilar
Paciente pediátrico	Maxilar

Tabela 2: Indicações para o uso da Sinuplastia

Fonte: Júnior JFN, Silva MLS, Santos FP, Stamm AC. Sinuplastia com Balão: Um Novo Conceito na Cirurgia

Endoscópica Nasal. 2008;12(4):538-545 [acesso em 08 de fev, 2019]. Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/569.pdf>.

Após vários estudos publicados, é possível provar que o procedimento de sinuplastia através do balão é uma técnica segura e eficaz na terapêutica da RSC. Visto que além de ser um método seguro, possui vantagens quanto a cirurgia endoscópica funcional, como menor ocorrência de hemorragia nasal, menor traumatismo na mucosa e por diminuir a necessidade de utilizar analgésicos e o tempo cirúrgico^{22,23}.

COMPARAÇÃO

Visto que o objetivo da SCB é a dilatação do óstio utilizando um balão

inflável, o risco de hemorragia é relativamente baixo, assim, esse procedimento pode ser realizado sob anestesia geral ou anestesia local. Já a CESPON é realizada sob anestesia geral na maioria dos países por possuir maior risco de hemorragia. Desse modo, a SCB possui vantagem sobre a CESPON em relação à escolha do método anestésico¹⁸.

Complicações durante a CESPON variam entre hemorragia nasal, sendo a mais comum, e lesões intraorbitais e intracranianas, mais raras²⁴. Na SCB as complicações são semelhantes às citadas, pois ao introduzir o fio guia pelo óstio ou ao inflar o balão há o risco de lesão orbital, vazamento do líquido cefalorraquidiano e lesão da dura-máter por fragmentos ósseos^{11,18}. Apesar de tal risco, relatos sobre complicações durante a SCB são raros na literatura e estão mais relacionados ao mau funcionamento do dispositivo²⁵.

Segundo um estudo de coleta de dados realizado na Finlândia, a metodologia intra-operatória e o pós-operatório de 36 pacientes que se submeteram à SCB foram comparados à 39 pacientes que se submeteram à CESPON. O grupo da SCB apresentou como vantagem a possibilidade do procedimento ser realizado dentro do consultório, sem a necessidade de um centro cirúrgico. Vantagem também observada no tempo de licença médica ser consideravelmente menor, o que pode indicar um processo de cicatrização mais rápido. O tempo médio de cirurgia foi igual para os dois grupos. Nenhum grupo apresentou complicações cirúrgicas¹⁸.

Os mesmos autores do estudo realizado na Finlândia se reuniram para comparar a redução dos sintomas e satisfação dos pacientes do estudo anterior após acompanhamento médio de seis anos após a cirurgia. Tanto os pacientes do grupo da SCB, como os pacientes da

CESPN relataram diminuição dos sintomas. Entretanto, o número de rinosinusites agudas, de secreções nasais e de congestões nasais no lado direito foi menos reduzido no grupo da SCB. Ambos grupos demonstraram estar bem satisfeitos com o procedimento cirúrgico. Durante o período de acompanhamento, quatro cirurgias de revisão (14%) foram realizadas no grupo da SCB e nenhuma no grupo da CESPN¹⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rinosinusite possui baixa mortalidade, porém é uma patologia de suma importância devido a elevada taxa de morbidade, visto que afeta o bem-estar do paciente, como foi supracitado¹. Assim, objetiva-se o controle da doença, seja de forma clínica ou cirúrgica, com a finalidade de alcançar ausência ou minimização dos sintomas, principalmente daqueles que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes².

Estabelecer o controle da doença de forma clínica é a conduta primária para o tratamento da RSC. A abordagem cirúrgica é indicada caso não seja observado melhoras significativas com a terapia conservadora máxima, fato que pode ser analisado por meio do preenchimento do questionário SinoNasal Outcome Test 22 (SNOTT-22). E deste modo, restabelecer a ventilação e a drenagem adequada dos seios paranasais, aliviando os sintomas^{8,22}.

Assim, optar pela cirurgia endoscópica dos seios paranasais, procedimento já estabelecido na área cirúrgica e com bom prognóstico mesmo em RSCs mais severas; ou pela sinuplastia com balão, a qual é um método novo, menos invasivo e com efetividade já comprovada, é algo a ser discutido com o paciente, apresentando os riscos relativos em cada situação e respeitando as suas opções individuais^{11,22}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bezerra T.F, Piccirillo J.F, Fornazieri M.A, Pilan R.R, Pinna F de R, Padua F.G, Voegels R.L. *Assessment of quality of life after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis*. Braz J Otorhinolaryngol. 2012 Apr; 78(2): 96-102.
2. Mascarenhas J.G, da Fonseca V.M, Chen V.G, Itamoto C.H, Silva C.A, Gregório L.C, Kosugi E.M. *Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps*. Braz J Otorhinolaryngol. 2013 May-Jun; 79(3): 306-11.
3. Rueda R.S, Valencia D.P, Fajardo L.E. *Factores pronósticos para cirugía endoscópica funcional en rinusinusitis crónica: Una revisión de la literatura actual*. Rev. Fac. Med. 2011; 19 (2): 232-240.
4. Mion O.G, Mello J.F Jr, Dutra D.L, Andrade N.A, Almeida W.L, Anselmo-Lima W.T et al. *Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases*. Braz J Otorhinolaryngol. 2017 Mar - Apr; 83(2): 215-227.
5. Fokkens W.J, Lund VJ, Mullol J, Bachert C. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012*. Rhinology Official Journal of the European and Internacional Societies. 2012 Mar; 50(Supl23): 139-186.
6. Santos N, Vales F, Moura C.P, Santos M. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012: Atualização clínica*. Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. 2013 Mar; 51(1): 25-34.
7. Deal R.T, Kountakis S.E. *Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes*. Laryngoscope. 2004 Nov; 114(11): 1932-5.
8. Marambaia P.P, Lima M.G, Macario H, Gomes A.M, Gomes L.M, Marambaia M.P, Santos O.M.D. *Use of the long-term quality of life assessment in the decision to indicate surgery in patients with chronic rhinosinusitis*. Braz J Otorhinolaryngol. 2018 Apr 22. pii: S1808-8694(18)30125-3.

9. Angélico F.V Jr, Rapoport P.B. *Analysis of the Agger nasi cell and frontal sinus ostium sizes using computed tomography of the paranasal sinuses*. Braz J Otorhinolaryngol. 2013 May-Jun;79(3): 285-92.
10. Gonçalves F.G, Jovem C.L, Moura L.O. *Tomografia computadorizada das células etmoidais intra e extramurais: ensaio iconográfico*. Radiol Bras. 2011 Sept - Oct;44(5): 321-326.
11. Abreu C.B, Balsalobre L, Pascoto G.R, Pozzobon M, Fuchs S.C, Stamm A.C. *Effectiveness of balloon sinuplasty in patients with chronic rhinosinusitis without polyposis*. Braz J Otorhinolaryngol. 2014 Nov-Dec;80(6): 470-5.
12. ABORL-CCF. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. Rev. Bras. Otorinolaringol. 2008; 74(2): 6-59.
13. Melo MA Jr, Zavarezzi F, Ribeiro UJ, Bittencourt S. *Cirurgia Endoscópica Nasossinusal*. Rev bras videocir. 2006 Jun;4(2): 78-84.
14. Carlton D.A, Govindaraj S. *Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Feb;25(1): 24-29.
15. Hathorn I.F, Habib A.R, Manji J, Javer A.R. *Comparing the reverse Trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Feb;148(2): 308-13.
16. Eloy J.A, Marchiano E, Vázquez A. *Extended Endoscopic and Open Sinus Surgery for Refractory Chronic Rhinosinusitis*. Otolaryngol Clin North Am. 2017 Feb;50(1): 165-182.
17. Koskinen A, Myller J, Mattila P, Penttilä M, Silvola J, Alastalo I, Huhtala H, Hytönen M, Toppila-Salmi S. *Long-term follow-up after ESS and balloon sinuplasty: Comparison of symptom reduction and patient satisfaction*. Acta Otolaryngol. 2016;136(5): 532-6.
18. Koskinen A, Mattila P, Myller J, Penttilä M, Silvola J, Alastalo I, Huhtala H, Hytönen M, Toppila-Salmi S. *Comparison of intra-operative characteristics and early post-operative outcomes between endoscopic sinus surgery and balloon sinuplasty*. Acta Otolaryngol. 2017 Feb;137(2): 202-206.

19. Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [homepage na internet]. Cirurgia Endoscópica dos Seios Paranasais [acesso em 03 fev 2019]. Disponível em: <http://www.otorrinousp.org.br>
20. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf. In: Koutakis S, Senior B, Draf W. *The Frontal Sinus*: 2. Ed. Springer; 2016. Cap. 24, p. 219-231.
21. Budu V, Mogoantă CA, Fănuță B, Bulescu I. *The anatomical relations of the sphenoid sinus and their implications in sphenoid endoscopic surgery*. Rom J Morphol Embryol. 2013; 54(1): 13-6.
22. Júnior J.F.N, Silva M.L.S, Santos F.P, Stamm A.C. *Sinuplastia com Balão: Um Novo Conceito na Cirurgia Endoscópica Nasal*. 2008;12(4): 538-545 [acesso em 08 de fev, 2019]. Disponível em :<http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/569.pdf>.
23. Neto W.C, Pinna F.R, Voegels R.L. *Sinusoplastia por Balão: Revisão da Literatura*. 2008;12(4):559-564 [acesso em 08 de fev, 2019]. Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/572.pdf>.
24. Humphreys I.M, Hwang P.H. *Avoiding Complications in Endoscopic Sinus Surgery*. Otolaryngol Clin North Am. 2015 Oct; 48(5): 871-81.
25. Chaaban MR, Rana N, Baillargeon J, Baillargeon G, Resto V, Kuo Y.F. *Outcomes and Complications of Balloon and Conventional Functional Endoscopic Sinus Surgery*. Am J Rhinol Allergy. 2018 Sep; 32(5): 388-396.



6.

Rinossinusite Crônica e Refluxo Gastroesofágico

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Natália Francis Gonçalves Farinha

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira



Rinossinusite (RS) e Doença do Refluxo gastroesofágico (DRGE) são duas doenças prevalentes na população brasileira. A primeira principalmente entre a faixa etária dos 18 aos 60 anos¹. A segunda com prevalência na população brasileira de 12% ². Ambas interferem em diversas esferas organizacionais, gerando grande impacto socioeconômico^{1,2}.

A RSC se subdivide em Rinossinusite crônica com polipose nasossinusal (RSCcPN) e em Rinossinusite sem polipose nasossinusal (RSCsPN)^{3,4}. Na primeira, observa-se predomínio de eosinófilos, padrão molecular Th2, com concentrações elevadas de interleucina-5 (IL-5) e imunoglobulina E (IgE) (figura 1). Na segunda, observa-se predomínio de infiltrado mononuclear, padrão molecular th1, com elevados níveis de interferon- γ (INF- γ) e fator transformador de crescimento- β (TGF- β)⁵. (figura 2).

FISIOPATOLOGIA DA RSC

A resposta inflamatória padrão é ativada pela lesão epitelial que promove a resposta inata e adquirida. Após a lesão, os PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) ligam-se aos receptores TLR (toll-like receptor) que induzem a secreção de citocinas, quimiocinas e proteínas no muco nasal (lisozimas e lactoferrina). Assim, instaura-se o processo inflamatório e o recrutamento de células para o local iniciador. O TLR ativa duas vias: via canônica (via MyD88 – myeloid differentiation primary response-88) ou alternativa (via TRIF – TIR domain containing adapter inducing interferon- β). Ambas são capazes de atuar no processo de transcrição gênica de moléculas, podendo polarizar a resposta para Th1 ou Th2, a depender da via⁴. (figura 3).

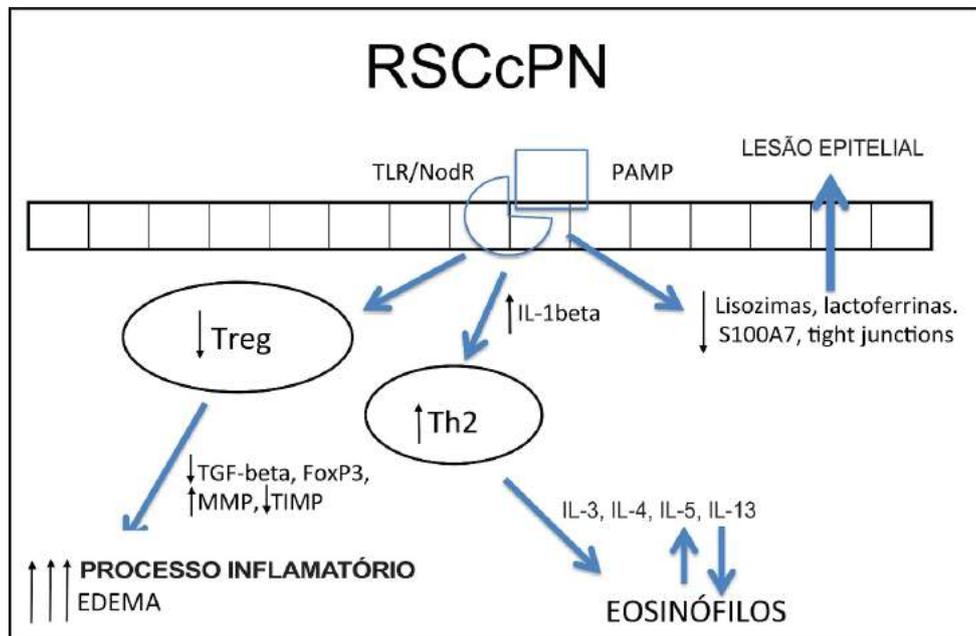


Figura 1: Resposta imunológica na Rinossinusite crônica com polipose nasossinusal polarizada para th2 com diminuição da resposta pelo Linfócito T regulador. O edema é resultado da resposta eosinofílica exacerbada⁵.

Fonte: Anselmo-Lima WT, Sakano E. Rhinosinusitis: evidence and experience. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2015;81(1):808-14.

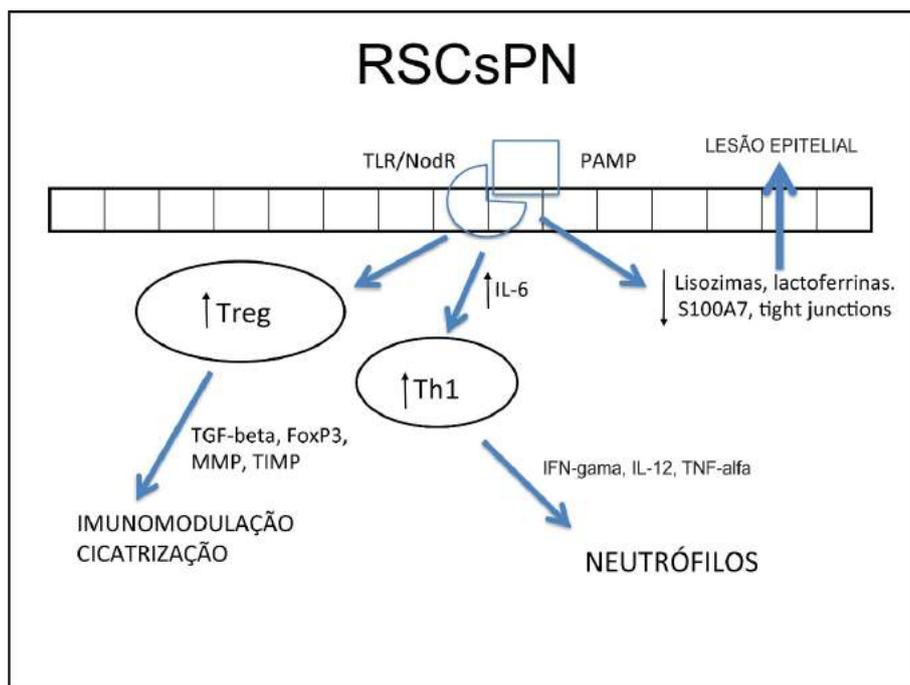


Figura 2: Resposta imunológica na Rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal polarizada para th1 com presença de altas concentrações de IL-6 e com aumento de Linfócitos T reguladores associado. Padrão de resposta neutrofílico em um processo inflamatório modulado⁵.

Fonte: Anselmo-Lima WT, Sakano E. Rhinosinusitis: evidence and experience. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2015;81(1): 808-14

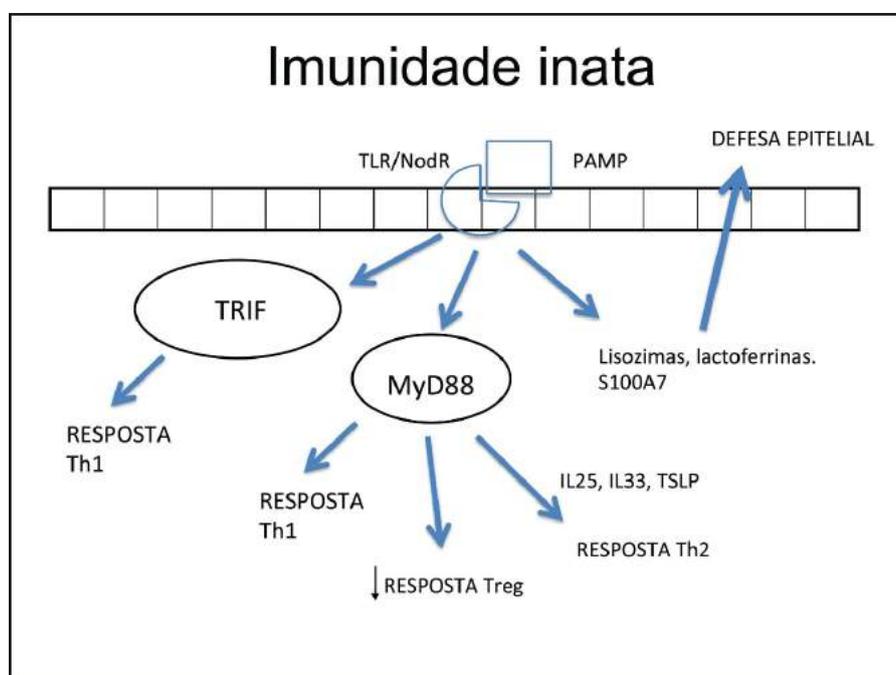


Figura 3: Imunidade inata na fisiopatologia da Rinossinusite Crônica. Atuação dos receptores toll-like (TLR) que se ligam ao PAMP tendo como resultado produção de citocinas th1 e th2 e diminuição de Linfócitos T reguladores. Utilização de duas vias: MYD88 E TRIF5.

Fonte: Anselmo-Lima WT, Sakano E. Rhinosinusitis: evidence and experience. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2015;81(1):808-14.

Doença do refluxo Gastroesofágico (DRGE) consiste no fluxo retrógrado do suco gástrico para o esôfago acompanhado de manifestações clínicas que podem estar relacionadas a diversas causas, sendo elas: hipotonia do esfíncter inferior do esôfago (EIE), alteração na barreira anti-refluxo gastroesofágico decorrente da hérnia hiatal por deslizamento, peristaltismo esofágico inadequado, lesão da mucosa esofágica, obesidade, gravidez e uso de estrógenos^{6,7}. Os principais sintomas são pirose e regurgitação ácida por pelo menos duas vezes por semana em um período de 4 a 8 semanas. Alguns sinais secundários podem estar presentes, tais como dor torácica, tosse, disfonia, pigarro, halitose e afta^{6,7}. O mecanismo exato da DRGE ainda é desconhecido, mas sabe-se da influência de fatores exógenos e endógenos. Dentre os fatores de risco, estão o aumento da frequência dos relaxamentos e diminuição do tônus do esfíncter esofágico, alterações no esvaziamento gástrico e nas barreiras anti-refluxo, obesidade, alergias, hérnia e tabagismo^{7,8,9}.

O diagnóstico pode ser realizado por meio da história clínica, endoscopia digestiva alta, caso negativo não exclui o diagnóstico, manometria esofágica, exame cintilográfico, teste terapêutico, além do exame de padrão ouro, a pHmetria^{10,11,12}.

ASSOCIAÇÃO ENTRE RSC E DRGE

A associação da RSC e do DRGE é algo recente nas literaturas e pode ser visualizada principalmente em pacientes com RSC refratária à abordagem clínica e cirúrgica⁷, muito relacionado a fatores de risco como asma, tabagismo, alergia, alterações estruturais dos cílios, imunodeficiência e intolerância à aspirina. A coligação das duas patologias depende de três fatores: Relação aumentada entre os grupos com a RSC possuindo

DRGE, mecanismo fisiopatológico coerente com as alterações nasossinusais e a regressão da RSC frente ao uso do tratamento para DRGE.

Em estudo de coorte com objetivo de relacionar a RSC com a DRGE, foram analisados 23.489 pacientes com RSC e o controles 93956. A taxa de DRGE foi maior no grupo com SRC (17,1% [4020 de 23.489]) do que no grupo controle (9,1%)¹³. Um outro estudo de N Siupsinskiene et al., 2018, fizeram um estudo caso controle, sendo o caso com 45 pacientes comparando a prevalência de pacientes com rinossinusite crônica com polipose relacionado a presença de *H. Pylori*. No estudo mostrou uma taxa de *H pylori* positiva significativamente maior na rinossinusite crônica com polipose nasal (28,9%) como comparado ao grupo controle (3,3%)¹⁴.

Há três mecanismos fisiopatológicos que podem explicar a correlação entre RSC e DRGE: 1) efeito do ácido na mucosa nasal; 2) estimulação vagal; 3) presença do *Helicobacter pylori* (HP)^{7,8}.

O efeito do ácido na mucosa nasal é explicado pela variação do Ph em região nasofaríngea pelo refluxo de conteúdo gástrico, o que pode resultar em alteração da motilidade dos cílios, inflamação da mucosa, edema, obstrução sinusal com consequentes infecções de repetição^{7,8}. Isso se deve ao fato de que o epitélio colunar pseudo-estratificado ciliar dessa região não confere proteção adequada ao ácido refluído⁵.

A estimulação vagal causada pelo ácido pode gerar inflamação, edema e diminuição da drenagem nasossinusal. Os sintomas são desencadeados principalmente por estímulos nos ramos aferentes responsáveis pelos arcos reflexos laríngeos e digestivo⁹.

O papel da infecção por *H. pylori* na rinossinusite crônica ainda não está completamente esclarecido, mas sabe-se que esse microrganismo pode ser detectado na mucosa nasal e no seio. Existem três

teorias que explicam a presença da bactéria na mucosa nasal: (1) a mucosa nasal e o seio atuam como reservatório para o *H. pylori*; (2) a cavidade oral é um reservatório para essa bactéria, e o microrganismo entra na cavidade nasal através do refluxo orofaríngeo; (3) o *H. pylori* infiltra-se na cavidade nasal através do refluxo gastroesofágico¹⁰. Sendo assim, sob o efeito da inflamação causado pela bactéria, a membrana mucosa dos seios transforma-se em hiperplásica, o que causa disfunção do clearance mucociliar, aumento do edema da mucosa nasal, resultando em hiperplasia¹⁰.

Em uma revisão sistemática do PREIS et al., 2017, foram encontrados quatro estudos analisando o IBP com a RSC, sendo que 3 obtiveram melhora. Porém, ainda é muito vago, controverso e muitos falham na confirmação diagnóstica da RSC ou da DRGE/RLF e baseiam-se apenas na melhora dos sintomas nasais⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentam uma prevalência da RSC com DRGE, sendo explicado por três mecanismos: efeito do ácido na mucosa, estimulação vagal e a presença do *H.pylori*. Além disso, o efeito terapêutico utilizando IBP, como, lansoprazol e omeprazol obtiveram melhoras em relação aos sintomas da RSC⁸. Contudo, mesmo com essas associações, a comprovação é conflitante, pois o número de estudos, a técnica e o uso dos exames complementares são divergentes. No entanto, essa associação deve ser lembrada no caso de pacientes refratários, pois é uma possibilidade de tratamento para melhora na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mello Jr J.F. *Diretrizes brasileiras de rinosinusites*. Rev Bras Otorrinolaringol 2008; 74: 1-59.

2. Henry Maria Aparecida Coelho de Arruda. *Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Feb 01]; 27(3): 210-215.
3. Coelho M.S, Spolaor M.R, Filho E.D.M, Sirena E, Romam P, Oliveira M.S.B, et al. *Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Refractory Chronic Sinusitis Upon Clinical Treatment*. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2009;13(3):300-303.
4. Anselmo-Lima W.T, Sakano E, Tamashiro E, Araujo E, Ortiz E, Pinna F. *Rhinosinusitis: evidence and experience*. Braz J Orthorhinolaryngol. 2015;81(Sup 1):S1–S49.
5. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. Rev. Bras. Otorrinolaringol. [Internet]. 2008 [cited 2019 Feb 01]; 74(2 Suppl): 6-59.
6. Laranjeira, M. Refluxo gastroesofágico. Pediatr. 2007. mod, 43(4), 159-178.
7. Deus, J.C., Lopes, L., Pereira, M., Marques, M.C., Simão, M.A., and Dias, O. 2015. *Associação do refluxo gastroesofágico com a doença nasossinusal crônica no adulto: Relação ou coincidência?* Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. 53(2): 113-9.
8. Sella Guilherme Constante Preis, Tamashiro Edwin, Anselmo-Lima Wilma Terezinha, Valera Fabiana Cardoso Pereira. *Relação entre rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico em adultos: revisão sistemática*. Braz. j. otorhinolaryngol. [Internet]. 2017 June [cited 2019 Feb 01]; 83(3): 356-363.
9. Benninger M.S, Campagnolo A. Chronic laryngopharyngeal vagal neuropathy. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:401-3.
10. Nikakhlagh S, Samarbafzadeh AR, Jahani M, Poostchi H, Kayedani G.A, Naghashpoor M, et al. Determining the role of *Helicobacter pylori* in chronic sinus infections using the polymerase chain reaction. Jundishapur J Microbiol. 2015 8(3):e20783.
11. Moraes Filho J.P.P, Hashimoto C.L. *Eu Consenso Brasileiro de Doença do Refluxo Gastroesofágico*. Foz do Iguaçu; 2000.

12. Coelho M.A, Henry A. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gas-troesofágico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2014; 27 : 210–5.
13. You S.K, Park B, Lim H, Kim M, Kong G, Geun H.C. *Gastroesophageal reflux disease increases the risk of chronic rhinosinusitis: a nested case-control study using a national sample cohort*. Int Forum Allergy Rhinol. 2018. <https://doi.org/10.1002/alr.22259>
14. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, Janciauskas D, Vaitkus S. *Intranasal Helicobacter pylori infection in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis*. J Laryngol Otol 2018;132:816–821. <https://doi.org/10.1017/S0022215118001299>

IV. Manual

Hipersensibilidade

a Medicamentos



Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Iago Icaro Murad Moura

Natália Francis Gonçalves Farinha

Caros alunos e colegas,

Com grande satisfação congratulo a profa. Alessandra Oliveira e todos os docentes e discentes envolvidos na elaboração desse manual. Sempre é um desafio elaborar um manuscrito desde a sua concepção até a editoração final. Com certeza é um tema extremamente útil que irá beneficiar os profissionais de saúde e principalmente a comunidade que irá se beneficiar dos procedimentos descritos.

*Prof. Dr Osvaldo Sampaio Netto Coordenador do Curso de Medicina da
Universidade Católica de Brasília - UCB*

Prezados alunos e colegas,

As reações de hipersensibilidade a medicamentos continuam sendo causa frequente de reações mediadas por mecanismos imunes específicos e podem ser induzidas por vários tipos de fármacos disponíveis no mercado.

Quando um paciente ou familiar refere alergia a algum fármaco, é preciso verificar a informação cuidadosamente. Um diagnóstico incorreto, baseado somente em dados clínicos imprecisos, pode prevalecer por anos e muitos pacientes não serem medicados, mesmo após serem diagnosticados como não alérgicos.

Este manual encerra o ciclo da série LAI e foi produzido com muito carinho e estudo pelos alunos integrantes da Liga de Alergia e

Imunopatologia (LAI) da Universidade Católica de Brasília, orientados pela Prof.^a Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira. A LAI agradece a todos que colaboraram com a produção da série em todos os anos..

Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia - LAI da Universidade Católica de Brasília - UCB

Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da Universidade Católica de Brasília - LAI

Orientadora Docente: Profa. Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Coordenador Executivo: Vinícius Almeida dos Santos

Coordenador Geral: Natália Vargas do Nascimento

Coordenador de Ensino: Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Coordenador de Pesquisa: João Vitor Giachini

Coordenador de Extensão: Emília Cristina de Paula Pedra

Membros:

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Emília Cristina de Paula Pedra

Fagner Ribeiro Porto

Gabriel Afonso Miguel Meira e Silva

Iago Icaro Murad Moura

João Vitor Giachini

Karine Viveiros Cardoso da Trindade

Lucas Nunes Menezes Regis Serafim

Marcos Vinícius Pereira Freire

Murilo Rocha de Sá

Natália Francis Gonçalves Farinha

Natália Vargas do Nascimento

Pedro Henrique Nunes de Araújo

Thiago de Araújo Nunes

Vinícius Almeida dos Santos

Colaboradores

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Gastroenterologista Pediatra – Hospital Regional de Ceilândia - HRC.
Profa. de Pediatria da Universidade Católica de Brasília – UCB. Dou-
tora em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília
– UNB. Orientadora Docente da Liga Acadêmica de Alergia e Imuno-
patologia da UCB.

Caio Vinícius de Castro Lima Martins

Estudante 6º semestre do Curso de Medicina da UCB. Diretor de Ensi-
no da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Emília Cristina de Paula Pedra

Estudante 6° semestre do Curso de Medicina da UCB. Diretora de Extensão da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Fagner Ribeiro Porto

Estudante 2° semestre do Curso de Medicina da UCB.

Iago Ícaro Murad Moura

Estudante 10° semestre do Curso de Medicina da UCB.

João Vitor Giachini

Estudante 3° semestre do Curso de Medicina da UCB. Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Natália Francis Gonçalves Farinha

Estudante 8° semestre do Curso de Medicina da UCB.

Natália Vargas do Nascimento

Estudante 3° semestre do Curso de Medicina da UCB. Vice - Presidente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Pedro Henrique Nunes de Araújo

Estudante 10° semestre do Curso de Medicina da UCB.

Vinícius Almeida dos Santos

Estudante 3° semestre do Curso de Medicina da UCB. Presidente da Liga Acadêmica de Alergia e Imunopatologia da UCB.

Campus I: QS 07 Lote 01 EPCT - Águas Claras - Brasília DF - CEP: 71966-700
- Telefone: (61) 3356-9000 Campus II: SGAN 916 Módulo B Avenida W5 - Asa
Norte - Brasília DF - CEP: 70790-160 - Telefone: (61) 3448-7134 Campus III:
SHIGS 702 Conjunto 02 Bloco A - Asa Sul - Brasília DF - CEP: 70330-710 - Te-
lefone: (61) 3226-8210 www.ucb.br

Conteúdo

1. Reações Adversas a Medicamentos.....	276
2. Benzodiazepínicos: Reações Anafiláticas e Anafilactóides.....	287
3. Reações Cutâneas a Medicamentos.....	298
4. Carbamazepina e Reações de Hipersensibilidade.....	306
5. Reações Adversas a Meio de Contraste Iodado.....	312
6. Anti-inflamatórios Não Esteroides e Reações de Hipersensibilidade.....	324

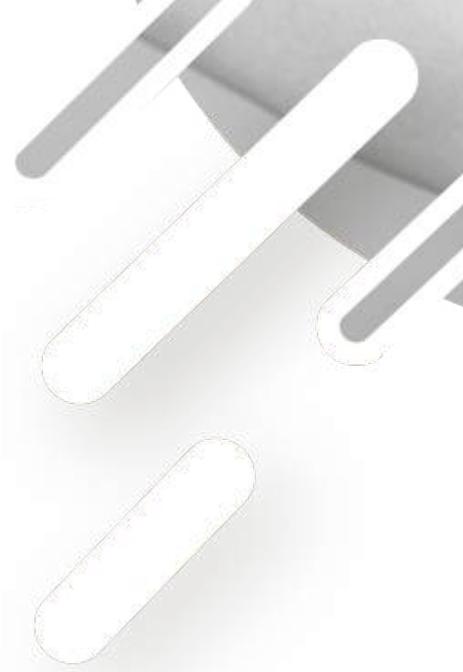
1.

Reações Adversas a Medicamentos

Vinícius Almeida dos Santos

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





Reação Adversa a Medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas ¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) (acidentais ou intencionais) ².

Classificação:

A classificação proposta por Rawlins e Thompson, é considerada a

mais adequada e tem sido a mais empregada. Segundo ela, as reações adversas produzidas por medicamentos poderiam subdividir-se em dois grandes grupos:

Reações do tipo A (ou previsíveis ou preveníveis*): a partir de uma proposta mnemônica ou dose relacionadas, isto é, as que resultam de efeitos farmacológicos normais, no entanto aumentados, essas reações seriam o resultado de uma ação e um efeito farmacológico exagerado de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais. Podem ser tratadas simplesmente com a redução da dose do medicamento. Dentre elas estão: toxicidade ou dose excessiva, efeitos colaterais em doses farmacológicas interação, interação medicamentosa, efeitos secundários indiretos mas não inevitáveis da ação farmacológica da droga ^{1,2}.

Reações tipo B (ou imprevisíveis ou impreveníveis*) tendem a ser incomuns/anormais, imprevisíveis/inesperadas e potencialmente mais graves, resultam de um efeito aberrante não relacionadas à dose nem às atividades farmacológicas da droga – por isso também chamadas de bizarras. As reações imprevisíveis estão associadas à suscetibilidade individual e, quando ocorrem, frequentemente é necessária a suspensão do medicamento. Elas podem ser conseqüentes do que é conhecido **como reações de hipersensibilidade ou reações imunológicas**. Também podem constituir **reações idiossincráticas** ao medicamento ou ser conseqüentes de algum outro mecanismo (reações de hipersensibilidades, intolerância em indivíduos suscetíveis e psicogênicas, segundo A. Grumach, (2009)). Por isso, reações tipo B são mais difíceis de prever, ou mesmo de identificar, e representam o foco principal da farmacoepidemiologia ^{1,2}.

Reação Adversa Grave

A Reação adversa grave é um efeito nocivo, que ocorre durante tratamento medicamentoso e pode resultar em morte, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita, efeito clinicamente importante, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente. O termo “ameaça à vida” se refere a uma reação em que o paciente apresenta risco de morte no momento da ocorrência da reação, não se referindo a uma reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com maior intensidade. O termo “efeito clinicamente importante” é apropriado quando a reação for perigosa ou requeira intervenção para se prevenirem os outros desfechos descritos na definição. A reação adversa não-grave é aquela que não se enquadra no conceito de reação adversa grave, descrito acima ^{2,3}.

Epidemiologia

Estima-se que as reações adversas aos medicamentos estão entre 15 a 30% dos pacientes internados e ao redor de 5% das prescrições ambulatoriais. As complicações relacionadas a fármacos são estimadas em cerca de 1 a 15%. A maioria das reações a drogas é de intolerância, de natureza leve e auto limitada, constituindo cerca de 75% das RAD. As reações de hipersensibilidade respondem por aproximadamente 25% do total das reações adversas a medicamentos. As reações alérgicas, desencadeadas por mecanismo imunológico, estão entre 5 a 10% das RAD. Ocorre morte por choque anafilático em 1/10.000 prescrições ⁴.

Drogas como substâncias imunogênicas

Para que uma substância seja considerada imunogênica (antígeno verdadeiro) necessita ter determinada estrutura e geralmente peso molecular superior a 5000 daltons (macromolécula). Em sua maioria,

os fármacos são fracamente imunogênicos, com baixo peso molecular (1000 daltons). Poucos medicamentos são capazes por si só de provocar uma resposta imunológica, pois, somente alguns constituem antígenos completos: alguns hormônios, papaína, soros heterólogos e extratos orgânicos. As drogas, em sua maioria, funcionam como haptenos, ligando-se covalentemente a moléculas carreadoras (proteínas, carboidratos ou ácidos nucleicos), sendo a especificidade do complexo (hapteno-carreador) determinada pelo hapteno. Os estímulos para a síntese de anticorpos ou sensibilização de linfócitos requerem um antígeno completo. Normalmente, a ligação entre haptenos e proteínas plasmáticas não é covalente, sendo fraca para que se forme um complexo imunogênico. Acredita-se que, nas reações alérgicas a drogas, ocorra algum tipo de reação que permita o estabelecimento destas ligações covalentes. Não se conhece até hoje a maioria dos verdadeiros conjugados nas reações a drogas, com exceção da penicilina, acetaminofen e proctolol ⁵.

Mecanismo da Alergia a Medicamentos

Historicamente, as reações imunológicas a medicamentos foram descritas no contexto da classificação de Gell e Coombs. Este modelo continua sendo clinicamente útil, embora a maior parte das RAM não envolva mecanismos imunológicos específicos ⁶.

Tipo I: As reações alérgicas de tipo I (mediadas por IgE ou anafiláticas) ocorrem quando um antígeno farmacológico interage para estimular a ligação cruzada de anticorpos IgE adjacentes ligados às superfícies de mastócitos ou basófilos (A interação destes antígenos com a IgE específica ligada aos mastócitos ou basófilos via FcεRI, receptor de alta afinidade para IgE), com consequente ativação celu-

lar e liberação de vários mediadores farmacologicamente vasoativos (histamina, triptase, leucotrienos, prostaglandinas, fator de necrose tumoral- α [TNF- α]). As manifestações poderão ser locais ou sistêmicas. Os sintomas ocorrem em questão de segundos a minutos após a exposição e variam de anafilaxia total e choque anafilático a qualquer componente subsequente, tais como prurido, rubor, angioedema (preferencialmente, pré-orbital, periorbital, perioral ou genital), urticária, broncoespasmo, edema de laringe, rinoconjuntivite, hipotensão, taquicardia, náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais ou uterinas. Entre os medicamentos, os que mais comumente podem produzir reação tipo I estão os antibióticos (mais frequentemente a penicilina), soros de origem animal, hemoderivados, hormônios (tireoidiano, insulina), vacinas (toxóide tetânico), vacinas que contenham proteínas de ovo, ferro, dextran, nitrofurantoína, extratos e vacinas para alergia, etc^{6,7,8,9}.

Tipo II: São reações que resultam de ação citotóxica de anticorpos IgG ou IgM, com a presença ou não de complemento. Podem ocorrer pelo mecanismo Hapteno X células: a droga reage com a membrana celular, formando complexos estáveis (ex.: anemia hemolítica por penicilina). As células-alvo afetadas incluem eritrócitos, leucócitos, plaquetas e provavelmente células precursoras hematopoiéticas na medula óssea. A penicilina reage com a membrana de eritrócitos formando o complexo peniciloil que é estável. A IgG é específica para o hapteno, levando à lise celular. O complemento parece não ter papel importante nesta reação. As manifestações clínicas das reações de tipo II incluem: anemia hemolítica imune, trombocitopenia e granulocitopenia. A anemia hemolítica tem sido atribuída à penicilina e seus

derivados, às cefalosporinas, à levodopa, à metildopa, à quinidina e a alguns fármacos anti-inflamatórios. As cefalosporinas são, hoje, a causa principal. Os casos comprovados de imunotrombocitopenia são devidos à quinina, quinidina ou antibióticos sulfonamida ^{6,7,8,9}.

As reações de tipo III (por imunocomplexo) são outra reação mediada por IgG. O imunocomplexo formado (antígeno-anticorpo) é de alta afinidade podendo ser absorvido passivamente por uma célula alvo e ativar o complemento. Estas células alvo são chamadas de “transeuntes inocentes” (innocent bystanders). Neste mecanismo, nem sempre a droga ou seu anticorpo específico tem grande afinidade para a célula alvo.]. Os sintomas clínicos de uma reação de tipo III podem ser hipersensibilidade, vasculite de pequenos vasos e/ou doença do soro. A doença do soro pode se manifestar como lesões cutâneas (urticária, angioedema, erupção maculopapular ou morbiliforme, púrpura apalpável), artralgias e artrite, linfadenopatia, febre, nefrite e hepatite. A doença do soro em geral ocorre após 1-4 semanas de exposição ao fármaco, mas pode ocorrer antes em pacientes previamente expostos. Os fármacos não proteicos são a causa mais comum de doença do soro. A maioria dos relatos menciona o cefaclor, seguido de trimetoprima-SMX, cefalexina, amoxicilina, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e diuréticos. A vasculite pode estar localizada principalmente na pele, em forma de púrpura apalpável, geralmente encontrada nas pernas. Os órgãos internos mais comumente afetados são o trato gastrintestinal, os rins e as articulações. As síndromes lúpicas induzidas por fármaco, também, são reações de tipo III. O envolvimento renal e a presença de anticorpos anti-DNA de fita dupla são comuns, incluindo anticorpos anti-histona a partir do uso de pro-

cainamida, hidralazina ou fenitoína; anticorpos anticitoplasma de neutrófilo perinucleares (p-ANCA) pelo uso de minociclina; e anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B pelo uso de tiazidas ^{6,7,8,9}.

Reações Tipo IV: Hipersensibilidade celular tardia. Tipicamente se desenvolvem em 24-72 horas após a exposição tópica. Substâncias usadas topicamente fixam-se a proteínas da pele (grupo amino ou sulfidril) reagindo com linfócitos sensibilizados, levando ao quadro clínico (cutâneo) conhecido como dermatite de contato: eritema, edema, vesículas, pápulas, podendo surgir, conforme a gravidade, exsudação, crostas e necrose cutânea. Exemplos de drogas (medicamentos e substâncias químicas de uso profissional) que podem sensibilizar topicamente: neomicina, penicilina, prometazina, parabenos, sulfas, timerosal, mercúrio cromo, cloranfenicol, etc ^{6,7,8,9}.

Variações individuais nas vias de metabolização podem contribuir para uma suscetibilidade individual de alergia a drogas. O componente familiar pode envolver vias metabólicas e de processamento antigênico geneticamente determinados. Isto explicaria o fenômeno de hipersensibilidade a drogas em familiares, mas um certo padrão individual não seria herdado. Múltiplos antígenos, derivados de drogas haptениzadas, têm o potencial de se desenvolverem nos vários tecidos. Uma resposta imune humoral, celular ou citotóxica específica a uma droga que está covalentemente ligada a um tecido tem o potencial de desenvolver danos. Por exemplo, a resposta imune a drogas ligadas a um tecido cutâneo ou a eritrócitos, pode levar a erupções cutâneas ou anemia hemolítica, respectivamente. A resposta também pode ocorrer contra a proteína carreadora, com quebra da tolerância e desencadeamento de uma doença auto-imune (lúpus eritematoso sistêmico

induzido por drogas). No entanto, as respostas de hipersensibilidade de maior risco de vida e mais importantes à terapêutica são representadas pelas reações alérgicas mediadas por IgE, em que a droga se liga a duas moléculas de IgE específica que estão fixadas aos receptores de mastócitos e/ou basófilos, iniciando uma série de eventos bioquímicos. Estas células se desgranulam, liberando uma série de mediadores farmacologicamente vasoativos, como, por exemplo, a histamina. Dependendo de onde estas substâncias são liberadas, as manifestações poderão ser locais ou sistêmicas. Entre as drogas, as que mais comumente podem produzir reação tipo I estão os antibióticos (mais frequentemente a penicilina), soros de origem animal, hemoderivados, hormônios (tireoidiano, insulina), vacinas (toxóide tetânico), vacinas que contenham proteínas de ovo, ferro, dextran, nitrofurantoína, extratos e vacinas para alergia, etc. Apesar de se reconhecer a ocorrência de vários mecanismos de hipersensibilidade, com poucas exceções, as formas antigênicas, as vias de processamento e a apresentação antigênica, ainda, não estão bem esclarecidas ^{6,7}.

REAÇÕES PSEUDO-ALÉRGICAS OU ANAFILACTÓIDES A MEDICAMENTOS

O quadro clínico é semelhante ao desencadeado pelas reações alérgicas, porém, não há participação de uma resposta imune específica. As reações anafilactóides podem ser desencadeadas pelos seguintes mecanismos: desgranular diretamente mastócitos e basófilos que liberam seus mediadores vasoativos sem a participação da IgE, anafilatoxinas derivadas do sistema complemento e alterações no metabolismo do ácido araquidônico. Uma série de bases orgânicas pode induzir a liberação de histamina nos mastócitos, o composto

mais ativo que se conhece é o composto 48/80, produto da condensação do p-metoxifeniletil metilamina com o formaldeído. As principais substâncias histamino-liberadoras são: a) drogas diagnósticas: radio-contrastes, fluoresceína; b) opiáceos: morfina, codeína, meperidina; c) anti-infecciosos: clortetraciclina, polimixina B e quinina; d) relaxantes musculares: curares, d-tubocurarina; e) drogas vasoativas: atropina, anfetamina, papaverina, hidralazina; f) outros produtos: sais biliares, tiamina, dextram, transfusão de sangue, plasma; g) alimentos: clara de ovo, morango, tomate, lagosta, frutas cítricas; h) outras: aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, exercícios, benzoatos^{8,9}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergwerk, R. B. Apenas de 10 a 20% das reações adversas a medicamentos são consideradas alérgicas. Disponível em: <<https://www.minhavidacom.br/saude/materias/17693- apenas-de-10-a-20-das-reacoes-adversas-a-medicamentos-sao-consideradas-alergicas>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
2. Carolina, A.; Araujo, F.; Borin, D. F. *Em Reações Adversas a Medicamentos*. v. 49, n. 4, p. 267–278, 2012.
3. Grumach, A. S. *Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência*.
4. Luiz, P.; Guerra, A. *Alergia a Medicamentos*. ASBAI, p. 125–132, 2005.
5. MENON, S. Z. et al. *Reações Adversas a Medicamentos (RAMs)*. Saúde em Revista, v. 7, p. 71–79, 2005.
6. Motta, A. A. et al. *Reações adversas a drogas (R. A. D.) Adverse drugs reactions*. v. 84, n. 1, p. 10–17, 2005.
7. Nagao-Dias, A. T. et al. *Reações alérgicas a medicamentos*. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 4, p. 259–266, 2004.
8. Pichler, W. J.; Naisbitt, D. J.; Park, B. K. *Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

nology, v. 127, n. 3 SUPPL., p. S74–S81, 2011.

9. Regateiro, F.; Faria, E. *Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos*. Revista Portuguesa De Imunoalergologia, p. 63–78, 2016.

2.

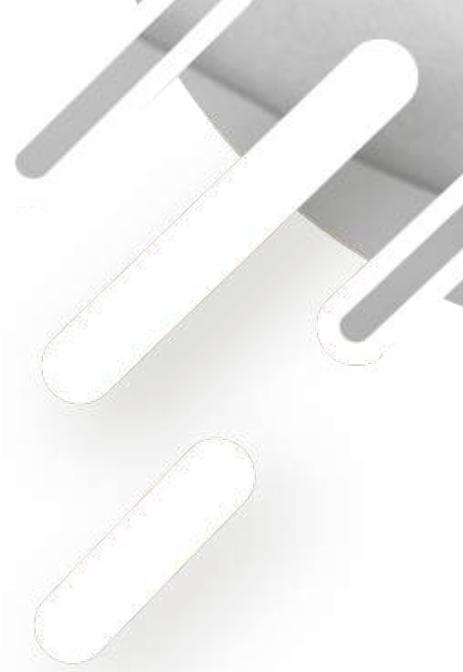
Benzodiazepínicos: Reações Anafiláticas e Anafilactóides

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira

Pedro Henrique Nunes

João Vitor Giachini





Introdução

Benzodiazepínicos são uma classe de fármacos hipnóticos com efeito sedativos e estão nas prescrições médicas desde 1960, usados principalmente para sedação em intervenções cirúrgicas, ansiólise, tratamento de convulsão, amnésia anterógrada, pacientes com abstinência a determinadas substâncias, agitação associada a fármacos e insônia.¹

A ocorrência de sérias complicações em procedimentos cirúrgicos possui frequência de 0.4 % de 83.844 casos, como descrito pelo Jornal Americano de Anestesia e Sedação, entretanto as complicações associadas à anestesia colaboram com mais de um terço de suas ocorrências. As reações alérgicas a medicamentos encontram-se entre os imprescindíveis fatores que alteram a morbidade e mortalidade dos pacientes após as intervenções cirúrgicas.¹

As reações a esses ansiolíticos são pouco frequentes, visto que

poucos casos são relatados em artigos. Entre os casos relatados, a inexistência de métodos de diagnósticos consistentes encoraja a investigar o real agente responsável e a classificar os eventos observados.¹

Dentre os casos relatados na década de 1960 a 1975, o agente dominante relacionado aos sinais alérgicos era o Clordiazepóxido, sucedido pelo Diazepam e Flurazepam. No ano de 1977 foi publicado no *British Medical Journal* primeira anafilaxia verídica ao Diazepam.¹

Em referência às reações, a anafilaxia é uma circunstância que ameaça a vida do paciente, caracterizada por colapso cardiovascular, broncoespasmo e edema intersticial. Tal reação pode ocorrer através de dois mecanismos, sendo eles imunomediados ou não imunes (reações anafilactóides). As reações anafiláticas são um tipo de hipersensibilidade mediada por IgE, Coombs e tipo Gell, que contém descarregamento de mediadores vasoativos, que serão descritos na tabela 1.^{1,2,3}

Mediadores	Efeito Fisiológico
Histamina	Aumento da permeabilidade capilar
	Vasodilatação periférica
	Broncoconstrição
	Urticária
Leucotrienos	Aumento da permeabilidade capilar
	Vasoconstrição coronariana
	Inotropismo negativo
Prostaglandinas	Broncoconstrição
Fator Quimiotático de Eosinófilos	Atração de eosinófilos
Fator Quimiotático de Neutrófilos	Atração de neutrófilos
Fator Ativador Plaquetário	Agregação plaquetária
	Liberação de aminas vasoativas

Tabela 1 - Mediadores vasoativos liberados durante anafilaxia

Fonte: *Anesthesia Progress: Fall 2016.*

Ocorrem devido uma exposição inicial a um antígeno e subseqüente produção de anticorpos IgE específicos. Após a reexposição ao mesmo antígeno ou quimicamente semelhante (reação cruzada), as interações antígeno-anticorpo causam acentuada degranulação de mastócitos e basófilos. Enquanto as reações anafilactóides são causadas pela liberação direta e não imune de mediadores de mastócitos e basófilos, ou pela ativação direta do complemento e não requerem exposição prévia para sensibilização.^{1,3}

As manifestações clínicas de reações anafilactóides são frequentemente indistinguíveis da anafilaxia. Os sintomas progridem rapidamente e podem afetar a maioria dos sistemas orgânicos descritos na tabela 2.¹

Sistema Orgânico	Manifestação Clínica
Pele	Angioedema, urticária, prurido e rubor
Olho	Conjuntivite
Vias aéreas superiores	Rinite e angioedema
Vias aéreas inferiores	Broncoconstrição com chiado, dispneia e cianose
Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipotensão e choque
Trato gastrointestinal	Dor abdominal, náusea, vômito e diarreia

Tabela 2 - Sinais e sintomas durante anafilaxia
Fonte: *Anesthesia Progress: Fall 2016.*

Os principais desencadeadores de reações anafiláticas são variáveis e dependentes da faixa etária do paciente. Medicamentos, alimentos e veneno de insetos (Himenóptera: abelhas, vespas, marimbondos e formigas) são os principais.^{2,3,6}

Em referência aos anestésicos, os bloqueadores neuromusculares destacam-se nos casos publicados na literatura sobre anafilaxia, com incidência de 69,2% dos casos, seguida por látex (12,1%) hipnóticos

(3,7%), coloides (2,7%), opioides (1,4%). Alguns indutores anestésicos foram relatados como produtores das reações anafiláticas, tiopental e propofol com incidências de 1:30.000 e 1:60.000, respectivamente. Os outros agentes responsáveis pelo restante das reações, porém com taxas de incidência não estimada são o etomidato, benzodiazepínicos e cetamina, visto que as reações aos benzodiazepínicos são bastante raras e com taxas de incidência não estimadas.¹

O diagnóstico de anafilaxia é essencialmente clínico, com análise do histórico e exame físico. As reações anafiláticas e anafilactóides são praticamente confirmadas quando ao menos um critério descrito no quadro 1 é preenchido.^{2,3,4}

O Teste Bioquímico in Vivo consiste na análise da concentração de histamina e triptase. Durante a fase aguda das reações alérgicas o nível de mediadores como a histamina, triptase e de outros se eleva. A degradação da histamina é rápida, enquanto o nível de triptase permanece elevado por tempo mais prolongado (4-6 horas). A determinação da triptase no soro pode ser utilizada para confirmação diagnóstica de anafilaxia. Entretanto, os níveis séricos elevados de triptase observados em alguns relatórios suportam evidências de reação alérgica, mas não diferenciam entre reações anafiláticas e anafilactóides, nem estabelecem o(s) medicamento(s) causador(es).^{1,3}

Testes Dérmicos de leitura imediata permanece o padrão na determinação do mecanismo fisiopatológico da anafilaxia clínica, na identificação do agente, na avaliação da reatividade cruzada relacionada ao medicamento e na exploração de medicamentos

alternativos para procedimentos adicionais. Entretanto, devem ser realizados somente depois da suspeita clínica, pois os testes cutâneos tem potencial sensibilização subclínica por IgE e podem provocar anafilaxia, mesmo que os riscos sejam baixos (<0,1% para antibióticos), a presença de pessoal treinado com equipamento de ressuscitação deve estar prontamente disponível. O teste dérmico pode ser dividido em dois, mas independentemente dos resultados, o teste deve ser verificado com sintomas clínicos para o diagnóstico de anafilaxia:

A técnica de picada na pele desencadeia mastócitos dérmicos superficiais e a irritação inespecífica é sua principal limitação.

O teste intradérmico de alergias envolve a injeção de pequenas quantidades de alérgenos suspeitos sob a superfície da pele. Da mesma forma que o teste de picada na pele, os pacientes são examinados após 15 a 20 minutos para uma reação no local da injeção.

Os testes Bioquímicos In Vitro podem identificar anticorpos IgE específicos para alérgenos. Imunoensaios in vitro através de testes radioalergosorbentes (RASTs) estão disponíveis comercialmente para agentes como bloqueadores neuromusculares, antibióticos beta-lactâmicos, morfina, clorexidina, protamina e látex, entre outros. Os testes in vitro são indiscutivelmente menos sensíveis e específicos quando comparados aos testes cutâneos, porém são recomendados quando os testes dérmicos apresentam-se negativos e divergem da suspeita clínica, ademais quando ocorre risco elevado de anafilaxia ou então quando o paciente possui traumas dermatológicos e doenças de pele.^{1,3}

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico de anafilaxia.

1. Início agudo de doença (minutos ou horas) com envolvimento da pele, mucosas ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou eritema facial, edema lábios-língua-úvula).

E pelo menos um dos seguintes itens:

- a) Comprometimento respiratório (dispneia, sibilos-broncoespasmo, estridor, pico de fluxo expiratório reduzido, hipoxemia).
- b) Pressão arterial reduzida ou sintomas associados de disfunção orgânica [por exemplo, hipotonia (colapso), síncope, incontinência].

2. Dois ou mais dos seguintes sintomas ocorrendo rapidamente após exposição a um alérgeno provável para o paciente (minutos a horas)

- a) Envolvimento de pele-mucosas (por exemplo, urticária generalizada, prurido-eritema facial, edema lábios-língua-úvula).
- b) Comprometimento respiratório (dispneia, sibilos-broncoespasmo, estridor, pico fluxo expiratório reduzido, hipoxemia).
- c) Pressão arterial reduzida ou sintomas associados de disfunção orgânica [por exemplo, hipotonia (colapso), síncope, incontinência].
- d) Sintomas gastrointestinais persistentes (por exemplo, cólica abdominal persistente, vômitos).

3. Queda da pressão arterial após exposição a um alérgeno conhecido para o paciente (minutos a horas):

- a) Lactentes e crianças: pressão arterial sistólica baixa (idade específica) ou uma queda na pressão arterial sistólica > 30%.
- b) Adultos: pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou queda > 30% na pressão arterial sistólica basal.

Fonte: Anafilaxia: diagnóstico. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013.

Como qualquer condição de emergência é necessária avaliação, manutenção das vias aéreas, respiração e circulação seguida de tratamento definitivo. Os procedimentos abaixo são indicados em casos de anafilaxia como medidas imediatas devido ao risco de vida do paciente.^{1,3,6}

- Epinefrina (adrenalina injetável): controle dos sintomas e manutenção da pressão arterial. A adrenalina pode ser administrada por via intramuscular (IM), subcutânea ou intravenosa (IV).^{1,2,4}
- Administração de Oxigênio: controle da hipóxia.^{1,2,4}
- Posicionamento Trendelenburg: melhora a circulação do córtex cerebral ajudando a estabilizar a pressão arterial, aumentar o volume sistólico e o débito cardíaco.¹

Estudos indicaram uma absorção mais rápida e níveis plasmáticos mais altos de adrenalina em indivíduos que receberam injeções IM na coxa anterior-lateral. A Epinefrina IV é preferida em casos de parada cardíaca.^{1,2}

Existe por parte do anestesiológico uma grande preocupação em relação ao edema de vias aéreas. Caso no procedimento cirúrgico o paciente não foi intubado, a intubação endotraqueal está indicada e deve ser feita mais precocemente possível, ao menos que as manifestações sejam classificadas com leve e não possuir riscos de progredir. Deve-se levar em conta que o edema dos tecidos não pode ser revertido quando é administrado a adrenalina e o crescente edema das vias aéreas é capaz de complicar ou impossibilitar a intubação. Sendo assim, dependendo da classificação da reação, a administração de epinefrina e a intubação endotraqueal devem ser consideradas como tratamento primordiais para o melhor desfecho do quadro clínico do paciente.⁵

O manejo de imediato da anafilaxia intraoperatória se dá por afastar o agente causador da reação, caso esse seja reconhecido, deixando os efeitos de mediadores pré-formados e impedindo a maior liberação do mediador.^{4,5}

A figura 1 descreve detalhadamente o procedimento para o tratamento de uma anafilaxia e as doses dos medicamentos de cada etapa são descritas nas figuras 2 e 3.

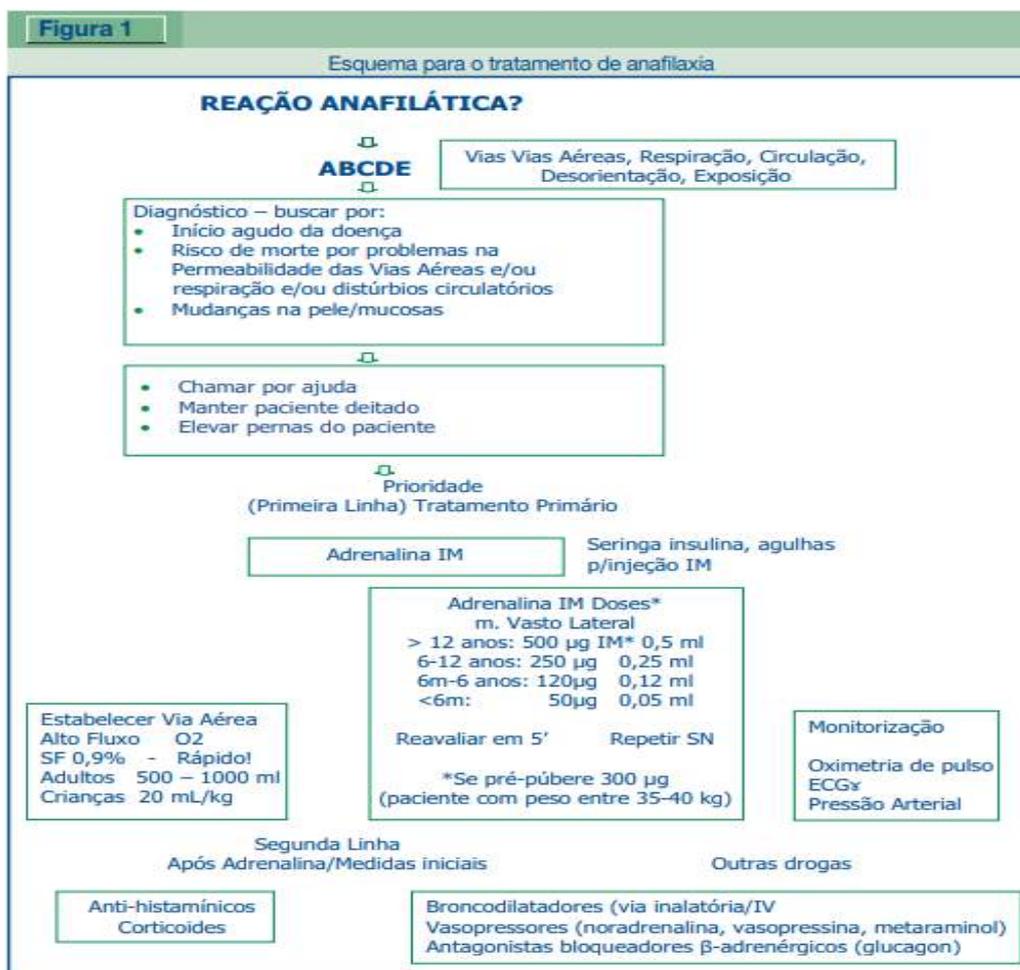


Figura 1 - Tratamento de reações anafiláticas

Fonte: Anafilaxia: Tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013.

Doses e vias de administração de epinefrina na anafilaxia			
Via de administração	Diluição	Idade	Dose
Intramuscular (IM)	1:1.000	12 anos e adultos 6-12 anos < 6 anos	0,01 mg/kg/dose até • 500 µg (0,5 ml) • 300 µg (0,3 ml) • 150 µg (0,15 ml)
Endovenosa EV ou Intraóssea (IO)	1:10.000	Adultos Crianças	• 50 µg (0,5 ml) • 1 µg/kg/dose
Adrenalina auto-aplicável	1:1000	Adultos 10-25 kg > 25 kg	• 300 µg (0,3 ml) • 150 µg (0,15 ml) • 300 µg (0,3 ml)

Figura 2 - Dosagens de adrenalina no tratamento de anafilaxia

Fonte: Anafilaxia: Tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013.

Doses e vias de administração de anti-histamínicos (anti-H1) e corticosteroides na anafilaxia			
Droga	Via de administração	Idade	Dose
Difenidramina	EV, IM ou VO	Adultos Crianças	<ul style="list-style-type: none"> • 25-50 mg • 0,5 -1 mg/kg
Prometazina	IM e EV em casos graves	Adultos > 2anos*	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg • 0,5 mg/kg/dose máx 10 kg
Hidrocortisona	IM ou EV	Adultos e < 12anos 6meses-6anos < 6meses	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg • 100 mg • 50 mg • 25 mg
Metilprednisona	EV	Adultos e crianças	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2mg/kg/dose max 60-80 mg
Prednisona	VO	Crianças e adultos	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 mg/kg/dose max 60-80 mg

*não usar em < 2 anos pelo risco de depressão respiratória.

Figura 3 - Dosagens de anti-histamínicos no tratamento de anafilaxia

Fonte: Anafilaxia: Tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013.

O tratamento com difenidramina na dose de 1 mg/kg até 50 mg, pode ser utilizado juntamente com a ranitidina na dose 1 mg/kg até 50 mg ou famotidina em dose de 0,5 mg/kg até 20 mg lentamente, pode ser mais efetivo que o tratamento realizado com H1-agonistas desacompanhado. Ainda, corticosteróides em elevadas doses, como hidrocortisona em 2 a 5 mg/kg até 250 mg, são capazes de tratar as reações da anafilaxia, corrigindo o edema das vias aéreas, porém a eficácia pode ser retardada.

Os benzodiazepínicos têm ampla importância pré-operatória e, caso sejam potencialmente alérgicos, alternativas devem ser consideradas. A administração intranasal pré-anestésica do agonista alfa-2, dexmedetomidina, mostrou níveis semelhantes de alívio da ansiedade e sedação do que o midazolam. A cetamina IM também é um agente comum usado em anestesia dentária em consultório. Anti-histamínicos sedativos, como a hidroxizina. Os agonistas alfa-2 orais, como a clonidina¹.

A hipersensibilidade à benzodiazepina é difícil de avaliar no anestésico típico da polifarmácia, porque a causa e a classificação das reações nem sempre são aparentes.

A literatura atual sobre alergia aos benzodiazepínicos permanece inconclusiva e consiste principalmente em relatos esparsos de casos de reações suspeitas, tipicamente envolvendo administração múltipla de medicamentos, sem testes definitivos de alergia de acompanhamento para determinar o verdadeiro agente causador.^{1,3} A avaliação completa da história clínica, juntamente com a identificação de sinais e sintomas precoces no período perioperatório, são importantes para o gerenciamento de reações anafiláticas / anafilactóides da administração de benzodiazepina.^{1,2,4,5}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elliot Haybarger, Andrew S. Young, and Joseph A. Giovannitti, Jr (2016) *Benzodiazepine Allergy With Anesthesia Administration: A Review of Current Literature*. Anesthesia Progress: Fall 2016. 63(3) 160-167.
2. Pastorino A.C, Rizzo M.C, Rubini N, Di Gesu R.W, Di Gesu G.M.S, Rosário Filho N, Tebyriça J.N, et al. *Anafilaxia: diagnóstico*. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013; 59(1):7-13.
3. COCCO R.R, Nunes ICC, Pastorino A.C, Silva L, Sarnis ROS, Filho NAR, et al. *Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar*. Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, 2007; 25(3):258-265.
4. Pastorino A.C, Rizzo M.C, Rubini N, Di Gesu R.W, Di Gesu GMS, Rosário Filho N, Tebyriça JN, et al. *Anafilaxia: Tratamento*. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2013.
5. Ribeiro M.L.K.K, Neto H.J.C, Filho N.A.R. *Diagnosis and treatment of anaphylaxis: there is an urgent needs to implement the use of guidelines*. Einstein 2017;8(4).
6. Leão L.C, Santos N, Gaspar A. *Carta ao Editor: Anafilaxia, Diagnóstico e Tratamento*. Acta Médica Portuguesa, Portugal, 2018; 31(2)134-134.

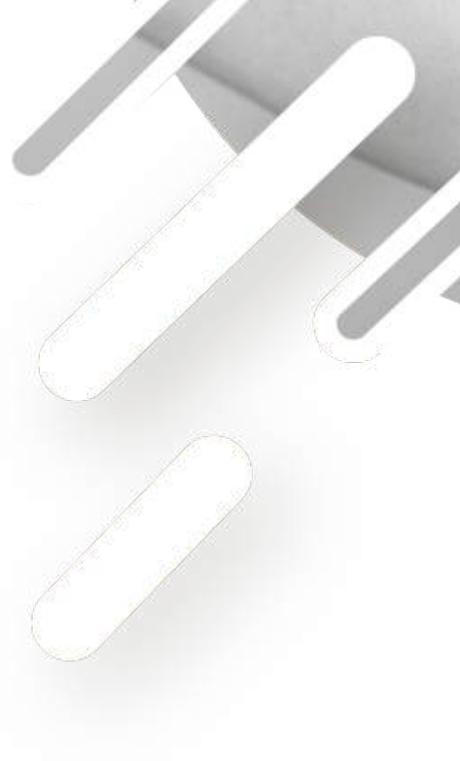
3.

Reações Cutâneas a Medicamentos

Fagner Ribeiro Porto

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





Introdução

Reações adversas cutâneas a medicamentos (RACM) são frequentes, afetam de 2-3% dos pacientes hospitalizados e 1/20 deles são potencialmente perigosas para a vida. Quase todos os agentes farmacológicos podem induzir reações na pele, algumas chegam de 1-5% dos casos como: anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos e antiepiléticos. Podem ser causadas por diferentes mecanismos, algumas induzidas por drogas podem ser imune-mediadas como reações alérgicas. Outras por causas não imunológicas como toxicidade cumulativa, fotossensibilidade, interação medicamentosa ou diferentes caminhos metabólicos.^{1,2}

Podem ser classificadas como comum não severa ou rara com risco de vida. Reações **não severas** são comumente eritematosas ou urticariformes, enquanto as **com risco de vida** possuem tipicamente destacamento de parte da pele ou necrose de grandes áreas do cor-

po e envolvimento da membrana mucosa. Na maioria dos casos as lesões na pele são reversíveis, se curando com a retirada da droga causadora, enquanto outras persistentes são potencialmente fatais. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de RACM podem ser identificados como o gênero feminino, idade avançada, infecções virais, imunossupressores iatrogênicos, doença imunomediada subjacente e câncer. Grande número de estudos correlaciona marcadores genéticos com a susceptibilidade a RACM. As evidências são especialmente consistentes para um único nucleotídeo polimorfista da região do antígeno leucócito humano (HLA).^{1,2}

Erupção exantematosa por Fármacos

É muito comum, estimado em ser mais de 90% das RACM's.

- **Fármacos:** Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, agentes antiepiléticos e sulfonamidas antibacterianas.¹
- **Clínica:** Exantema ou erupção maculo-papular são a mais comum RACM, chegando a 90% de todas elas. Se trata do aparecimento de qualquer lesão na pele, maioria inflamatória. A reação ocorre em média de 4 a 14 dias após o início do uso do medicamento e some depois de alguns dias que o uso é descontinuado. As erupções normalmente começam no tronco e seguem se espalhando centrifugamente. Prurido e febre baixa costumam estar associadas as erupções. Em alguns casos pode evoluir para eritroderma ou reações mais severas.¹
- **Tratamento:** É de suporte. A primeira medida é descontinuar o uso da droga, combinado com um pequeno ciclo de corticoides sistêmicos como antihistaminicos H1.¹



Fig. 1. Exanthematous eruptions consisting of erythematous macules or papules involving the trunk.

Fonte: Adverse drug reactions and organ damage: The skin. Eur J Intern Med

Urticária e agioedema

Urticária é a segunda reação cutânea a remédios mais comum.^{2,3}

- **Fármacos:** antibióticos, especialmente penicilina, anestésico, antiinflamatórios não esteroidais e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.^{2,3}
- **Clínica:** Ela se manifesta como um círculo que causa prurido em qualquer lugar no corpo, desaparecendo e deixando o lugar com aparência normal. Reações podem ser complicadas por anafilaxia que podem levar a um colapso respiratório ou choque e à morte. A urticária, angioedema e anafilaxia começam alguns minutos ou horas depois de ministrada a droga.^{2,3}
- **Tratamento:** cessar o agente causador, o que pode ser combinado com antihistamínico oral. Caso ocorra angioedema severo ou anafilaxia podem ser necessários corticóide sistêmico e injeção intramuscular de epinefrina^{2,3}



Fig. 2. Urticarial lesions involving the lower extremities. The wheals appear pale (left panel) or erythematous (right panel).

Fonte: *Adverse drug reactions and organ damage: The skin. Eur J Intern Med.*

Eritrodermia

- **Fármacos:** sulfonamidas, penicilina, cloroquina, fenitoína, carbamazepina, alopurinol e isoniazida. ¹
- **Clínica:** Se refere a um eritema da pele generalizado, envolvendo mais de 90% da superfície do corpo, variando em grau e escala. É rara, porém uma síndrome severa que pode acompanhar sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia e anorexia. ¹
- **Tratamento:** É o mesmo independente da etiologia. Inclui substituição nutricional, fluidos e eletrólitos perdidos. O tratamento no local da pele inclui emoliente brandos e corticoesteroides de baixa potência. ¹



Fig. 3. Erythroderma characterized by generalized erythema involving almost all the body surface.

Fonte: Adverse drug reactions and organ damage: The skin. Eur J Intern Med .



FIGURAS 2 (A a E): Lesões urticariformes na urticária vasculite

Fonte: Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento - parte II. An Bras Dermatol.

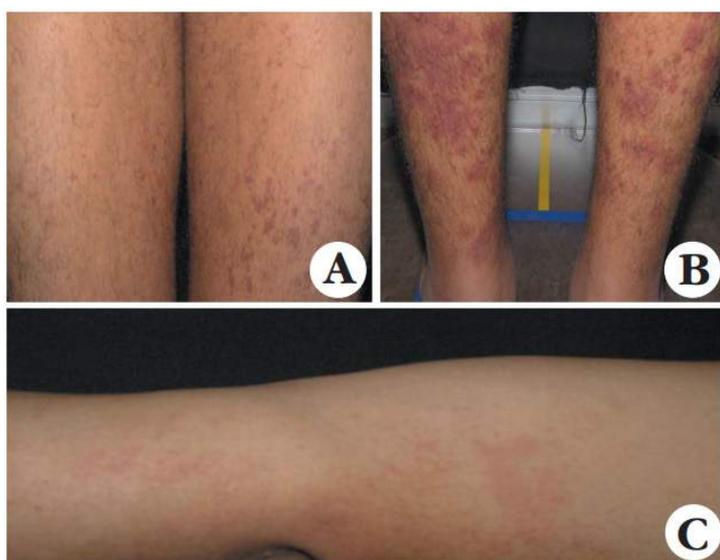
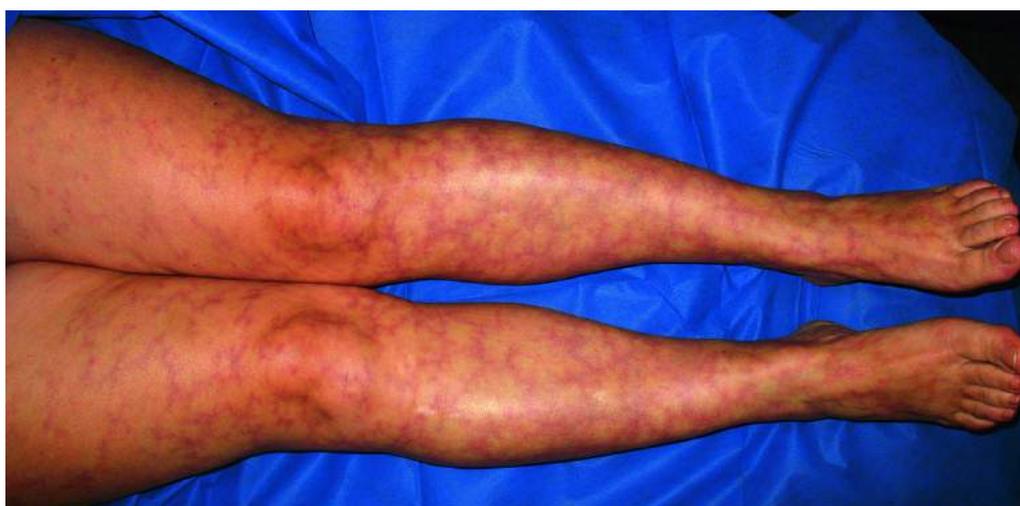


FIGURA 3 (A, B e C): Púrpura palpável nas extremidades em doente com púrpura de Henoch-Schönlein

Fonte: Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento - parte II. *An Bras Dermatol.*



Fonte: VILA-FORTE. Alexandra. Vasculite cutânea .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marzano AV, et al, *Adverse drug reactions and organ damage: The skin.* Eur J Intern Med 2015.
2. Cho, Y, Yang C, Chu C. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System.* Int. J. Mol. Sci. 2017

3. Brandt, H.R.C, et al. *Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento - parte II*. An Bras Dermatol. 2007;82(6):499-511.
4. Vila-Forte A. Vasculite cutânea .Disponível em:<https://www.msdmannuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/vasculite/vasculite-cut%C3%A2nea>. Acesso em 27 mar de 2020



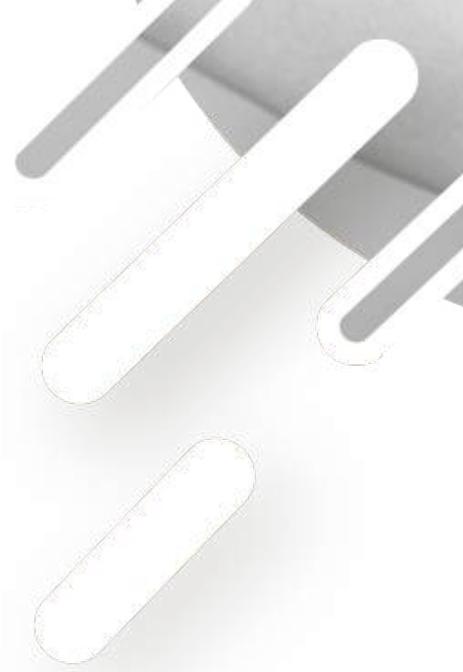
4.

Carbamazepina e Reações de Hipersensibilidade

Iago Icaro Murad Moura

Natália Vargas do Nascimento

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira



Introdução

A carbamazepina é anticonvulsivante aromático, metabolizado por reações de oxidação no fígado em compostos aromáticos hidrolisados, como óxido de areno. A desintoxicação deste metabólito tóxico pode resultar em ligação a macromoléculas celulares causando necrose celular ou uma resposta imunológica secundária. A reatividade cruzada entre os anticonvulsivantes aromáticos pode chegar a 75%^{1,2}. Por se tratar de um fármaco amplamente utilizado no tratamento de convulsão, transtornos do humor, dor crônica e neuralgia do nervo trigêmeo, a carbamazepina configura uma das mais frequentes causas de reações de hipersensibilidade a anticonvulsivantes. Estima-se a ocorrência de 1 em 1000 a 1 em 10.000 dos pacientes expostos a essa classe e é uma afecção rara e potencialmente fatal. Ocasionalmente, causa severas reações adversas cutâneas como a Síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivante (ACHS), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)^{3,4}.

Síndrome de Hipersensibilidade Anticonvulsivante

A ACHS se caracteriza por manifestações clínicas variadas como: febre, rash cutâneo e raro envolvimento de órgãos internos, mas com potencial risco de vida após a administração de anticonvulsivante, mais comumente anticonvulsivantes aromáticos, como é o caso da carbamazepina. Os desfechos fatais são normalmente associados à insuficiência hepática devido a presença dos óxidos de areno. A identificação da ACHS é essencial para a interrupção do medicamento. A síndrome possui ligação genética e familiares de pacientes portadores podem ter risco aumentado de desenvolvê-la. O diagnóstico oportuno é importante, pois evita a exposição potencialmente fatal, além de interferir nas futuras opções de tratamento anticonvulsivantes. Pacientes diagnosticados devem evitar todos os anticonvulsivantes aromáticos, sendo os benzodiazepínicos e o valproato de sódio os mais seguros para o tratamento. No entanto, deve-se atentar a presença de hepatite, pois, nesses casos, o valproato de sódio deve ser utilizado com muito cuidado^{1,2,3,4}.

Características de casos Relacionados a Reações de Hipersensibilidade à Carbamazepina

Sabe-se que um mesmo fármaco pode estar relacionado com mais de um tipo de reação cutânea e que a pele é o órgão mais afetado na ACHS. A carbamazepina está relacionada com várias reações de hipersensibilidade: urticária leve e benigna e erupções maculopapulares eritematosas, NET ou SSJ. A ACHS não é tão grave quanto a NET ou a SSJ, mas óbitos foram relatados^{1,2}.

A NET ou Síndrome de Lyell, configura a forma mais grave do eritema multiforme, as lesões inicialmente são atípicas, apresentando-se

por lesões pápulo-eritematosas disseminadas ou eritema nas pregas cutâneas que rapidamente se estende, seguido de necrose explosiva da pele e desprendimento da camada da pele, se assemelhando ao clássico aspecto de um grande queimado. A reepitelização começa logo após a suspensão do medicamento e dura cerca de 3 semanas. Além disso, costuma desenvolver lesões em mucosas, febre, toxemia, insuficiência renal aguda, necrose tubular renal, erosões no trato gastrointestinal e respiratório inferior^{1,2}.

O prognóstico vai depender da extensão da necrose cutânea. A principal causa de óbito é sepse. Devido o alto risco de complicações e taxa de mortalidade superior a 30%, o paciente deve ser mantido em unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados. O tratamento consiste na retirada do medicamento, isolamento do paciente, proteção gástrica e anti-coagulação para prevenir fenômenos tromboembólicos, manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico e aporte nutricional^{1,2}.

A SSJ é caracterizada por lesões semelhantes às do eritema multiforme, porém apresenta máculas purpúricas e bolhas amplamente distribuídas ou mesmo lesões no dorso das mãos, palmas, planta dos pés, região extensora das extremidades, pescoço, face, orelhas e períneo, sendo mais comum o envolvimento da face e do tronco. Pode ser precedida por erupção maculopapulosa discreta semelhante ao exantema morbiliforme. É possível a formação de bolhas, geralmente não determinando o descolamento epidérmico maior do que 10% da superfície corpórea. Cerca de 90% dos casos ocorre o envolvimento mucoso, geralmente em duas superfícies mucosas distintas, podendo preceder ou suceder o envolvimento cutâneo^{7,8}.

O reconhecimento da SSJ e a retirada do fármaco é a mais importante ação terapêutica, uma vez que o atraso pode ser gravemente

deletério ao paciente. Os pacientes devem ser admitidos em hospitais capazes de fornecer cuidados intensivos e, se possível, em unidades de queimados. O tratamento da SSJ e pacientes queimados não são idênticos: as queimaduras ocorrem em um período muito curto (alguns segundos) e não se espalham depois disso. A inspeção diária é importante para monitorar as infecções secundárias^{7,8}.

Conclusão

As reações de hipersensibilidade atingem uma considerável parcela da população e são consideradas um grave problema de saúde pública. Podem ser fatais em alguns casos, afetam qualquer órgão ou sistema, entretanto, o órgão mais acometido é a pele. Para melhor identificação dessas reações e confirmação dos quadros para se estabelecer um tratamento eficaz e seguro, se faz necessário uma boa qualificação do profissional de saúde, além do conhecimento das reações adversas geradas pelo fármaco. Uma conduta adequada pode minimizar o sofrimento dos pacientes acometidos, além de reduzir os gastos com internação hospitalar e medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodrigues M.A, Filho F.S.S, Junior O.L.R, Faria C.E. *Reação de hipersensibilidade à carbamazepina associada a quadro clínico severo: relato de caso*. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos. 2016; 11(1): 22-25.
2. Schweitzer I. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: A rare and serious complication*. MJA. 6 jun 2011; 194(11).
3. Knowles S.R, Shapiro L.E, Shear N.H. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management*. Drug Saf. 1999; 21(6):489-501.

4. Vittorio C.C, Muglia J.J. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome*. Arch. Intern. Med. 27 nov 1995; 155(21): 2285-2290.
5. Chowta N.K, Chowta M.N, Ramapuram J, Kumar P, Fazil A. *Carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis*. Indian J Crit Care Med. Abr 2011; 15(2): 123-5.
6. Edwards I.R, Aronson J.K. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management*. Lancet. 7 oct 2000; 356(9237): 1255-9.
7. Bulisani A.C.P, Sanches G.D, Guimarães H.P, Lopes R.D, Vendrame L.S, Lopes A.C. *Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva*. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2006; 18(3): 292-297.
8. Criado P.R, Criado R.F.J, Vasconcellos C, Ramos R.D.O, Gonçalves AC. *Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II*. Anais brasileiros de dermatologia. 2004; 79(5): 587-601.

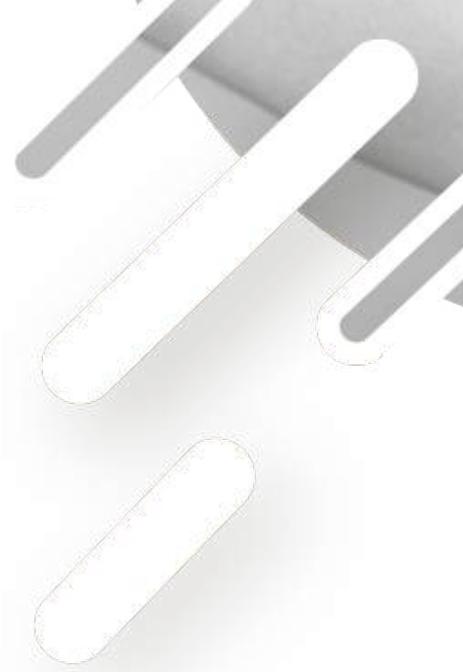


5.

Reações Adversas a Meio de Contraste Iodado

Vinícius Almeida dos Santos

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira



Introdução

Os meios de contraste radiológicos são substâncias introduzidas no organismo por diferentes vias, que permitem aumentar a definição das imagens radiográficas de órgãos e tecidos, graças ao aumento de contraste provocado por eles, possibilitando, desse modo, a obtenção de imagens de alta definição e, com isso, maior precisão em exames de diagnóstico por imagem. Após a descoberta dos Raios-X, foram observados que estruturas com opacidades semelhantes não eram diferenciadas, tais como, os vasos sanguíneos. Assim, surgiu a necessidade de criação de métodos artificiais para aumentar o contraste e **melhorar a visualização entre as estruturas anatômicas**^{1,2}.

Apesar de extremamente útil na identificação de diversas patologias, seu uso nem sempre é inofensivo, podendo provocar distúrbios na circulação sanguínea devido à alta osmolalidade, à densidade e à viscosidade do contraste em relação ao sangue. As consequentes mani-

feições se apresentam de leves até situações ameaçadoras à vida causando reações adversas^{3,4,5}. A densidade e a viscosidade também podem estar associadas outro evento adverso local à administração intravenosa da substância radiopaca, caracterizada pelo extravasamento de contraste iodado. Elas estão relacionadas à densidade e à viscosidade pois **quanto maior a densidade e a viscosidade, maior será a resistência ao fluxo do contraste, o que torna menor a velocidade de injeção e dificulta sua diluição na corrente sanguínea**^{1,2,3}.

Características e propriedades físico-químicas do composto

Todos os meios de contraste iodados usados atualmente são derivados do ácido 2,4,6-triiodobenzoico, que compreende um anel de benzeno com pelo menos 3 átomos de iodo (triiodobenzeno). O número de átomos de iodo em cada molécula é responsável por produzir radiopacidade. Os Contrastes iônicos podem ser classificados em ICM pode ser classificados como tendo uma estrutura monomérica se tiverem um anel benzeno ou uma estrutura dimérica se o núcleo benzóico é covalentemente ligado. Além disso, os Contrastes lodados são classificados quanto à sua capacidade de se dissociar em soluções aquosas formando íons cátions e ânions, enquanto os não iônicos não se dissociam, porém interagem com moléculas de água por meio de interações intermoleculares^{6,7}.

Os diferentes tipos apresentam propriedades características que são responsáveis pelas reações e formas de interação com o organismo (Toxicidade, tolerância e outras relações medicamentosas). Dentre as propriedades estão: físico-químicas, incluindo sua estrutura química (monomérico/dimérico), capacidade de ionização em solução (iônico ou não-iônicos), osmolalidade, viscosidade e densidade, quan-

tidade de átomos de iodo na estrutura, propriedades biológicas, hidrossolubilidade, lipofilia e toxicidade. Quanto a osmolalidade, a quantidade de partículas em relação ao volume de solução à determina. Portanto, o contraste iodado iônico tem maior osmolalidade do que o não iônico. Além disso, quanto maior a densidade e a viscosidade, maior será a resistência ao fluxo do contraste, o que torna menor a velocidade de injeção e dificulta sua diluição na corrente sanguínea. A osmolalidade dessas preparações é aproximadamente o dobro da do sangue. Em geral, à medida que a osmolaridade diminui, a viscosidade aumenta. Esse aumento na viscosidade pode ser problemático em aplicações que exigem altas taxas de fluxo de contraste iodado ^{6,7,8}.

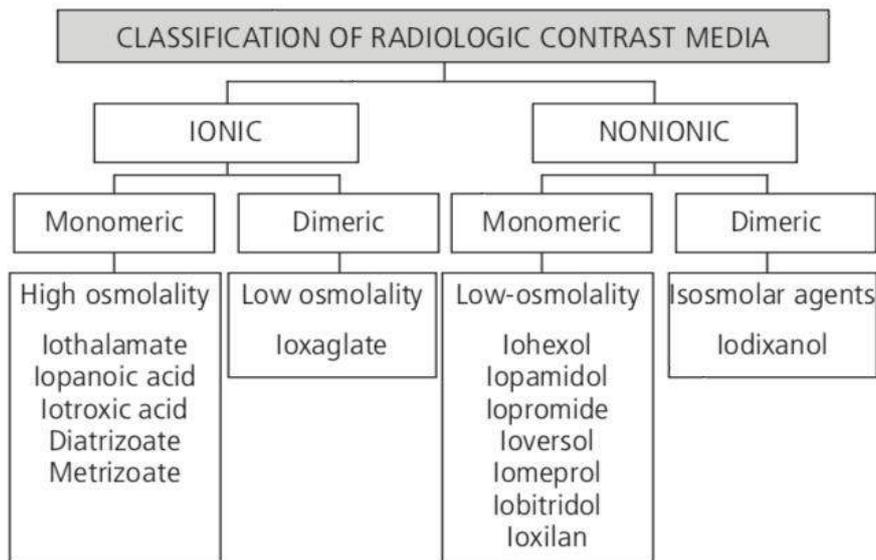


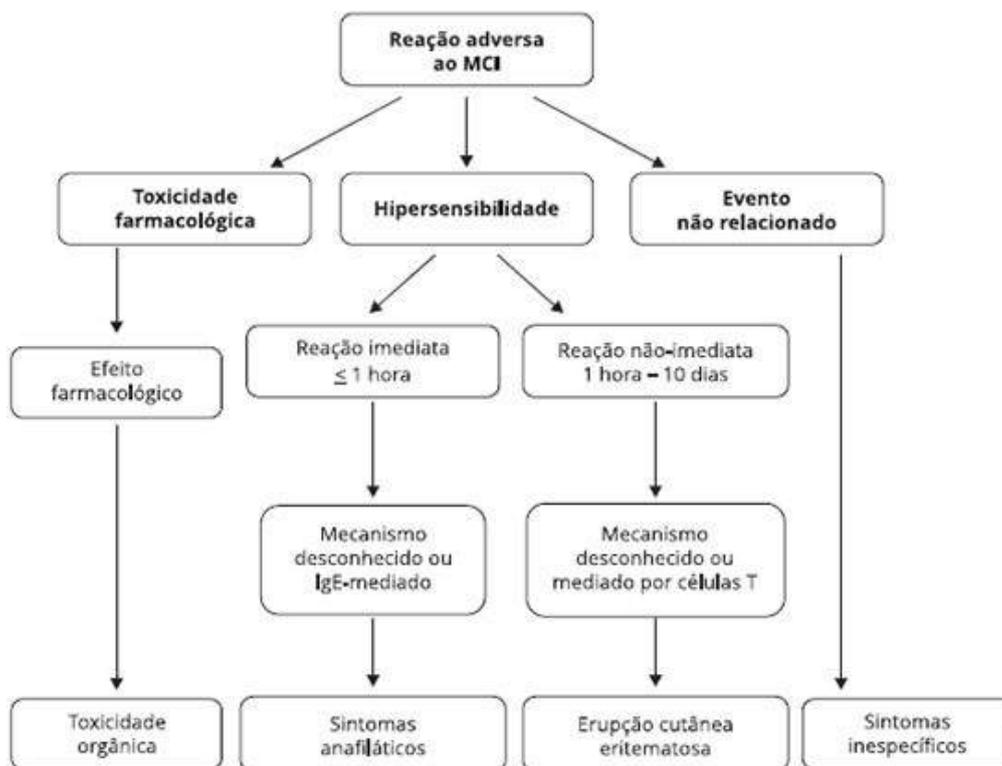
Figure 1. Classification of iodinated contrast media.

© 2016 Esmon Publicidad

Fonte: *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2016.

Etiologia

As reações imediatas à Meios de Contraste Iodado, segundo sua etiologia, podem ser classificadas em: reações imediatas e reações não-imediatas ^{1,6,7}. Há também duas classificações correlacionando aos aspectos farmacológicos tratando-as como anafilactóides ou idiossincráticas (portanto se enquadrando nas reações não preveníveis) e como quimiotóxicas ou não idiossincráticas (e portanto, reações preveníveis) ^{2,3,5}. A Figura 1 demonstra a classificação em: (1) reações tóxicas ; (2) eventos não relacionados; e (3) reações de hipersensibilidade alérgicas e não-alérgicas. Estas, as reações de hipersensibilidade, podem ser subdivididas em: imediatas, quando ocorrem em até 1h após a administração do Contraste Iodado; e não-imediatas, que aparecem após 1h; seguindo critérios da ASBAI.



Adaptado de Brockow et al.⁴.

Fonte: Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2016.

Fisiopatologia

A fisiopatologia associada às **reações tóxicas** resultam das propriedades do contraste como hiperosmolalidade, quimiotoxicidade e carga elétrica (propriedade periódica *energia de ionização* ou *potencial de ionização*), estas relacionadas a capacidade de ligação molecular a ativadores moleculares. São passíveis de se estabelecer associações com a dose administrada, a concentração de iodo presente na solução e a velocidade de inoculação da substância. O mecanismo de ação vincula-se a alguns fenômenos: quantidade de cátions liberada pelo contraste, expansão aguda do volume plasmático, vasodilatação generalizada por efeito na musculatura lisa e lesão do endotélio vascular^{3,4}. As **Reações/Eventos não relacionadas com MCRI** ocorrem durante o período de tempo espectável para reações adversas a MCRI, mas têm outra causa não relacionada resultando em sintomas inespecíficos^{3,4,5}.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às reações de hipersensibilidade foram objeto de especulações ao longo dos anos e *não* foram originalmente considerados alérgicos (pelo fato de estas reações não anafiláticas verdadeiras poderem ocorrer em pacientes que nunca estiveram expostos ao meio de contraste previamente; e também pelo fato de a reação não ocorrer em todas as exposições ao MCI^{3,4}, mas semelhante a anafilaxia ou anafilactóide devido à capacidade dos meios de contraste anteriores induzir liberação inespecífica de histamina³. No entanto, existem evidências crescentes de que um grupo dessas reações podem ser induzidas por mecanismos imunológicos específicos; uma hipótese que parece cada vez mais provável com o relato de casos com teste cutâneo positivo imediato e ativação de basófilos resultados dos testes. Os vários mecanismos envolvidos

nas reações de hipersensibilidade imediata incluem o seguinte: (1) a membrana direta efeito, possivelmente relacionado à osmolalidade do ICM solução; (2) ativação do sistema de complemento; (3) formação direta de bradicinina; e (4) mecanismo IgE-mediado. Vários estudos apoiam a descoberta de anticorpos específicos mediados por IgE mecanismos imunológicos nas reações imediatas e resultados positivos de testes cutâneos com ICM foram relatados em pacientes que experimentam reações imediatas graves. Alguns desses pacientes também reagem a outras MCI para as quais não havia sido exposto anteriormente, provavelmente porque o núcleo estrutura química comum ao ICM faz parte do processo antigênico determinante e, portanto, induz a reatividade cruzada ⁶.

Reações não imediatas podem ocorrer 1-2 horas após a administração. Relativamente às reações de hipersensibilidade tardias, estas são mediadas por células T. A ativação dos linfócitos T é suportada por várias evidências: 1) existência de testes epicutâneos e intradérmicos tardios positivos; 2) presença de infiltrados de células T na derme dos locais com reação positiva aos testes cutâneos; 3) reaparecimento da erupção cutânea após prova de provocação; 4) capacidade de os MCRI estimularem a proliferação de linfócitos T periféricos em doentes com erupções cutâneas induzidas por MCRI ^{6,7}.

Alguns pacientes reagem à MCI na primeira exposição. Uma explicação poderia ser que esses pacientes podem ter sido previamente sensibilizados por moléculas estruturalmente relacionadas no caso de serem mediadas por Ig-E (nas imediatas) e no caso de serem mediadas por T (nas tardias) ⁶.

Historicamente, a alergia a mariscos e frutos do mar tem sido associada à MCI. Provavelmente, isso se baseia nas observações de

Shehadi indicando que vários tipos de alergia alimentar, em especial frutos do mar e frutos do mar, aumentam o risco de uma reação adversa à MCI. A fisiopatologia subjacente que sustenta essa observação não é clara. Tanto o peixe quanto o marisco contêm iodo, mas o iodo não é e não pode ser um alérgeno. O iodo é encontrado em todo o corpo em hormônios da tireóide e aminoácidos. Os principais alérgenos do marisco são as tropomiosinas, proteínas importantes na contração muscular e que não têm relação com o iodo. As diretrizes atuais não sugerem a modificação do plano de tratamento, especificamente o pré-tratamento profilático, com base em um histórico de alergia a mariscos ou frutos do mar⁷.

Fatores de risco

Os fatores de risco que constam de forma bastante freqüente na literatura consistem em: história prévia de reação adversa ao meio de contraste, exceto sensação de calor e episódio isolado de náusea ou vômito, história de múltiplas alergias ou asma, mieloma múltiplo, doença renal, diabetes, doença cardiovascular, incluindo arritmias, cardiopatia isquêmica e hipertensão pulmonar, discrasias sangüíneas, feocromocitoma, doença autoimune, hipertireoidismo e ansiedade. Há situações que igualmente requerem atenção, como o caso de crianças com menos de 1 ano e de pacientes com mais de 60 ou 70 anos. Além disso, pacientes acentuadamente debilitados, desidratados, com risco de aspiração, ou com dificuldades na comunicação também demandam o uso de agentes não iônicos. Outra indicação do meio não iônico apropria-se nos casos de uso de algumas drogas tais como metformina, betabloqueadores e medicações nefrotóxicas. Não há comprovação de risco para o bebê quando se administra o contraste em mulheres que

estão amamentando, sendo restritivo para mulheres gestantes ^{3,7,8}.

É importante alertar para o fato de que 60% dos pacientes que apresentaram pápulas em exames anteriores apresentarão o sintoma se expostos novamente. Embora a RA não seja recorrente em todos os pacientes sensíveis, estes, ainda, têm maior risco do que os outros e merecem atenção especial. Pessoas com asma têm 1,2 a 2,5 vezes mais risco e sofrem reações severas entre 5 e 9 vezes mais do que a população em geral ^{3,7,8}.

E, pacientes com doença renal antes da administração do contraste são 5 a 10 vezes mais propensos a desenvolver insuficiência renal induzida pelo contraste do que os pacientes sem fatores de risco ^{3,7,8}.

Manifestações Clínicas

O Colégio Brasileiro de Radiologia – CBR apresenta informações bastante relevantes: Estudos internacionais indicam que esses eventos ocorrem entre 0,2 e 12,7% das injeções de contraste, dependendo do tipo e características da substância radiopaca empregada. Os eventos adversos associados ao contraste iodado apresentam frequência que varia entre 2,2 e 12,7% com uso do meio iônico e entre 0,2 e 3,1% com o contraste não iônico ^{2,3}. As reações do tipo anafilactóide constituíram 85% das reações. Reações de etiologia quimiotóxica manifestaram-se somente na forma de vômitos e de calor. Há precariedade de estudos que avaliem a prevalência e magnitude dos efeitos adversos com o uso de contraste iodado no país. O meio não iônico, de menor osmolalidade, reduz drasticamente os riscos para ocorrência de reações adversas ^{2,3,4}.

O Colégio Americano de Radiologia (ACR- American College of Radiology) divide as reações anafilactóides em três graus de severidade: (1) Leves: sendo auto limitadas, incluindo náusea, vômito, urticária,

prurido, edema cutâneo, coceira, congestão nasal, tonturas, sudorese, calafrios, espirros, conjuntivite e rinorreia; (2) Moderadas: são mais pronunciadas e requer tratamento farmacológico, incluindo urticária difusa, prurido e eritema, hipertensão ou hipotensão leve, bradicardia ou taquicardia, broncoespasmo sem ou com hipóxia, edema de laringe leve; (3) Graves: requerem tratamento hospitalar, incluindo edema facial ou difuso, eritema difuso e hipotensão grave, edema grave de laringe, broncoespasmo, arritmia grave e parada cardiorrespiratória. Reações graves são mais raras, ocorrendo em 0,22% e 0,04% dos pacientes que utilizam contraste iodado iônico e não iônico respectivamente.³

As reações ainda podem ser do tipo agudas, ocorrendo 30 minutos após a administração do contraste e tardias, quando aparecem após 30 minutos até sete dias após a administração.^{2,3,4}

Reações adversas imediatas apresentam frequência igual a 12,5% (IC95%:8,0%;18,3%). O efeito adverso mais frequente das reações imediatas foram as cutâneas (prurido e urticária), respondendo por 75%. Reações graves caracterizadas por broncoespasmo agudo, hipotensão intensa e urticária severa podem ocorrer dentro de minutos após a administração de 1 ml de contraste^{3,8}. Além de poder acontecer reações imediatas severas, que atingem de forma sistêmica com hipotensão, broncoespasmo, angioedema, convulsões e perda de consciência, apesar de acontecerem em apenas 0,2% dos casos⁸.

As reações não imediatas mais frequentes são erupção maculopapular, observada em mais de 50%, eritema, urticária, angioedema, exantema macular ou erupção cutânea descamativa. As reações cutâneas não imediatas são geralmente severidade leve a moderada e transitória e autolimitante. No entanto, casos de reações cutâneas

graves, como como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), epidérmica tóxica necrólise (NET) e vasculite cutânea têm sido relatadas. Reações não imediatas com mais sintomas do tipo imediato, como angioedema da face combinado com hipotensão e / ou dispnéia foram ocasionalmente descritas e em alguns pacientes, uma reação bifásica foi observada ⁷.

Tabela 2 - Gravidade das reações adversas aos meios de contraste iodados

Grau	Pele	Gastrointestinal	Respiratório	Cardiovascular
I	Prurido Rubor Urticária Angioedema			
II	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Náuseas Cólicas	Rinorreia Rouquidão Dispneia	Taquicardia Hipotensão Arritmia
III	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Edema laríngeo Broncoespasmo Cianose	Choque
IV	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Parada respiratória	Parada cardíaca

Adaptado de Ring e Messmer¹⁴.

Conclusão

De acordo com os dados que essas pesquisas evidenciaram, o agente iodado não iônico tem se mostrado mais seguro, o que justificaria o seu uso universal. Porém, o seu custo é duas a quatro vezes maior do que o contraste iônico, o que torna seu uso indiscriminado bastante oneroso. Por isso, uma alternativa relativamente segura é o uso do MC iodado não-iônico somente para casos que representem maior risco para o desenvolvimento de reações adversas, ou seja, para pacientes que apresentem condições clínicas ou fatores de risco que aumentem a probabilidade destas ocorrências.

É preciso ter em mente, ainda, que as reações adversas podem

ocorrer em pacientes que não apresentam nenhum fator de risco e estão sendo expostos ao meio de contraste pela primeira vez ou repetidamente. É muito mais arriscado usar contraste iônico em indivíduos que não têm fator de risco do que usar contraste não iônico em pacientes alérgicos, cardiopatas, com idade avançada, desidratados ou com história de reação prévia ao agente contrastante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juchem, B. C.; Almeida, M. D.E A. *Risco de reação adversa ao meio de contraste iodado: um estudo de validação*. Revista gaucha de enfermagem, 2017; 38(2):e68449.
2. Juchem, B. C.; Dall'agnol, C. M. *Reações Adversas Imediatas ao Contraste Iodado Intravenoso em Tomografia Computorizada*. Revista latino-americana de enfermagem, 2017; 15(1): 78-83.
3. Juchem, B. C.; Dall'agnol, C. M.; Magalhães, A. M. M. *Contraste iodado em tomografia computadorizada: prevenção de reações adversas*. Revista brasileira de enfermagem, 2004; 57 (1): 57 - 61.
4. Pinho, K. E. P. et al. *Avaliação de meios de contraste submetidos à radiação ionizante*. Radiologia Brasileira, 2009; 42 (5): 309 - 313.
5. Pozzobon, A.; Trindade, F. R. DA. *Avaliação das reações adversas ao uso de contrastes em exames de diagnóstico por imagem*. Cinergis, 2017; 18 (4): 327 - 334.
6. Rosado Ingelmo, A. et al. *Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2016; 26 (3): 144 - 155.
7. Marcelino, J. et al. *Adverse reactions to iodinated contrast media*. Revista Portuguesa de Imunoalergologia, 2019; 27 (1): 9 - 20.
8. Brockow, K. et al. *Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005; 60(2): 150-158.

6.

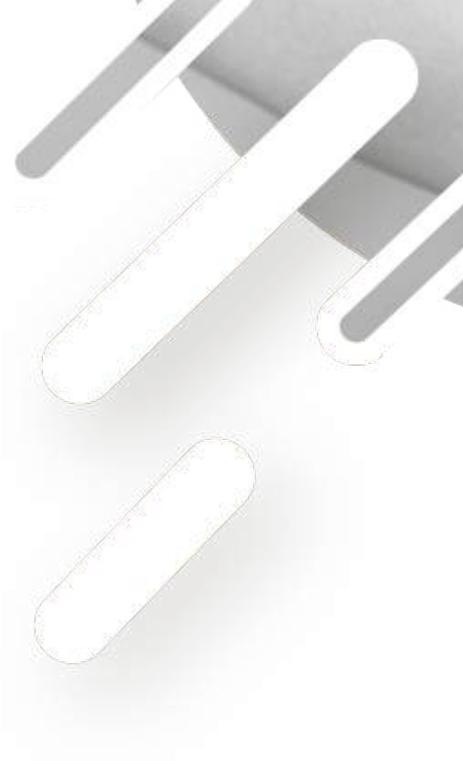
Anti-inflamatórios Não Esteroides e Reações de Hipersensibilidade

Natália Francis Gonçalves Farinha

Emília Cristina de Paula Pedra

Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira





Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são fármacos muito utilizados para controle de dores leves ou moderadas, febre e inflamação. São prescritos com frequência e atuam na via das ciclooxigenases¹. Frequentemente os AINEs são considerados a segunda maior classe medicamentosa responsável por reações de hipersensibilidade que possuem variados graus de gravidade, mecanismos fisiopatológicos, órgãos afetados e tempo de início dos sintomas, o que as torna bem diversificadas².

Classificação dos Anti-inflamatórios não Esteroidais

A classificação dos AINEs pode ser feita de acordo com a estrutura química e mecanismo de ação (inibição de COX-1 ou COX-2) que podem ser visualizadas na tabela 1 e na tabela 2 respectivamente³.

Tabela 1 - Classificação química dos principais agentes antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

Ácido salicílico e derivados
Ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, diflunisal
Ácidos indol e indol acéticos Indometacina, sulindaco, etodolac
Ácidos hetero aril-acéticos Tolmetina, diclofenaco, aceclofenaco, cetorolaco
Ácidos arilpropiônicos Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, oxaprozina
Ácidos antranílicos (fenamatos) Ácido mefanâmico, ácido meclofenâmico
Ácidos enólicos Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Alcanones (não acídicos) Nabumetona
Furanona diaril-substituído Refecoxib
Pirazol diaril-substituído Celecoxib
Sulfonamida Nimesulida

Fonte: Temas de reumatologia clínica. 2008 Maio.

Tabela 2 - Classificação atual dos AINEs

<i>Inibidores seletivos da COX-1</i>
Aspirina (em baixas doses)
<i>Inibidores não seletivos da COX</i>
Aspirina (em altas doses), piroxicam, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, nabumetona
<i>Inibidores seletivos da COX-2</i>
Meloxicam, etodolaco, nimesulida, salicilato
<i>Inibidores altamente seletivos da COX-2</i>
Celecoxibe, paracoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe

Fonte: Temas de reumatologia clínica. 2008.

Mecanismo de ação dos Anti-inflamatórios não Esteroidais

A ciclo-oxigenase (COX) é uma enzima essencial para a produção e metabolização das prostaglandinas, compostos lipídicos que exercem ações importantes para o funcionamento do corpo como promover inflamação e ajudar na coagulação sanguínea⁴.

A COX possui duas isoformas, ou seja, duas variações: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que por sua vez possuem estruturas parecidas, com funções diferentes^{3,5}. Ambas catalisam a primeira reação da síntese das prostaglandinas, que consiste em reagir o oxigênio molecular com o ácido araquidônico¹.

Cada uma dessas enzimas age em diferentes vias: a COX-1, iso-enzima constitutiva da ciclo-oxigenase (COX) está presente na superfície de variados tipos celulares, como as plaquetas, células renais e estomacais. Permite a produção de prostaglandinas necessárias para proteger a parede estomacal, ter uma adequada função renal e garantir uma agregação plaquetária eficiente. Logo, a COX-1 não está envolvida na inflamação⁴.

A COX-2 está presente no rim e no sistema nervoso central e o que a caracteriza é sua expressão ser estimulada por citocinas e lipopolissacarídeos liberados no processo inflamatório⁴. Tem forte papel na inflamação e é muito expressada em células do sistema imune, como macrófagos e monócitos. Catalisa produção de prostaglandinas que possibilitam maior transmissão de estímulos dolorosos e que estão envolvidas na vasodilatação, o que gera maior aporte sanguíneo para o local inflamado. Provoca vermelhidão (eritema) e inchaço (edema). No sistema nervoso central, essas prostaglandinas ativam o centro termorregulador, provocando febre¹.

Todos os AINEs possuem um mecanismo de ação similar, pois os

medicamentos dessa classe inibem a ação da COX-1 e da COX-2. Essa inibição consiste em impedir que as isoenzimas da ciclo-oxigenase se liguem aos seus canais da membrana celular⁵. Portanto, esses fármacos agem como inibidores competitivos da ciclo-oxigenase, pois ocupam os canais ao invés da COX-1 e da COX-2. Dessa forma, o mecanismo de ação, ao impedir a ligação das isoenzimas aos seus canais, impossibilita a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Essa inibição das ciclo-oxigenases ocorre em graus variáveis, haja vista que, apesar da maioria dos medicamentos inibirem tanto COX-1 quanto COX-2, eles possuem maior seletividade para alguma dessas enzimas. Além disso, também há fármacos que inibem apenas a ciclooxigenase-2, ou seja, eles ocupam apenas o canal da membrana celular da COX-2⁵.

Classificação das reações de Hipersensibilidade a Anti-inflamatórios não Esteroidais

A classificação das reações de hipersensibilidade a anti-inflamatório não esteroidal (AINE) se subdivide em dois grandes grupos segundo a European Network on Drug Allergy (ENDA) e a European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)⁶ e pode ser visualizada na tabela 3.

Tabela 3 – Classificação das Reações de Hipersensibilidade a Anti-Inflamatório Não Esteroidal (Aine)	
Reações imunologicamente mediadas	Reações não imunologicamente mediadas
Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único	Doença respiratória exacerbada por AINE
Reação de hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE	Doença cutânea exacerbada por AINE
	Urticária/angioedema induzido por AINE

Fonte: Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013.

A doença respiratória exacerbada por AINE (NSAIDs exacerbate respiratory disease - NERD) ocorre em pacientes com doença de base respiratória estabelecida, seja asma, rinosinusite ou pólipos nasais. As manifestações comuns são obstrução brônquica, dispnéia, rinorreia, congestão nasal que se manifestam dentro de 30 a 60 minutos da ingestão do fármaco^{2,7,8}.

Na doença cutânea exacerbada por AINE (NSAIDs exacerbated cutaneous disease - NECD) há a manifestação de máculas/pápulas e/ou angioedema em pacientes com histórico de Urticária Crônica espontânea cuja manifestação ocorre em um intervalo de 30 minutos a 6 horas^{2,7,8}.

A Urticária/angioedema induzida por AINE (NSAID-induced urticaria/angioedema - NIUA) manifesta-se com quadro semelhante ao NECD, porém, não há uma doença de base previamente estabelecida, ou seja, paciente encontra-se hígido^{2,7,8}.

As reações de hipersensibilidade a AINE não imunologicamente mediadas têm sua patogênese ligada a reações cruzadas pela inibição da COX-1. Dessa maneira, o organismo reage a diferentes grupos químicos de AINEs que tenham como mecanismo de ação a inibição COX-1. Assim, uma alternativa possível para esses pacientes seria a administração de AINEs cujo mecanismo de ação seja pela inibição de COX-2 ou inibição fraca à COX-1³.

Em se tratando da urticária, angioedema ou anafilaxia, induzidos por único AINEs (Single NSAIDs induce urticaria/angioedema/anaphylaxis - SNIUAA), essa se manifesta como uma reação imediata em resposta a administração de AINEs de um mesmo grupo químico^{2,7,8}.

As reações de hipersensibilidade tardias induzidas por AINEs podem se manifestar até dias após a administração do anti-inflamatório

e vão desde manifestações cutâneas simples como máculas, pápulas e urticárias até manifestações cutâneas graves como Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Pode haver acometimento sistêmico evoluindo para óbito.^{2,7,8}

Conclusão

As reações alérgicas aos AINEs constituem a segunda causa mais comum de reações medicamentosas e variam de reações simples a reações fatais com acometimento etário heterogêneo. Para o adequado manejo dessas reações, faz-se necessário diagnóstico mediante o entendimento dos mecanismos e da classificação dos tipos de reações de hipersensibilidade aos AINEs⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geller M, Krymchantowski A.V, Steinbruch M, Cunha K.S, Ribeiro M.G, Oliveira L, et al. *Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas*. Rev. Bras. Clin. Med. 2012 Jan-Fev; 10(1): 29-38.
2. Cardoso B.M, Tomaz E, Correia S, Inácio F. *Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides revisitada - Aspectos clinicolaboratoriais à luz da nova classificação da EAACI*. Rev. Port. Imunoalergologia. 2016 Set; 24(3): 163-175.
3. Varalda D.B, Motta A.A. *Reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais*. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1): 27-34.
4. Carvalho W.A, Carvalho R.D.S, Rios-Santos F. *Analgesicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos*. Ver. Bras. Anesthesiol. 2004; 54(3): 448-464.
5. Dudzinski D.M, Serhan C.N. *Farmacologia dos Eicosanoides*. In: GOLLAN, DE. *Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia* [internet]. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA; 2014. [acesso em 2019 dez 26]. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>>

6. Brockow K, Garvey L.H, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. *Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. *Allergy*. 2013; 68(6): 702-12.
7. Arruda L.K. *Classificando reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) na prática clínica: uma tarefa em sete passos*. *Braz J Allergy Immunol*. 2014; 2(3): 83-86.
8. Yifan L. *Reações de hipersensibilidade a aines. Coimbra, Portugal*. Dissertação [Mestrado Integrado em Medicina] – Universidade de Coimbra, Portugal. 2016.
9. Menezes U.P, Cordeiro D.L, Melo J.M.L. *Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos*. *Braz J Allergy Immunol*. 2014; 2(3): 91-106.



editora científica



ISBN 978-658719629-9



contato@editoracientifica.org

www.editoracientifica.org