



Pediatric Allergy and Immunology

Ana Luiza Nunes Martins

Pneumologia e alergia infantil

Maio/2026





Global trend of food-induced anaphylaxis: Up to date

Agnes Sze-Yin Leung^{1,2}  | Elizabeth Estrada-Reyes³ | Kaito Goto^{4,5} |
Chiung-Hui Huang⁶ | Janice Min Li¹ | Sowmya Arudi Nagarajan⁷ | Thushali Ranasinghe^{8,9} |
Sakura Sato⁴  | Witchaya Srisuwatchari¹⁰  | Benjamin Zepeda-Ortega¹¹ |
Elizabeth Huiwen Tham⁶

¹Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

²Hong Kong Hub of Paediatric Excellence (HOPE), The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

³Department of Pediatric Clinical Allergology and Immunology, Hospital Angeles Metropolitano, Mexico City, Mexico

⁴Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, NHO Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Kanagawa, Japan

⁵Department of Pediatrics, St. Marianna University, Kawasaki, Kanagawa, Japan

⁶Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

⁷Department of Pediatrics, Motherhood Hospitals, Bengaluru, India

⁸Department of Immunology and Molecular Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Sri Jayewardenepura, Nugegoda, Sri Lanka

⁹Institute of Allergology and Immunology, University of Sri Jayewardenepura, Nugegoda, Sri Lanka

¹⁰Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

¹¹Private Practice, Pediatric Allergology, Toluca, Mexico City, Mexico

Objetivo

- **Atualizar** especialistas sobre as **mudanças epidemiológicas** da AIA e **identificar novos gatilhos**.

Panorama geral

- AIA é a principal causa de anafilaxia no mundo, especialmente em crianças;
- Aumento da prevalência de alergia alimentar; redução da letalidade;
- Fatores de risco para letalidade: **adolescência, asma não controlada, anafilaxia prévia e atraso na administração de adrenalina.**

Padroões de gatilhos da anafilaxia

Por faixa etária

- 0–3 anos: **Leite de vaca e ovo** predominam globalmente. Na América Latina, o **leite de vaca** é responsável por 38,7% dos casos;
- 4–12 anos: Transição para **amendoim e oleaginosas** (tree nuts). Na Ásia, os crustáceos tornam-se dominantes a partir dos 7 anos.
- Adolescentes (13–17 anos): **Crustáceos** são os principais gatilhos (40,7% na Ásia-Pacífico), seguidos por **amendoim e oleaginosas**.

Padroões de gatilhos da anafilaxia

Influências geográficas

- América Latina: Persistência do **leite de vaca em todas as idades pediátricas**, com pouco declínio com o passar dos anos.
- América do Norte: Proeminência excepcional do **amendoim**.
- Europa: Expansão das **oleaginosas** (nozes, castanhas) e de alérgenos regionais como o aipo.

Global Trends and Distribution of Dominant and Emerging Allergens

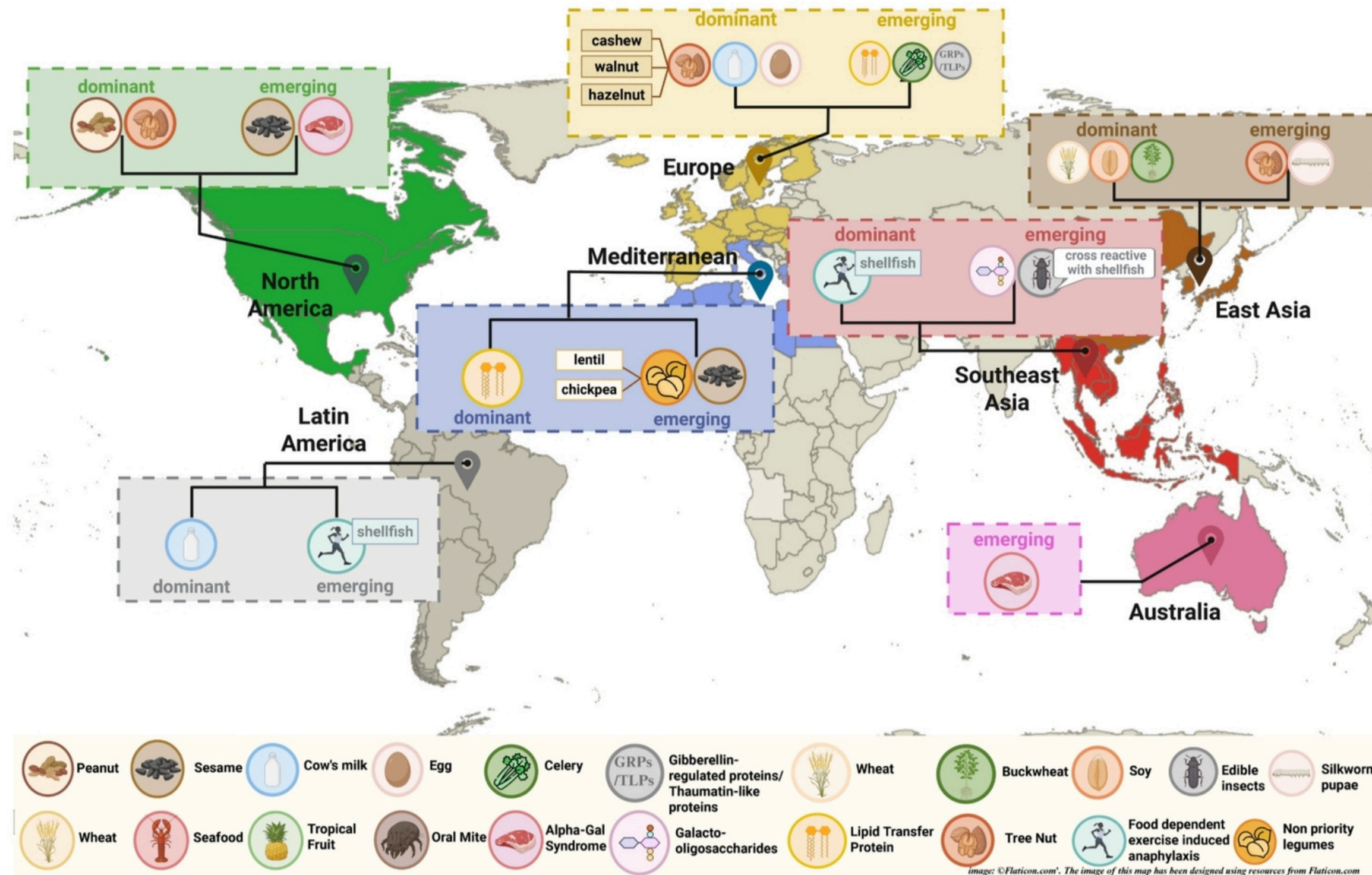


FIGURE 1 Global landscape of food allergens: Dominant triggers and emerging allergens by region. Map-style summary showing the principal food triggers of anaphylaxis by region and notable emerging allergens. “Dominant allergens” denote established high-burden triggers; “Emerging allergens” reflect allergens with increasing reports or newly recognized syndromes. The Mediterranean panel highlights lipid transfer protein (LTP) syndrome; Europe also notes gibberellin-regulated proteins (GRPs) and thaumatin-like proteins (TLPs). North America emphasizes alpha-gal syndrome (delayed red-meat allergy linked to tick exposure). Southeast Asia includes food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) predominantly from shellfish and rising reports related to edible insects; East Asia highlights buckwheat and increasing tree-nut reactions. alpha-gal, galactose- α -1,3-galactose; FDEIA, food-dependent exercise-induced anaphylaxis; GOS, galacto-oligosaccharides; GRP, gibberellin-regulated protein; LTP, lipid transfer protein; TLP, thaumatin-like protein. Regional examples are illustrative and not exhaustive; heterogeneity within regions is expected.

Alérgenos em ascensão

- Leguminosas: **Lentilha, grão-de-bico e ervilha** estão em ascensão devido a dietas vegetarianas >> **alta reatividade cruzada**: até 60% das crianças alérgicas a **amendoim são sensibilizadas a outras leguminosas**.
- Sarraceno (similar a trigo, porém isento de glúten): **pode causar reações rápidas e fatais**, especialmente quando o **exercício é um cofator**.
- Sementes: O **gergelim** emergiu como um alérgeno importante >> com 38% dos pacientes apresentando reações graves que requerem adrenalina.
- Entomofagia (Insetos): **Insetos comestíveis** (grilos, bicho-da-seda) apresentam risco de anafilaxia por **reatividade cruzada com crustáceos e ácaros (tropomiosina e arginina quinase)**.

Apresentações incomuns e complexas

- **Síndrome Alpha-Gal (AGS):** Reação **tardia** (3–6h após a ingestão) à **carne de mamíferos**, mediada por **picadas de carrapatos** que induzem **IgE contra o carboidrato galactose- α -1,3-galactose**.
- Anafilaxia por galactose-oligossacarídeo (GOS): Sudeste asiático; ocorre na **primeira exposição a fórmulas lácteas com prebióticos**; a **sensibilização primária** ocorre via inalantes – **Blomia tropicalis** (ácaro).
- Cofatores: **Exercício, AINEs, infecções, álcool, estresse e privação de sono reduzem o limiar de reação e aumentam a gravidade da AIA.**

TABLE 1 Anaphylaxis precipitating co-factors and OIT-related exercise reactions.

Category	Specific co-factor	Mechanism/Impact	Key findings/notes	Ref
Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis (FDEIA)	Exercise + Specific Food	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Gastric acid → intact food proteins • ↑ Intestinal permeability → allergen absorption • Blood flow redistribution → allergen transport to mast cells • Transglutaminase-enhanced antigen transfer 	Triggers: Global: Wheat > vegetables > seafood > legumes > fruit SE Asia/Latin America: Shellfish Japan: Wheat > crustaceans	153,200,201
Medications	NSAIDs (incl. Aspirin)	↑ Gastrointestinal permeability → ↑ food allergen absorption	Most clinically significant medication co-factor	202,203
	Beta-blockers	↓ Adrenaline effectiveness → worsens anaphylaxis (blocks adrenergic receptors)	Impairs treatment response during reactions	204,205
Infections	General infections	Alters immune responses & mucosal barriers (esp. febrile/GI infections)	Triggers reactions to otherwise tolerated foods	206
Hormonal factors	Perimenstrual fluctuations	Hormonal changes ↑ anaphylaxis risk	Significant in adolescent girls/women; reactions may occur <i>only</i> during specific menstrual phases	207
Psychological/Physical	Psychological stress	Neuroendocrine pathways ↓ mast cell stability → ↓ anaphylaxis threshold	Critical in children: academic stress, sleep deprivation, emotional factors ↑ susceptibility	208
	Physical fatigue			
Environmental	Heat exposure & high humidity	Acts as adjunct trigger	Particularly relevant in active pediatric populations	208
OIT-related reactions	Wheat OIT	Exercise-induced allergic reactions on desensitization (EIARDs)	66.7% developed EIARDs <i>during</i> OIT; 52.4% maintained risk >5years post-OIT	209
	Egg OIT		21% developed EIARDs post-OIT; only 2.1% persisted >5years	210
	Milk OIT			

Abbreviations: EIARDs, exercise-induced allergic reactions on desensitization; GI, gastrointestinal; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OIT, oral immunotherapy.

Barreiras no manejo da Anafilaxia

- **Falta de rotulagem obrigatória para alérgenos "não-prioritários"** (ex: lentilha, sarraceno);
- Acesso a autoinjetores (AI): **Apenas 60% dos países têm AI disponíveis;** Brasil >> custo (~\$180-200 USD) - via importação privada, limita o acesso.
- Ambiente hospitalar: **Subuso de adrenalina** (apenas 60% dos casos tratados corretamente) e uso excessivo de anti-histamínicos e corticoides, que não são primeira linha.
- Escolas: **Necessidade de protocolos, treinamento de pessoal e disponibilidade de AI de estoque** para reações que ocorrem pela primeira vez no ambiente escolar.

Community setting



Allergen Labeling: Limited policies on allergen labeling and potential cross-reactivity concerns

AAI Access: Limited due to cost, regulation, and lack in public spaces

Awareness: Low public knowledge on symptoms, avoidance, and prompt adrenaline use

Hospital setting

Diagnosis: Delayed or inaccurate recognition of anaphylaxis

Treatment: Underuse of adrenaline by healthcare providers

Follow-Up: Infrequent AAI prescriptions and allergist referrals after discharge



School setting

Training: Inadequate staff training on allergy management

Prevention: Poor allergen avoidance strategies

Emergency Plans: Lack of clear protocols for allergic reactions

Adrenaline Access: Limited stock
AAI availability in schools



FIGURE 2 Gaps in the management of anaphylaxis across key settings. This schematic illustrates critical barriers to optimal anaphylaxis care in hospital, school, and community settings. In hospitals, challenges include delayed or missed diagnosis, underuse of intramuscular adrenaline, and poor follow-up with allergist referrals or AAI (adrenaline auto-injector) prescriptions. In schools, gaps include inadequate staff training, limited implementation of allergen avoidance strategies, unclear emergency protocols, and restricted access to AAIs. In the community, AAI access remains limited due to cost, regulation, and availability, compounded by low public awareness of anaphylaxis recognition and management. Together, these systemic gaps highlight the need for coordinated, cross-sector improvements to reduce anaphylaxis-related morbidity and mortality in children.

Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis in the pediatric age: A position paper from the Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology

Serena Coppola^{1,2,3,4}  | Laura Carucci^{1,2,3,4} | Caterina Anania⁵ | Renata Auricchio^{1,3} |
Mariella Baldassarre⁶ | Mauro Calvani⁷ | Gaetano Cecere¹ | Enza D'Auria^{8,9}  |
Fabio Decimo¹⁰ | Monica Malamisura¹¹ | Stefania Arasi¹²  | Osvaldo Borrelli¹³ |
Francesco Paolo Brunese¹⁴ | Barbara Cuomo¹⁵ | Valentina Giorgio¹⁶ | Cristiana Indolfi¹⁰ |
Massimo Martinelli¹ | Licia Pensabene¹⁷  | Silvia Salvatore¹⁸ | Renato Tambucci¹¹ |
Angela Klain¹⁰  | Giovanni Marasco^{19,20} | Michele Miraglia del Giudice¹⁰ |
Claudio Romano²¹ | Roberto Berni Canani^{1,2,3,4}

AFFILIATIONS

¹Pediatric Allergy Program at the Department of Translational Medical Science, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

²NutriTechLab at CEINGE Advanced Biotechnologies, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

³European Laboratory for the Investigation of Food-Induced Diseases, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

⁴Task Force for Microbiome Studies, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

⁵Department of Maternal, Infantile and Urological Science, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

⁶Department of Interdisciplinary Medicine, Neonatology and NICU Section, University of Bari, Bari, Italy

⁷Operative Unit of Pediatrics, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome, Italy

⁸Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy

⁹Allergy Unit-Department of Pediatrics, Buzzi Children's Hospital, Milan, Italy

¹⁰Department of Woman, Child and of General and Specialized Surgery, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

¹¹Gastroenterology and Nutrition Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

¹²Allergy Unit - Area of Translational Research in Pediatric Specialties, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

¹³Division of Neurogastroenterology and Motility, Department of Pediatric Gastroenterology, University College London (UCL) Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital, London, UK

¹⁴Primary Care Pediatrics, ASL Caserta, Caserta, Italy



Objetivo

- **Padronizar a prática clínica para evitar o sobrediagnóstico, exames invasivos desnecessários e restrições dietéticas prolongadas** que geram ansiedade familiar e custos ao sistema de saúde.

Metodologia

- 25 especialistas multidisciplinares de 16 centros italianos e 1 do Reino Unido.
- Processo: Revisão estruturada da literatura e processo Delphi para consenso >> 113 estudos.
- Utilização do **sistema GRADE para avaliar a qualidade da evidência e a força das recomendações.**

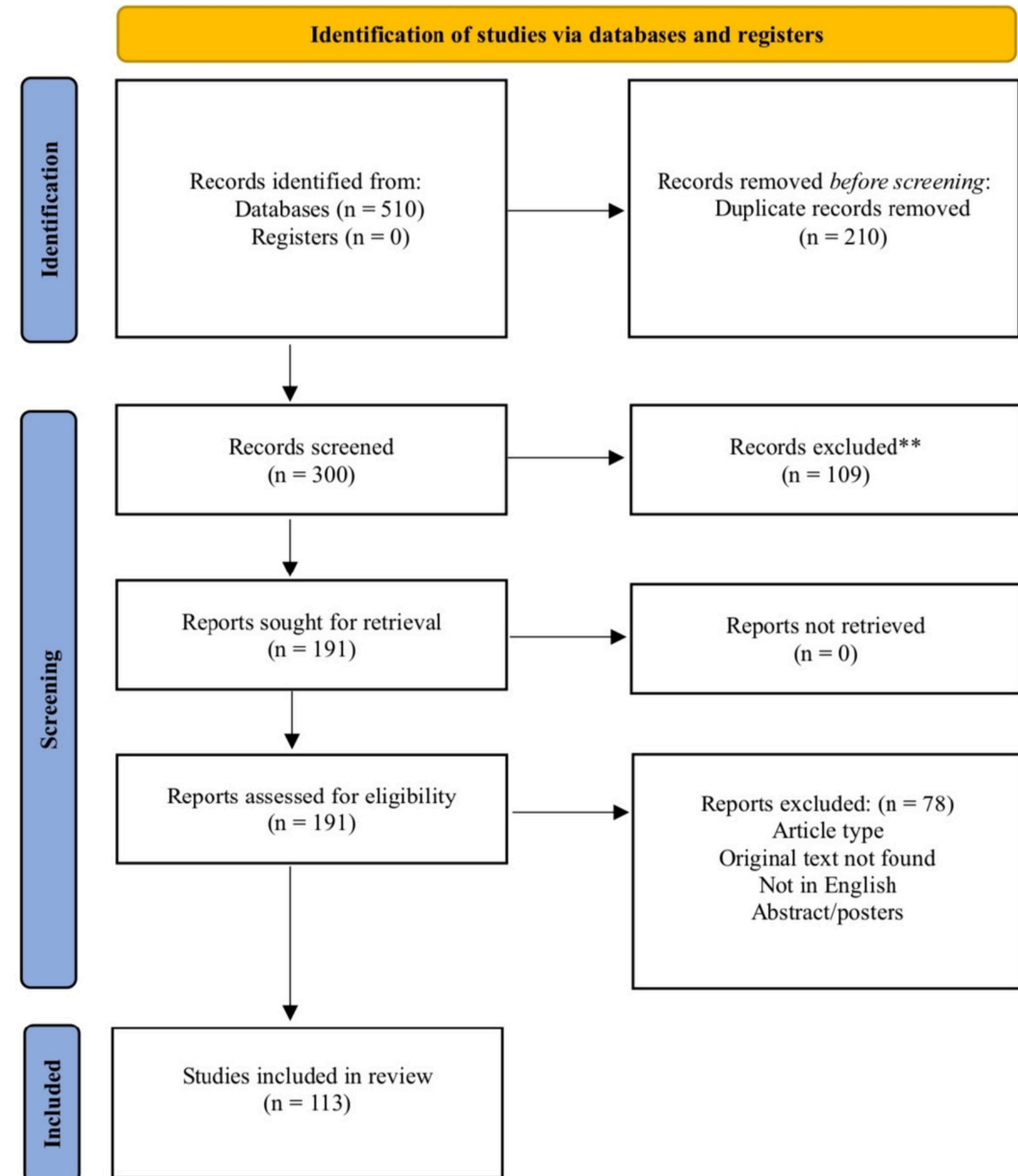


TABLE 2 Practice points and statements.

PICO	Statement	Level of evidence	GRADE	Agreement
1. Which are the main anamnestic factors raising the suspicion of FPIAP in children?	<i>We suggest rising the suspicion of FPIAP in breastfed subjects, born by cesarean delivery, aged <6 months, with a positive family allergy risk, and concomitant presence of other atopic comorbidities especially atopic dermatitis presenting the typical symptoms of FPIAP</i>	NA	Consensus	100%
2. Which are the typical symptoms of FPIAP in children?	<i>We suggest for the presence of macroscopic blood and/or mucus in the stools, in apparently healthy and thriving infants, as typical symptoms of pediatric FPIAP</i>	Low	Strong	91.7%
3. How to perform the diagnostic elimination diet in breastfed infants with FPIAP?	<i>We suggest for a period of 2–4 weeks of diagnostic maternal elimination diet of cow's milk protein in breastfed infants with suspected FPIAP. In case of symptoms persistence, the elimination from the maternal diet of other allergens including soy, eggs, wheat, fish, beef, corn should be considered and based on the anamnesis</i>	Low	Strong	83.4%

4. Which are the first and second choices for the diagnostic elimination diet and their duration in formula fed infants with suspected FPIAP?	<i>We suggest for formula fed infants with a suspicion of FPIAP a diagnostic elimination diet with extensively hydrolysed formula for 2-4 weeks, followed by an oral food challenge to confirm the diagnosis. In neonates, in severe forms or in case of symptoms persistence for ≥ 2 weeks, the use of amino-acid-based formula should be considered</i>	Very low	Consensus	91.7%
5. How the diagnostic elimination diet in weaned children with suspected FPIAP should be performed?	<i>We suggest for the elimination of suspected food antigens for 2-4 weeks in weaned pediatric subjects with suspicion of FPIAP</i>	Very low	Consensus	100%
6. What is the usefulness of skin prick tests in identifying the culprit food in infants with suspected FPIAP?	<i>We suggest against the routinary use of skin prick test in identifying the culprit food in pediatric subjects with suspected FPIAP</i>	Low	Strong	100%
7. What is the usefulness of atopy patch tests in identifying the culprit food in infants with suspected FPIAP?	<i>There is insufficient evidence to suggest for or against the use of atopy patch tests to identify the trigger food in pediatric subjects with suspected FPIAP</i>	Very low	Consensus	100%
8. What is the usefulness of food-specific IgE test in identifying the culprit food in infants with suspected FPIAP?	<i>We suggest against the routinary use of serum food-specific IgE test in identifying the culprit food in infants with suspected FPIAP</i>	Very low	Consensus	100%
9. What is the usefulness of fecal occult blood and/or fecal calprotectin test in the diagnosis of infants with suspected FPIAP?	<i>We suggest against the use of fecal occult blood test and fecal calprotectin test in the diagnosis of pediatric subjects with suspected FPIAP</i>	Moderate	Strong	100%
10. What is the usefulness of invasive (i.e., endoscopy, histology) tests in the diagnosis of infants with suspected FPIAP?	<i>We suggest against the use of lower gastrointestinal endoscopy and histology in the diagnosis of pediatric subjects with suspected FPIAP, except in the case of presenting alarm symptoms</i>	Low	Strong	100%
11. How to perform the diagnostic oral food challenge in infants with FPIAP?	<i>We suggest for an open OFC in pediatric patients with FPIAP, with a gradual reintroduction of the allergen and up to 2 weeks' observation period. IgE-mediated protocol should be adopted in the case of positive food-specific IgE and/or signs and symptoms of IgE-mediated FA</i>	Low	Strong	100%

TABLE 2 (Continued)

PICO	Statement	Level of evidence	GRADE	Agreement
12. Which is the most appropriate setting to perform the OFC in infants with FPIAP?	<i>We suggest for a home OFC in pediatric subjects with FPIAP, except in case of severe form of FPIAP or in the presence of IgE type symptoms and/or IgE-test positivity</i>	Low	Strong	100%
13. When is suggested to assess the acquisition of immune tolerance through the OFC in infants with FPIAP?	<i>We suggest for performing OFC to assess the acquisition of immune tolerance in FPIAP pediatric patients after at least 6 months of elimination diet. In case of FPIAP persistence, immune tolerance should be assessed every 6 months</i>	Moderate	Strong	100%

Anamnese e perfil de risco (PICO 1)

- Suspeitar de FPIAP em lactentes que apresentem os seguintes fatores:
 - Idade inferior a 6 meses.
 - Nascimento por parto cesárea (prevalência de 55% a 85,7% nos estudos).
 - Uso de aleitamento materno.
 - História familiar de alergia e presença de comorbidades atópicas.
 - Dermatite atópica: Presente em até 78% dos casos.
 - Sibilância: relatados em 2,7% a 26,3% dos pacientes.

Apresentação clínica típica (PICO 2)

- Presença de **sangue macroscópico e/ou muco nas fezes** em um lactente clinicamente **saudável e com crescimento adequado**.
- Critério de suspeição: **sangramento/muco persistente por pelo menos 7 dias (consecutivos ou não) nas últimas 4 semanas**.
- **Sinais de alerta:** Febre, anemia persistente, falha de crescimento ou sangramento grave sugerem **diagnósticos diferenciais** (ex: DII de início muito precoce ou infecções).

Abordagem diagnóstica: dieta de exclusão (PICO 3-5)

- O diagnóstico inicial baseia-se na resposta à retirada do alérgeno por 2 a 4 semanas:
 - Lactentes amamentados: **dieta materna de exclusão de proteína do leite de vaca (PLV)**. Se não houver melhora, considerar exclusão de soja, ovo ou trigo conforme hábitos maternos.
 - Fórmulas infantis: **uso de fórmula extensamente hidrolisada (FeH) como primeira escolha**. Fórmulas de aminoácidos são reservadas para neonatos, casos graves ou falha da FeH.

Papel dos exames complementares (PICO 6-10)

- Testes cutâneos (SPT) e IgE Sérica: **o uso rotineiro não é recomendado**, pois geralmente são negativos na FPIAP. Devem ser considerados apenas se houver suspeita de mecanismo IgE-mediado concomitante ou dermatite atópica grave.
- Biomarcadores fecais: **calprotectina e teste de sangue oculto não devem ser usados para diagnóstico** devido à alta variabilidade e falsos positivos em lactentes saudáveis.
- Endoscopia e histologia: **contraindicadas na rotina**. Indicadas apenas na presença de sinais de alarme ou falta de resposta à dieta.

Teste de provocação oral (PICO 11-12)

- O diagnóstico de FPIAP só é confirmado se os sintomas ocorrerem após o TPO.
- Sugere-se o TPO domiciliar, dada a natureza benigna das reações (apesar de baixo nível de evidência, recomenda-se prick test ou IgE sérica antes – risco de até 10% de “viragem”)
- **Exceção para TPO Hospitalar:** formas graves, ansiedade parental extrema ou se houver sensibilização IgE detectada.
- **Protocolo:** Reintrodução gradual do alérgeno com período de observação de até 2 semanas.

História natural e tolerância (PICO 13)

- Excelente prognóstico de **resolução espontânea**.
- Taxas de tolerância: **cerca de 50% adquirem tolerância entre 9-12 meses**; a maioria até os 3 anos de idade.
- Seguimento: **Recomenda-se realizar TPO para avaliar a aquisição de tolerância após pelo menos 6 meses de dieta de exclusão**. Se persistir, repetir o teste a cada 6 meses.

Conclusão

- O manejo da FPIAP deve ser centrado na clínica e na **resposta dietética**, evitando a "medicalização" de uma condição benigna e transitória.



REVIEW

WILEY

Prophylactic monoclonal antibodies against respiratory syncytial virus in early life: An in-depth review of mechanisms of action, failure factors, and future perspectives

Etienne Bizot^{1,2}  | Vincent Portet Sulla^{1,3} | Christelle Vauloup-Fellous^{1,3} |
Marie-Anne Rameix-Welti⁴ | Vincent Gajdos^{2,5} | Nabila Seddiki^{1,6,7}

¹Inserm, CEA, Center for Immunology of Viral, Auto-Immune, Hematological and Bacterial Diseases » (IMVA-HB/IDMIT/UMRS1184), Université Paris-Saclay, Fontenay-Aux-Roses, Le Kremlin-Bicêtre, France

²General Pediatrics and Pediatric Emergencies, Antoine-Béclère Hospital, Paris Saclay University Hospital, AP-HP, Clamart, France

³Division of Virology, WHO Rubella National Reference Laboratory, National Reference Laboratory for Perinatal Viral Infections, Department of Biology Genetics, Paris Saclay University Hospital, AP-HP, Paris, France

⁴Virology Department, Hôpital Ambroise Paré, Paris Saclay University Hospital, AP-HP, Paris, France

⁵Centre for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM, Villejuif, France

⁶IHU-SEPSIS Comprehensive Center, Garches, France

⁷Immunology and Pathogenesis Program, Kirby Institute, UNSW Sydney, Sydney, New South Wales, USA



Objetivos

Os autores buscaram revisar:

- Transição histórica do palivizumabe para novos medicamentos de longa duração, como o nirsevimabe e o clesrovimab;
- Mecanismos de ação molecular;
- Causas de falhas terapêuticas.

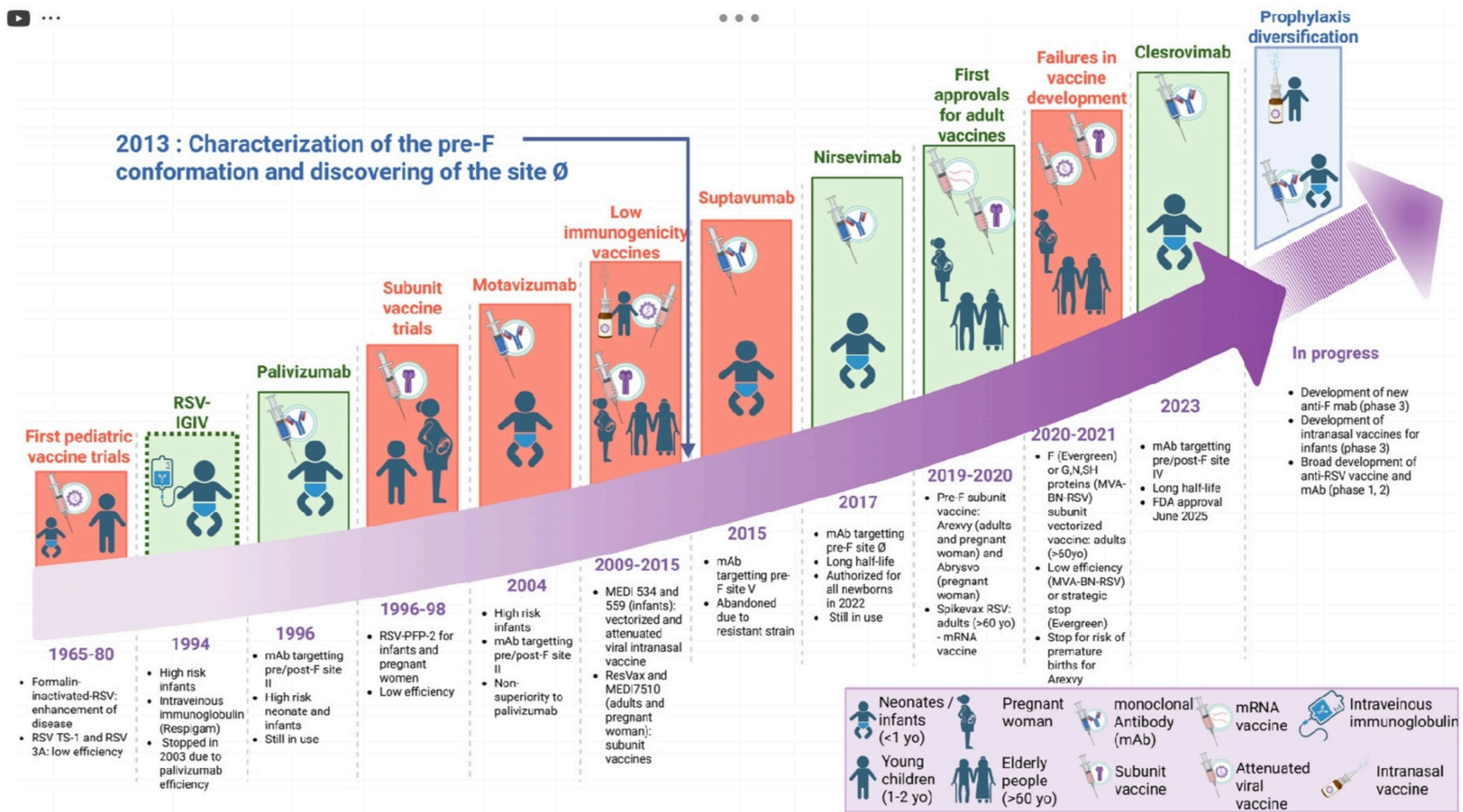
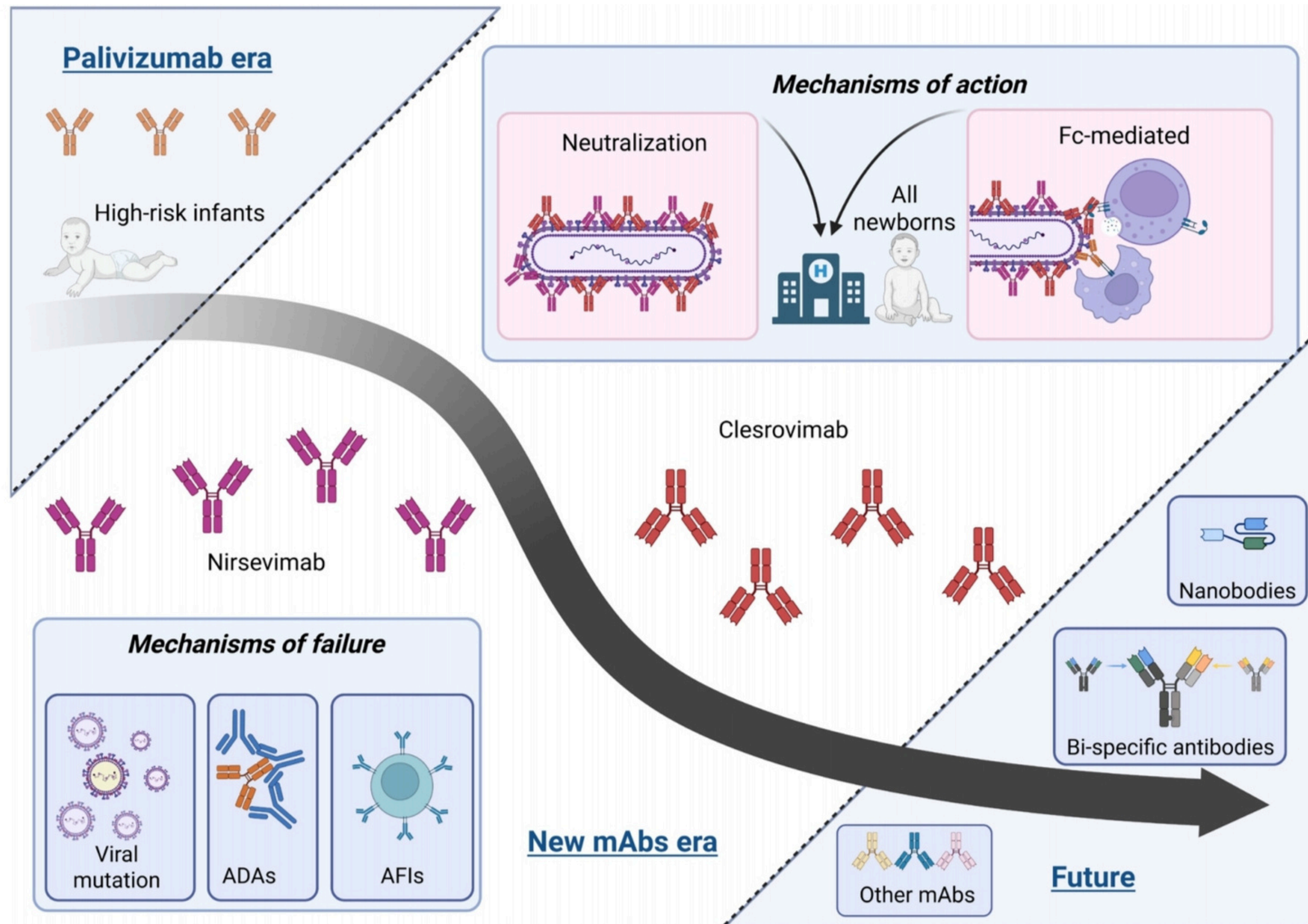


FIGURE 1 Road to successful immunoprophylaxis 1965–2025. The 1960s saw a tragic setback when a formalin-inactivated RSV vaccine (1966) caused enhanced respiratory disease in infants ($\approx 80\%$ hospitalization rate, with two deaths).⁹ This failure halted early vaccine efforts and shifted focus to passive prophylaxis, culminating in the 1998 approval of palivizumab – a monoclonal antibody (mAb) to RSV F protein – for high-risk infants.¹³ A breakthrough in 2013 revealed the pre-fusion conformation of RSV F and a new neutralization-sensitive epitope (“antigenic site Ø”), enabling structure-based vaccine and mAb designs.¹⁶ Subsequent clinical trials delivered mixed results: for example, the investigational mAb suptavumab did not prevent RSV in phase 3 (ineffective against RSV-B subtype due to dominance of resistant variants).¹⁰ By 2023, major advances reached fruition: the long-acting mAb nirsevimab was approved to protect all infants through their first RSV season,¹⁷ and the first vaccines for older adults (pre-fusion F protein-based subunit vaccines) achieved FDA licensure.¹⁸ Current preventive strategies are expanding to maternal immunization and novel platforms, including an mRNA-based RSV vaccine (mRNA-1345),¹⁹ as well as intranasal live-attenuated vaccines for infants that are immunogenic but still under evaluation.²⁰ Created in BioRender.



GRAPHICAL ABSTRACT

The contents of this page will be used as part of the graphical abstract of html only. It will not be published as part of main article.

Biologia molecular e alvos antigênicos

- Foco da nova geração de anticorpos monoclonais: **proteína de fusão (F) do VSR**, uma glicoproteína de classe I essencial para a entrada viral;
- Conformações da proteína F:
 - forma pré-fusão (pre-F) – instável
 - forma pós-fusão (post-F) – altamente estável.
- Sítios antigênicos:
 - Nirsevimabe: "atinge" o sítio Ø, agindo como um "grampo" molecular que "trava" a proteína na conformação pré-fusão.
 - Clesrovimabe: "atinge" o sítio IV, estabilizando o trímero pre-F com altíssima afinidade.

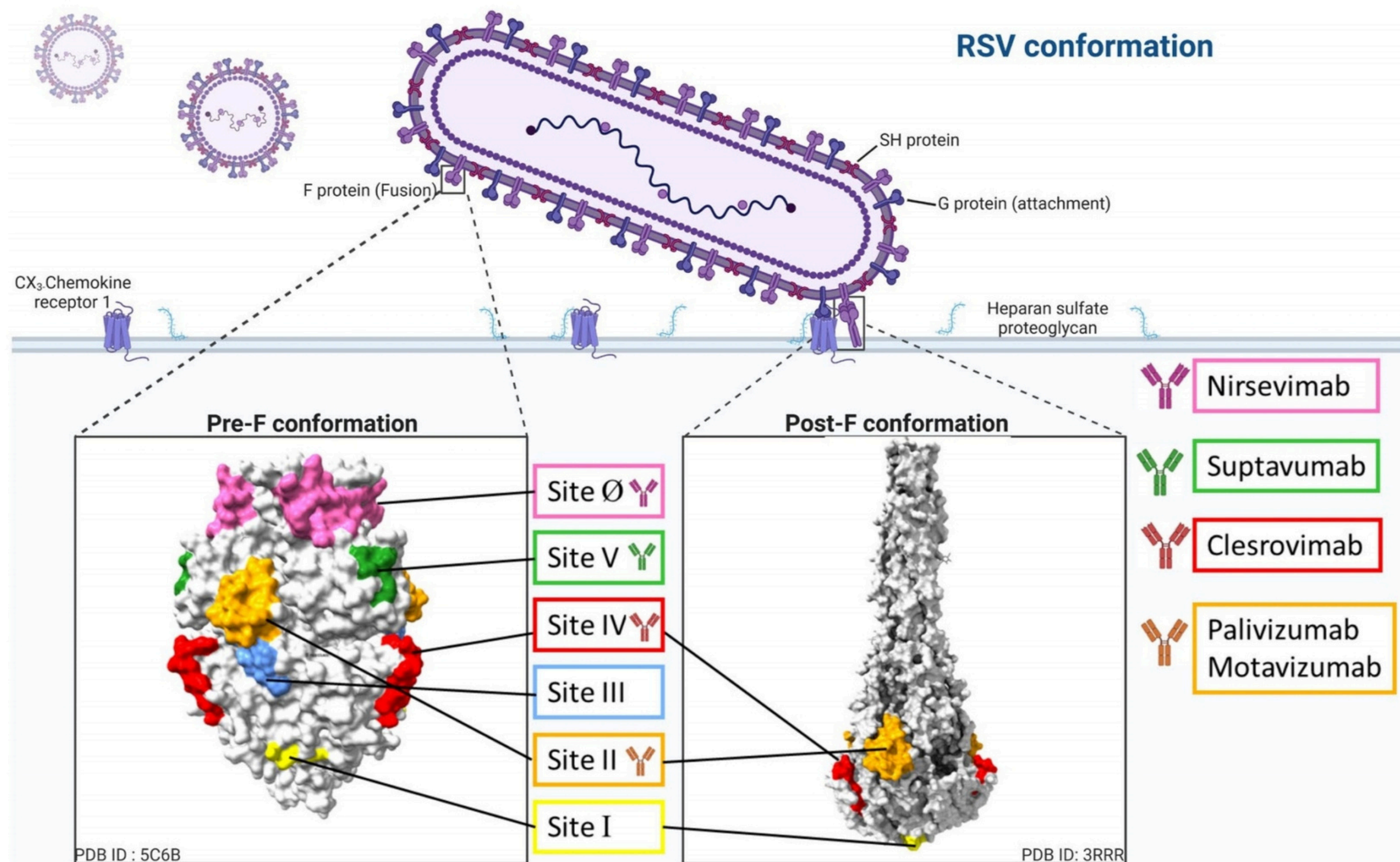
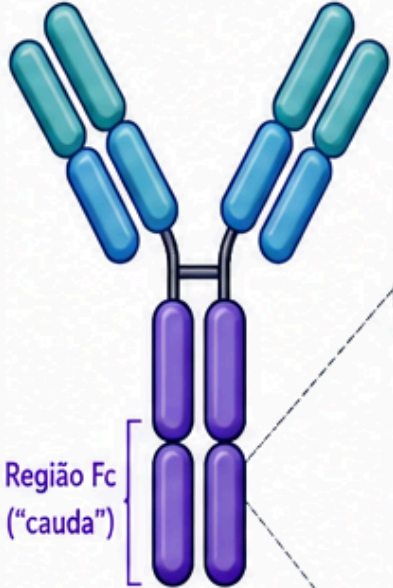



FIGURE 2 Structural mapping of antigenic sites on the RSV fusion (F) protein and monoclonal antibody targets. The pre-fusion (pre-F) and post-fusion (post-F) conformations expose distinct epitopes. Palivizumab binds site II, present in both states, whereas nirsevimab (site Ø) and clesrovimab (site IV) stabilize the pre-F trimer, thereby preventing viral entry and conferring enhanced neutralization potency. SH: Small hydrophobic protein; pre-F: Pre-fusion conformation of F protein; post-F: Post-fusion conformation of F protein. Created in [BioRender](#).

Inovação farmacológica

- Modificação YTE na região Fc ("cauda do anticorpo") permite a **proteção por uma temporada inteira com dose única**:
 - **mecanismo YTE**: substituição de três aminoácidos (M252Y/S254T/T256E), o que **aumenta a afinidade do anticorpo pelo receptor Fc neonatal (FcRn)** em endossomos ácidos, promovendo "**reciclagem**" do anticorpo de volta à superfície celular, evitando a degradação lisossomal.

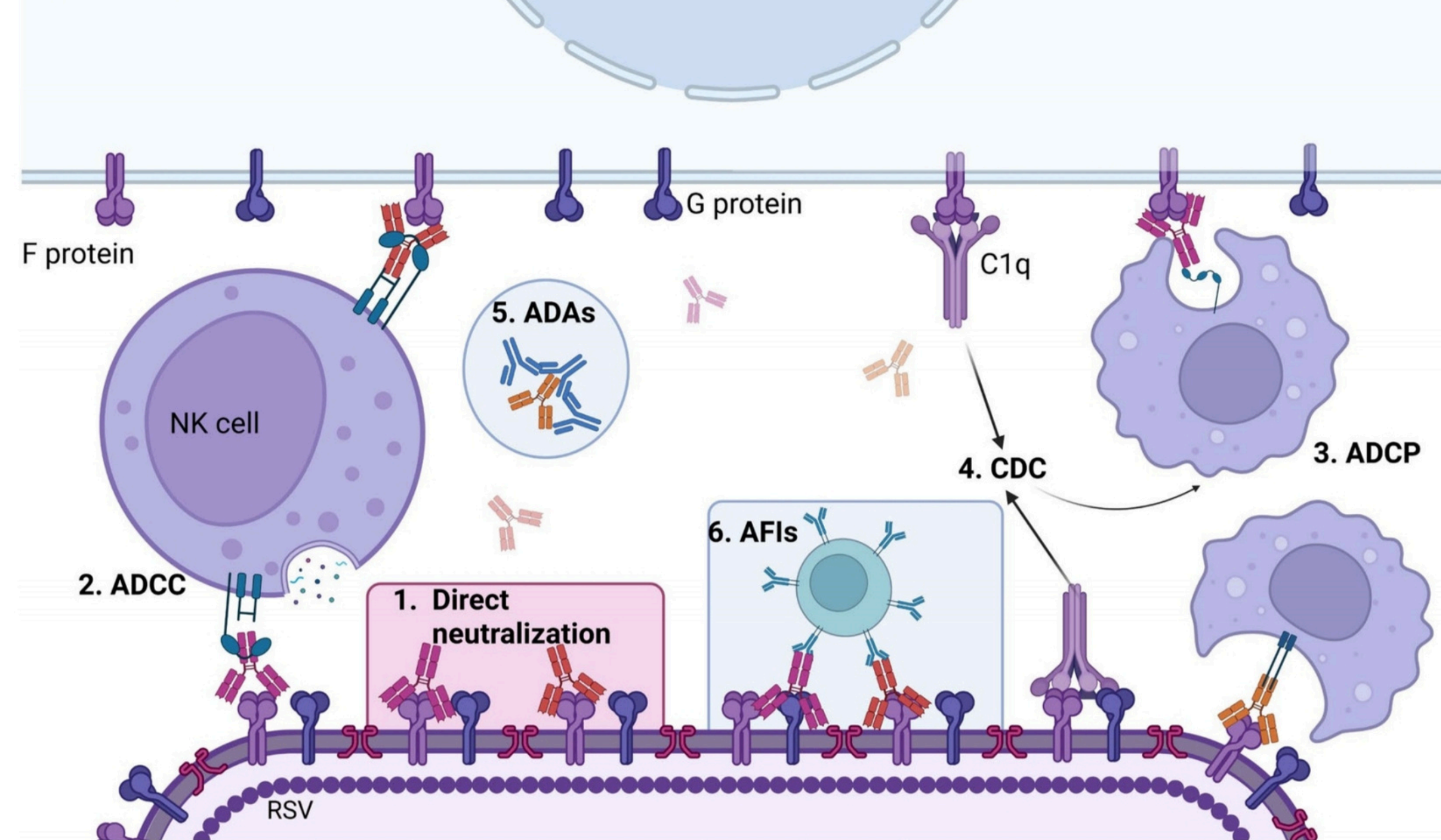


SUBSTITUIÇÃO DE AMINOÁCIDOS	
ORIGINAL (no anticorpo natural)	YTE (engenharia)
M252 Metionina (M)	Y252 Tirosina (Y)
S254 Serina (S)	T254 Treonina (T)
T256 Treonina (T)	E256 Ácido Glutâmico (E)

 Essas três trocas (M252Y, S254T e T256E) aumentam a afinidade do anticorpo pelo receptor FcRn em ambientes ácidos.

Mecanismos de ação

- Neutralização direta: fragmento Fab bloqueia a entrada viral nas células hospedeiras.
- Funções efetoras mediadas por Fc: região Fc interage com células do sistema imune inato, desencadeando:
 - citotoxicidade celular dependente de anticorpos via células NK.
 - fagocitose celular dependente de anticorpos via macrófagos.
 - citólise dependente de complemento iniciada pela proteína C1q.



Falha terapêutica

1. Anticorpos anti-drogas
2. Inibição mediada por células B
3. Mutação do vírus

O sistema imune do bebê pode reconhecer a **região modificada (YTE) como "estranha"**. Por isso, observou-se que a maioria dos **anticorpos anti-droga (ADAs)** desenvolvidos pelos lactentes foca especificamente na região Fc modificada pelo YTE. No entanto, **até o momento, esses ADAs não demonstraram impacto clínico na segurança ou na eficácia dos tratamentos.**

FIGURE 3 Mechanisms of action and immune modulation by RSV-targeting monoclonal antibodies (mAbs). Monoclonal antibodies can neutralize RSV by directly binding to the F glycoproteins on the viral surface.³⁸ In addition, Fc-mediated effector functions contribute to viral clearance, including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) via NK cells,⁴² antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) by phagocytes,⁴³ and complement-dependent cytotoxicity (CDC) initiated by C1q binding.^{44,45} Immune evasion can occur through the induction of anti-drug antibodies (ADAs), which may neutralize the therapeutic mAb.⁴¹ Furthermore, antibody feedback inhibition (AFI) may impair B cell activation and antibody production by masking antigenic epitopes,⁴⁶ potentially blunting long-term humoral immunity. F protein: Fusion protein; G protein: attachment protein; RSV: Respiratory Syncytial Virus; NK cell: Natural Killer cell. Created in [BioRender](#).

TABLE 1 Comparison of the three major commercialized anti-RSV monoclonal antibodies.

	Palivizumab	Nirsevimab	Clesrovimab
Target epitope	F protein, Antigenic Site II	Pre-fusion F protein, Site Ø	F protein, Antigenic Site IV
Primary in vivo mechanism	Neutralization; likely enhanced by Fc-functions	Neutralization-Dominant (Fc-functions not required for optimal protection)	Presumed Neutralization; role of Fc-functions not fully elucidated
Relative neutralization potency	Baseline	High (50–100× > Palivizumab)	High (16–23× > Palivizumab)
Key in vitro Fc functions	ADCC, ADCP, ADCD, Complement Activation	ADCP, ADCD (ADCC lower than Palivizumab)	Presumed
FcγR binding profile	Binds activating/inhibitory FcγRs	Binds FcγRs; modest reduction vs. precursor due to YTE	Not known
Half-life	~20 days	~71 days	~45 days
Basis for half-life	Native IgG1	YTE Modification in Fc Region	YTE Modification in Fc Region
Approved patient population	High-risk infants	All infants; select children in 2nd season	Investigational; proposed for all infants in 1st season
Dosing schedule	Monthly IM injections	Single IM injection per season	Single IM injection per season

Perspectivas futuras

Tecnologias de ponta para superar o escape viral:

- Anticorpos bispecíficos: "bloquear" dois epítomos distintos simultaneamente, elevando a barreira genética contra mutações.
- Nanocorpos: fragmentos de anticorpos estáveis que podem ser administrados por via inalatória para entrega direta no trato respiratório.





REVIEW

WILEY

Skin and gut microbiome in atopic dermatitis: Mechanisms and therapeutic opportunities

Binbin Hou^{1,2}  | Huijia Shao³ | Donglin Yuan² | Elizabeth Huiwen Tham^{1,4}

¹Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

²Department of Dermatology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China

³Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China

⁴Khoo Teck Puat – National University Children's Medical Institute, National University Health System, Singapore, Singapore

Objetivos

Os autores buscaram revisar:

- O papel do microbioma cutâneo na DA;
- O papel do microbioma intestinal;
- Biomarcadores preditivos;
- Interações imunes do eixo intestino–pele;
- Alterações microbiológicas associadas ao tratamento;
- Perspectivas terapêuticas futuras baseadas em microbiota.



Introdução

- Dermatite atópica (DA): **doença inflamatória crônica multifatorial**
 - predisposição genética + disfunção da barreira epitelial + desregulação imune + fatores ambientais + alterações do microbioma cutâneo e intestinal.
- **Eixo intestino-pele: comunicação bidirecional entre**
 - microbiota intestinal e cutânea;
 - barreiras epiteliais intestinal e cutânea;
 - sistema imune (mediadores inflamatórios e células imunes) > circulação sistêmica

Microbioma cutâneo saudável

Em indivíduos saudáveis, bactérias comensais ajudam a manter:

- integridade da barreira cutânea;
- equilíbrio imunológico;
- produção de citocinas anti-inflamatórias, ác. graxos de cadeia curta (SCFAs)
- proteção contra patógenos.

Staphylococcus epidermidis

- fortalece conexões entre queratinócitos;
- promove reparo da barreira;
- secreta lipoproteínas protetoras.

Microbioma cutâneo saudável

- SCFAs (ex: ácido propiônico; ácido butírico)
 - na pele: manutenção do pH ácido; inibição de patógenos;
 - modulação imune local: aumento da expressão e polarização Treg; aumento de IL-10; supressão inflamatória;
 - fortalecimento da barreira cutânea

Disbiose cutânea na DA

- redução da diversidade microbiana;
- proliferação excessiva de *Staphylococcus aureus*;
- Maior diversidade de fungos não-*Malassezia*,
- redução de bactérias benéficas como *Propionibacterium*; *Corynebacterium*.

S. aureus: marcador de gravidade e agente ativo da lesão cutânea.

- destruição de tight junctions;
- apoptose de queratinócitos;
- degradação de filagrina;
- inibição de peptídeos antimicrobianos;
- amplificação de resposta inflamatória Th2;
- lesões causadas pelas toxinas: α -toxina; δ -toxina; proteases bacterianas.

Microbioma intestinal na DA

- Intestino: órgão imunológico
- A barreira intestinal depende de:
 - tight junctions;
 - mucina;
 - microbiota;
 - células imunes intestinais;
 - IgA secretora.
- **Bifidobacterium e Lactobacillus**
 - aumentam proteínas de tight junctions (ZO-1, Ocludina),
 - reduzem permeabilidade intestinal;
 - fortalecem barreira epitelial;

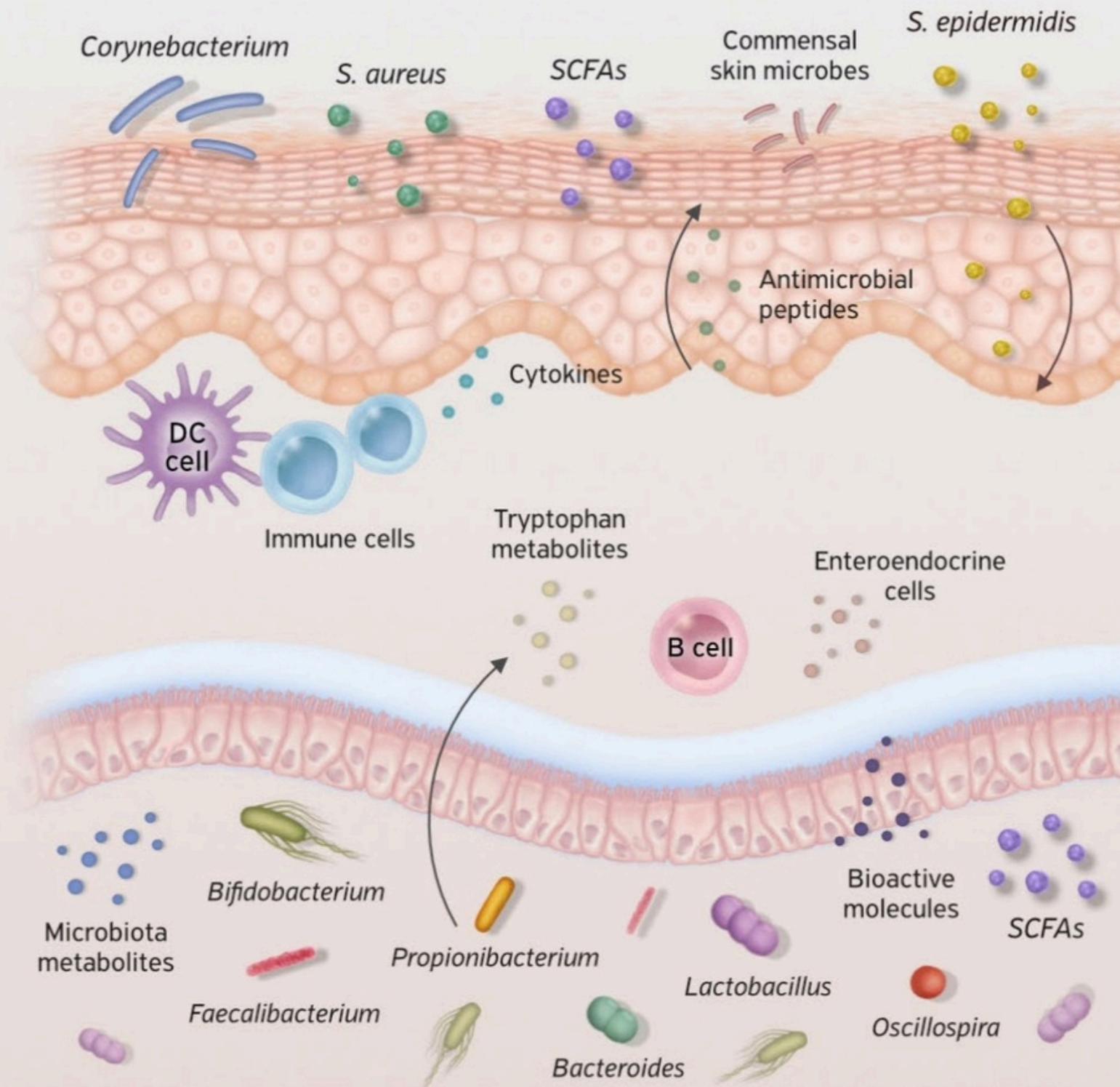
Disbiose intestinal na DA

- Redução de:
 - Bifidobacterium; Lactobacillus; Faecalibacterium.
 - Redução de bactérias produtoras de SCFAs.
- Aumento de:
 - Bacteroides; Clostridium; Klebsiella.
- **Disbiose intestinal → aumento da permeabilidade intestinal → entrada de antígenos/metabólitos na circulação → ativação imune sistêmica → inflamação cutânea.**
 - Principais citocinas associadas: IL-4; IL-6; TNF- α .

Eixo intestino-pele ("gut-skin axis")

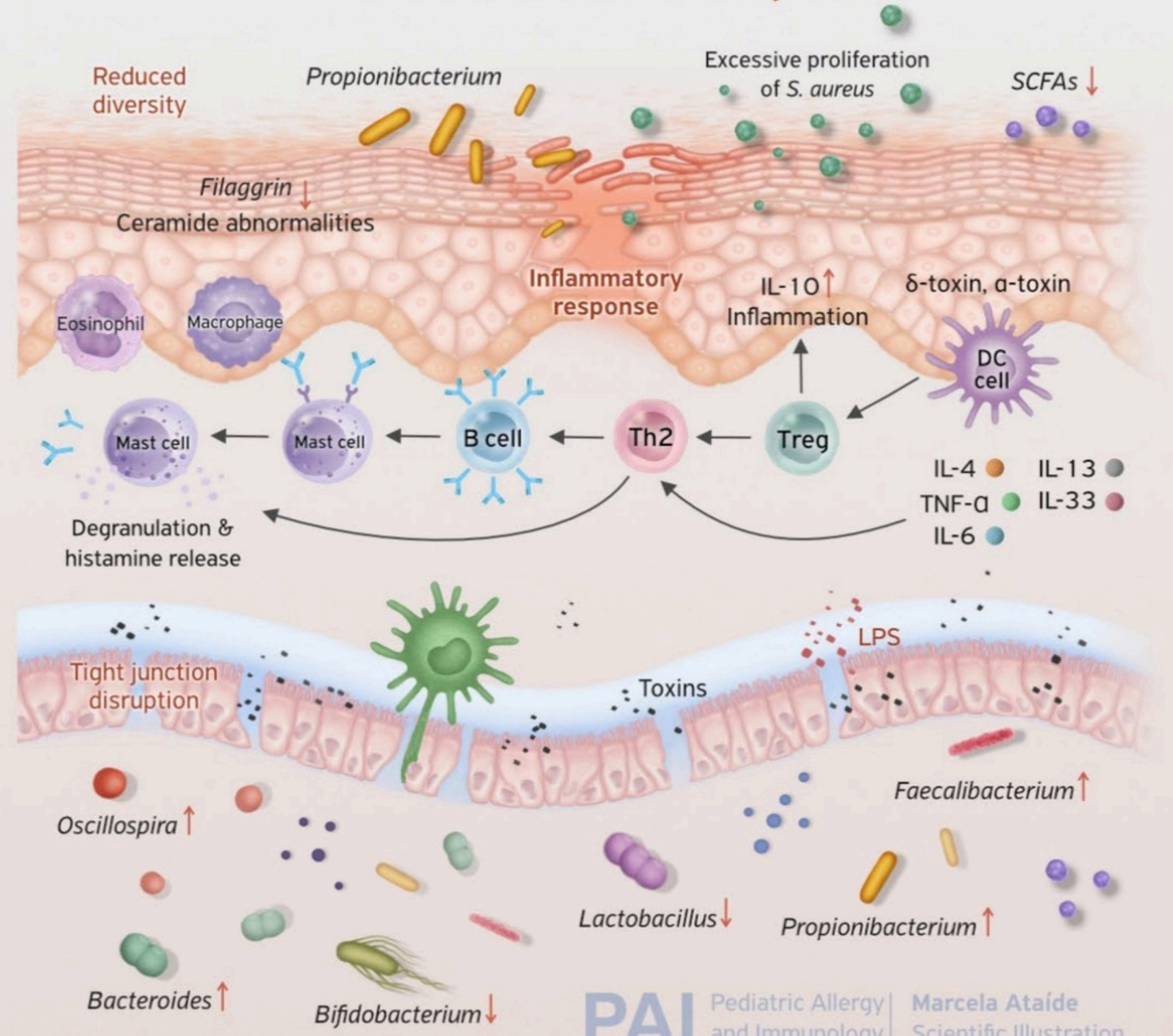
Intact Skin & Gut Barrier

Immune homeostasis

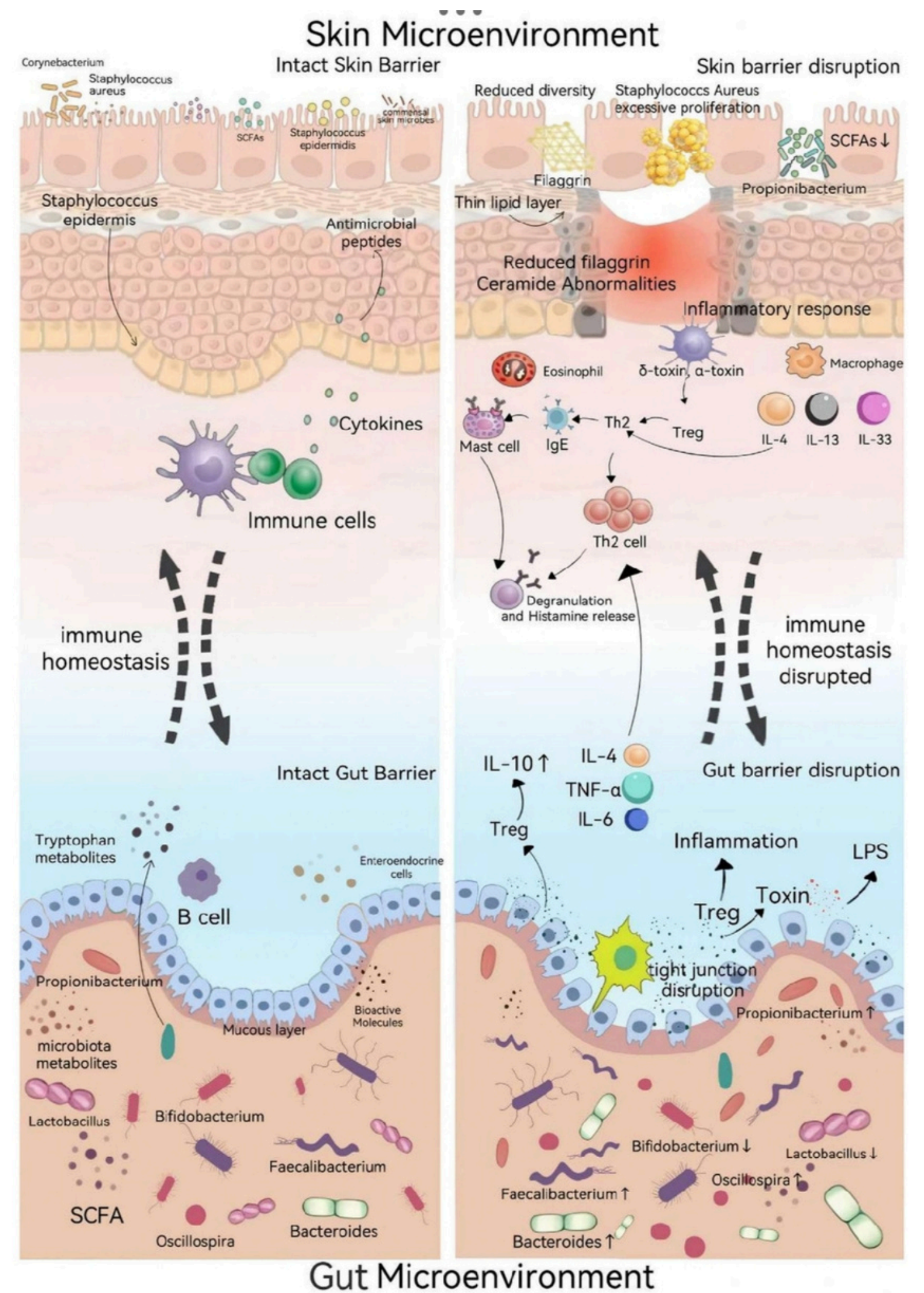


Skin & Gut Barrier Disruption

Immune homeostasis disrupted



Eixo intestino-pele ("gut-skin axis")



Biomarcadores

TABLE 1 Predictive biomarkers of atopic dermatitis development.

Category	Specific biomarker(s)	Predictive value
Skin Barrier Biomarkers	↓ Natural moisturizing factors (NMFs)	Lower in infants who later developed AD ³⁸
	↓ Barrier-related genes (LCE1F/2B/2C/2D, FLG, SCEL, CLDN8/11/23)	Downregulated prior to AD onset ³⁹
	Ceramide profiles altered (e.g. ↓ long-chain ceramides, NP-Cer, ↑ NH-Cer, NS-Cer, AP-Cer)	Reduced in AD skin; predictive of AD onset ^{40,41}
	↓ Free phytosphingosine	76% prediction accuracy for AD at 2 months ⁴¹
Immune Biomarkers	↑ TARC/CCL17, ↑ IL-8, IL-18	Elevated levels in infancy predict moderate-to-severe AD by age 2 ⁴²
	↑ TSLP	Predicts AD at 24 months ⁴³
	↑ hBD-1, IL-1RA, IL-36γ, S100A8/9	Elevated levels predict AD development within a year ⁴⁴
Gut Microbiota Biomarkers	↓ Gut microbiota diversity	Reduced diversity precedes AD onset ⁴⁵
	↓ <i>Bifidobacterium</i>	Lower in infants who develop AD ^{45,46}
	↑ <i>Klebsiella</i>	Higher in infants who develop allergies ⁴⁶
	↑ <i>Klebsiella/Bifidobacterium</i> ratio	Predicts allergic diseases by age 3 ⁴⁶
	↑ Fecal calprotectin (>90%)	Predicts AD and asthma by age 6 ⁴⁷

Como os tratamentos alteram o microbioma?

- Emolientes
 - Após 84 dias: **aumento da diversidade bacteriana; redução de Staphylococcus**; melhora clínica.
- Corticoides tópicos e inibidores de calcineurina: **redução de S. aureus**;
- Dupilumabe: melhora clínica; **reduz S. aureus; aumenta diversidade microbiana**.
- Probióticos
 - melhora do SCORAD; **aumento de diversidade intestinal; aumento de Lactobacillus; redução de bactérias potencialmente patogênicas**.



Terapia futuras

- Transplante de microbiota fecal
 - Objetivo: “resetar” microbioma intestinal.
 - **Achados experimentais: aumento de bactérias produtoras de SCFAs; melhora clínica; aumento da diversidade microbioma.**
- Transplante de microbiota cutânea
 - Principal bactéria estudada: **Roseomonas mucosa**
 - Resultados iniciais: redução de SCORAD; redução de prurido; redução de S. aureus.
 - Ensaio posteriores mostraram resultados inconsistentes, sugerindo influência ambiental importante.
- Terapia com bactérias comensais
 - Exemplo: **estafilococos coagulase-negativos** >> produzem peptídeos antimicrobianos capazes de inibir S. aureus; restaurar equilíbrio cutâneo.



TABLE 2 Novel microbiota-based therapeutic approaches for atopic dermatitis.

Therapeutic approach	Mechanism/Target	Key findings
Probiotics	Restore gut microbiota diversity, ↑ SCFAs, ↑ Tregs	↓ EASI and SCORAD; Improved inflammation markers ^{63,64,66}
Combined gut-skin microbiota modulation	Integrate gut-skin axis restoration and immune homeostasis	Improved barrier and immune regulation ^{65,67}
Fecal microbiota transplantation (FMT)	Restore gut microbiome composition and immune modulation	↑ SCFA-producing bacteria; Improved AD-like symptoms ⁶⁸
Skin Microbiota Transplantation	Competition inhibition of <i>S. aureus</i> , enhances skin barrier and restores immune balance	↓ SCORAD, ↓ <i>S. aureus</i> load, Improved symptoms ^{69,70}
Topical commensal therapy	Produce antimicrobial peptides, restore microbial balance	Reduced <i>S. aureus</i> colonization, Improved skin barrier ^{71,72}
Biologics	Inhibit IL-4, IL-13, IL-31	Attenuate disease severity, Facilitate the normalization of skin microbiota composition Reduces <i>S.aureus</i> and <i>Malassezia</i> ^{49,62}
JAK Inhibitors	Suppress multiple cytokine pathways: IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, and IFN- γ	Restore epithelial and microbial homeostasis ⁶²

Conclusão

- Limitações da revisão:
 - muitos dados ainda são associativos;
 - mecanismos funcionais permanecem incompreendidos;
 - grande heterogeneidade entre estudos;
 - influência ambiental importante;
- A **identificação precoce da disbiose e de marcadores de permeabilidade intestinal pode permitir intervenções preventivas** não apenas para a dermatite atópica, mas potencialmente para frear a progressão da marcha atópica rumo à asma e outras alergias respiratórias.






ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Prognostic utility of pre-biologic treatment correlates of childhood severe asthma exacerbation risk: Real world evidence

Arthur H. Owora^{1,2,3}  | Bowen Jiang^{1,3} | Yash Shah^{1,3} | Benjamin Gaston¹ | Erick Forno¹

¹Division of Pediatric Pulmonology, Allergy/Immunology and Sleep Medicine, Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

²Center for Biomedical Informatics, Regenstrief Institute, Indianapolis, Indiana, USA

³Translational Informatics, Biostatistics, Epidemiology, and Informatics (TIBE) Lab, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

- **Identificar preditores clínicos que elevam o risco de exacerbações graves de asma pós-biológico.**
- **Discutir a aplicação de modelos multivariáveis para uma medicina de precisão**

Metodologia

- **Coorte com 122 crianças e adolescentes (6 a 18 anos) com asma moderada a grave**
 - dezembro de 2019 e dezembro de 2024
 - dupilumabe, omalizumabe ou mepolizumabe
 - pelo menos 12 meses de acompanhamento pós-início do biológico
- Dados: **prontuários eletrônicos** do sistema Indiana University Health (IUH) e da rede Indiana Network for Patient Care (INPC)
- **Desfecho primário: ocorrência de pelo menos uma exacerbação grave de asma nos 12 meses seguintes ao início do biológico.**
- Análise estatística: modelos de regressão; análise multivariável

TABLE 1 12-month cumulative incidence and recurrence of severe asthma exacerbations (SAEs) post-biologic initiation.

Patient characteristics	Overall	SAE incidence (≥1)	p Value ^b	SAE recurrence (≥2)	p Value ^b
Overall	122	19 (15.6%)		14 (11.5%)	
Biologic agent					
Dupilumab	77 (63.1%)	4 (5.2%)	<.001	4 (5.2%)	.008
Omalizumab	33 (27.0%)	10 (30.3%)		6 (18.2%)	
Mepolizumab	12 (9.8%)	5 (41.7%)		4 (33.3%)	
Sex					
Female	62 (50.8%)	11 (17.7%)	.502	9 (14.5%)	.284
Male	60 (49.2%)	8 (13.3%)		5 (8.3%)	
Race					
White	43 (35.2%)	4 (9.3%)	.239	4 (9.3%)	.768
Black/African American	74 (60.7%)	15 (20.3%)		10 (13.5%)	
Others ^a	5 (4.1%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
Ethnicity					
Non-Hispanic/Latino	117 (95.9%)	17 (14.5%)	.172	12 (10.3%)	.100
Hispanic/Latino	5 (4.1%)	2 (40.0%)		2 (40.0%)	
PDM risk					
Low	34 (27.9%)	3 (8.8%)	.442	2 (5.9%)	.511
Moderate	33 (27.0%)	6 (18.2%)		4 (12.1%)	
High	55 (45.1%)	10 (18.2%)		8 (14.5%)	
Asthma diagnosis					
Mean Age (SD) in years	3.1 (3.7)	1.7 (3.1)	.006	1.1 (2)	.003

Preditores de risco

- Sexo: O **dupilumabe** foi associado a um risco maior de EAG em pacientes do **sexo feminino** >> estudos sugerem diferenças inatas nas células imunes das vias aéreas entre os sexos que podem impactar a resposta biológica.
- Idade de início: **Omalizumabe e mepolizumabe** apresentaram maior risco de EAG em crianças que **iniciaram o tratamento em idades mais precoces**.
- Função pulmonar: valor predito de **FEF25–75% basal** foi um marcador importante – valores menores correlacionam-se a maior risco (**possivelmente refletindo remodelamento de vias aéreas já estabelecido**).
- Neutrófilos absolutos: **níveis elevados de neutrófilos** foram associados a um maior risco de falha terapêutica com **omalizumabe e mepolizumabe**, que focam em vias Th2 mais específicas.

Conclusão

- A **estratificação de risco pré-tratamento utilizando parâmetros clínicos de rotina** permite ao especialista **personalizar a terapia**, maximizando a eficácia e identificando precocemente as crianças que necessitarão de estratégias preventivas adicionais além do biológico.
- O **uso de um modelo multivariável (LASSO - least absolute shrinkage and selection operator)** – que inclui etnia, idade do diagnóstico, tipo de biológico, função pulmonar e histórico de EAG.





ORIGINAL RESEARCH

Evaluating Long-Term Effectiveness of Cystic Fibrosis Modulator Therapies after Rapid Adoption A Dual-Approach Study

✎ Pedro Miranda Afonso^{1,2}, Grace C. Zhou^{3,4}, Weiji Su^{4,6}, Pierre-Régis Burgel^{7,8,9}, Elizabeth Cromwell¹⁰, Christopher H. Goss^{11,12}, Ruth H. Keogh¹⁴, Theodore G. Liou^{15,16}, Bruce C. Marshall¹⁰, Nicole Mayer-Hamblett^{12,13,17}, Wayne J. Morgan¹⁸, Joshua S. Ostrenga¹⁰, David J. Pasta¹⁹, Michael S. Schechter²⁰, Sanja Stanojevic²¹, Claire E. Wainwright^{22,23}, Rhonda D. Szczesniak^{4,5,24}, and Eleni-Rosalina Andrinopoulou^{1,2,25}

¹Department of Biostatistics and ²Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ³Department of Biostatistics, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; ⁴Division of Biostatistics and Epidemiology and ⁵Division of Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ⁶Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana; ⁷Institut Cochin, Inserm U1016, Université Paris Cité, Paris, France; ⁸Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center, Cochin Hospital, Paris, France; ⁹ERN-Lung CF Network, Frankfurt, Germany; ¹⁰Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland; ¹¹Department of Medicine and ¹²Department of Pediatrics, School of Medicine, and ¹³Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, Washington; ¹⁴Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; ¹⁵Division of Respiratory, Critical Care, and Occupational Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, and ¹⁶Center for Quantitative Biology, University of Utah, Salt Lake City, Utah; ¹⁷Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Coordinating Center, Seattle Children's Research Institute, Seattle, Washington; ¹⁸Department of Pediatrics, University of Arizona, Tucson, Arizona; ¹⁹DMA Statistics Inc., Palo Alto, California; ²⁰Division of Pulmonary Medicine, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Richmond, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ²¹Department of Community Health and Epidemiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; ²²Children's Health Queensland Hospital and Health Service, Brisbane, Queensland, Australia; ²³Child Health Research Centre, The University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia; ²⁴Department of Pediatrics, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; and ²⁵Statistics and Data Science Innovation Hub, GSK, Amsterdam, the Netherlands

Metodologia

- Estudo de **coorte retrospectivo**
- Dados do U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) de 2003 a 2016;
- **560 indivíduos com a variante G551D** tratados com **ivacaftor**;
- Estratificação em 3 grupos por faixa etária
- Duas abordagens estatísticas principais:
 - **Análise intrassujeito:** trajetória da FEV1 do próprio paciente antes e depois do início do ivacaftor.
 - **Análise entre sujeitos:** compara o grupo tratado com 2.800 controles pareados (por escore de propensão; proporção 1:5) que são homozigotos F508del e não receberam moduladores no período.
- Desfecho: **FEV1**

Resultados

- Os dados confirmam que o **ivacaftor melhora a função pulmonar**, mas a magnitude no "mundo real" é **aproximadamente 50% da observada nos ensaios clínicos**.
- **Houve uma melhora média inicial na FEV1 em todas as faixas etárias.**
 - Crianças (<12 anos): Melhora de 4,72%.
 - Adolescentes (12-18 anos): Melhora de 6,53%.
 - Adultos (>18 anos): Melhora de 4,54%.
- Declínio da função pulmonar
 - Adultos (>18 anos): Demonstraram o benefício mais claro na redução da taxa de declínio anual da ppFEV1.

Resultados

- O declínio da função pulmonar na FC não é linear; **ele acelera na adolescência antes de achatar na vida adulta** (forma de "taco de hóquei").
 - Na análise intrassujeito, **crianças podem parecer ter um declínio pior após o tratamento simplesmente porque o período "on-treatment" coincide com a adolescência**, onde as **mudanças fisiológicas e puberais impactam severamente a função pulmonar**.
 - Crescimento: ivacaftor está associado ao **aumento da velocidade de crescimento – influência nas equações de função pulmonar**.

Conclusão

- O **ivacaftor preserva a função pulmonar a longo prazo**, mas as expectativas de melhora devem ser calibradas para a realidade clínica, que difere do cenário controlado de ensaios.
- Adesão: A atenuação do benefício ao longo de 6 anos pode estar ligada a flutuações na adesão ao tratamento no mundo real.
- Futuro das pesquisas: **com a quase universalização do uso de moduladores (como elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), grupos de controle não tratados desaparecerão**. A análise intrassujeito se tornará o padrão ouro.



Obrigada!

