

# JACI IN PRACTICE

Julho/2026



## Rostrum

### Age-Appropriate Low Dosing for Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Oral Food Challenges: Proposing a Standardized Approach



Sara Anvari, MD, MSc<sup>a</sup>, Mary Grace Baker, MD, MS<sup>b</sup>, Theresa Bingemann, MD<sup>c</sup>, J. Andrew Bird, MD<sup>d</sup>, Terri Brown-Whitehorn, MD<sup>e</sup>, Antonella Cianferoni, MD, PhD<sup>e</sup>, Raquel Durban, RD<sup>f</sup>, Malika Gupta, MD<sup>d</sup>, Erin Hosein, RD<sup>g</sup>, George Konstantinou, MD, PhD, MSc, MCArmy<sup>h</sup>, Stephanie Leonard, MD<sup>i</sup>, Melanie A. Ruffner, MD, PhD<sup>e</sup>, Allison Schaible, RD<sup>b</sup>, Amy M. Scurlock, MD<sup>j</sup>, Pooja Varshney, MD<sup>k</sup>, Antonella Muraro, MD, PhD<sup>l</sup>, Alessandro Fiocchi, MD<sup>m</sup>, Alexandra F. Santos, MD, PhD<sup>n,o,p</sup>, Stefania Arasi, MD, PhD<sup>q</sup>, Marta Vazquez-Ortiz, MD, PhD<sup>r</sup>, Hideaki Morita, MD, PhD<sup>s,t</sup>, Ichiro Nomura, MD, PhD<sup>t,u</sup>, Julia E.M. Upton, MD, MPH<sup>v,w</sup>, Michael Levin, MD<sup>x</sup>, Eric Lee, MBBS, PhD, FRACP<sup>y</sup>, Cesar Galvan, MD<sup>z</sup>, Rodrigo Hoyos-Bachilloglu, MD, MMSc<sup>aa</sup>, Pantipa Chatchatee, MD<sup>bb</sup>, Kirsten Beyer, MD<sup>cc,dd</sup>, George du Toit, MD<sup>ee</sup>, Purificacion Gonzalez-Delgado, MD, PhD<sup>ff,gg</sup>, Lydia Su Yin Wong, MBBS, MRCPCH<sup>hh,ii</sup>, Marion Groetch, MS, RDN<sup>b,\*</sup>, and Anna Nowak-Wegrzyn, MD, PhD<sup>jj,kk,\*</sup>  
 Houston, Dallas, and Austin, Tex; New York and Rochester, NY; Charlotte and Chapel Hill, NC; San Diego, Calif; Philadelphia, Pa; Little Rock, Ark; Thessaloniki, Greece; Padua and Rome, Italy; London, United Kingdom; Tokyo, Japan; Toronto, Ontario, Canada; Cape Town, South Africa; Sydney, New South Wales, Australia; Lima, Peru; Santiago, Chile; Bangkok, Thailand; Berlin, Germany; Alicante, Spain; Singapore; and Olsztyn, Poland

# Introdução

## FPIES

hipersensibilidade  
alimentar não mediada por IgE

### AGUDO

1 a 4 horas após  
ingestão

vômitos em jato  
repetitivos, letargia,  
palidez e, às vezes,  
diarreia

### CRÔNICO

fórmulas à base de leite  
de vaca ou soja

vômitos intermitentes e  
progressivos, diarreia  
aquosa e dificuldade de  
ganho de peso

# Introdução

## FPIES

hipersensibilidade  
alimentar não mediada por IgE



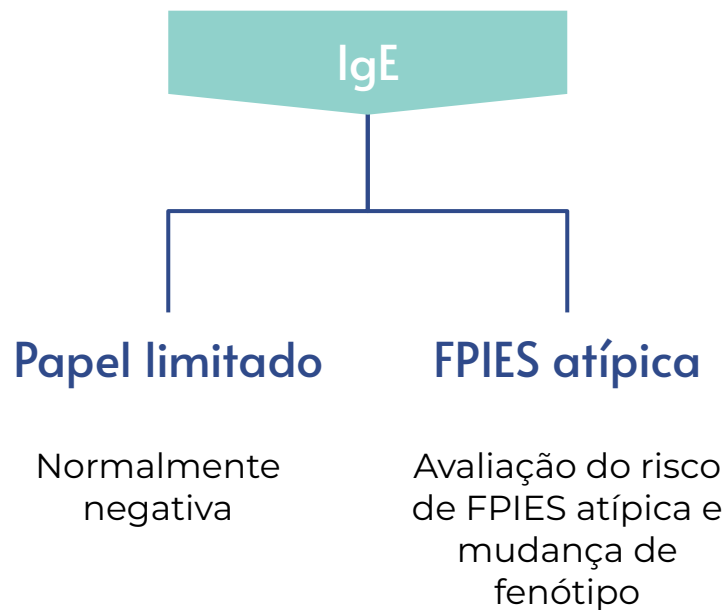
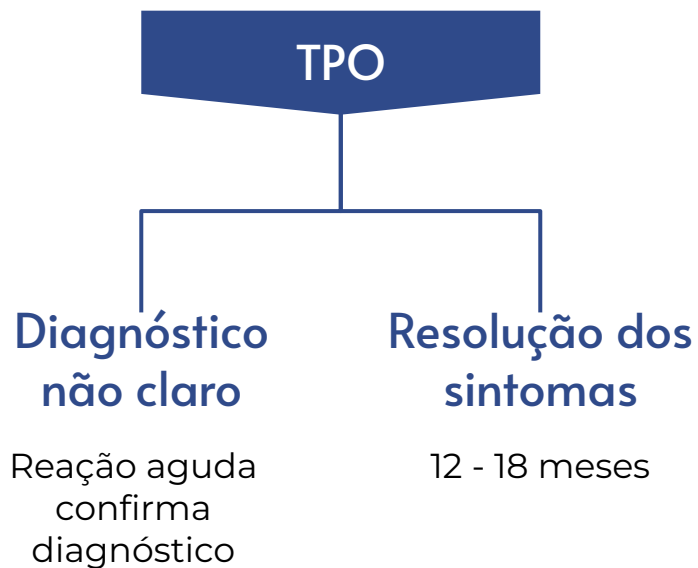
**ADULTO**

Mulheres

Menores taxas de resolução

Cólicas ou dor abdominal  
significativas, náuseas e  
diarreia, com ausência de  
vômitos em até 40% dos casos

# Papel dos Testes Diagnósticos



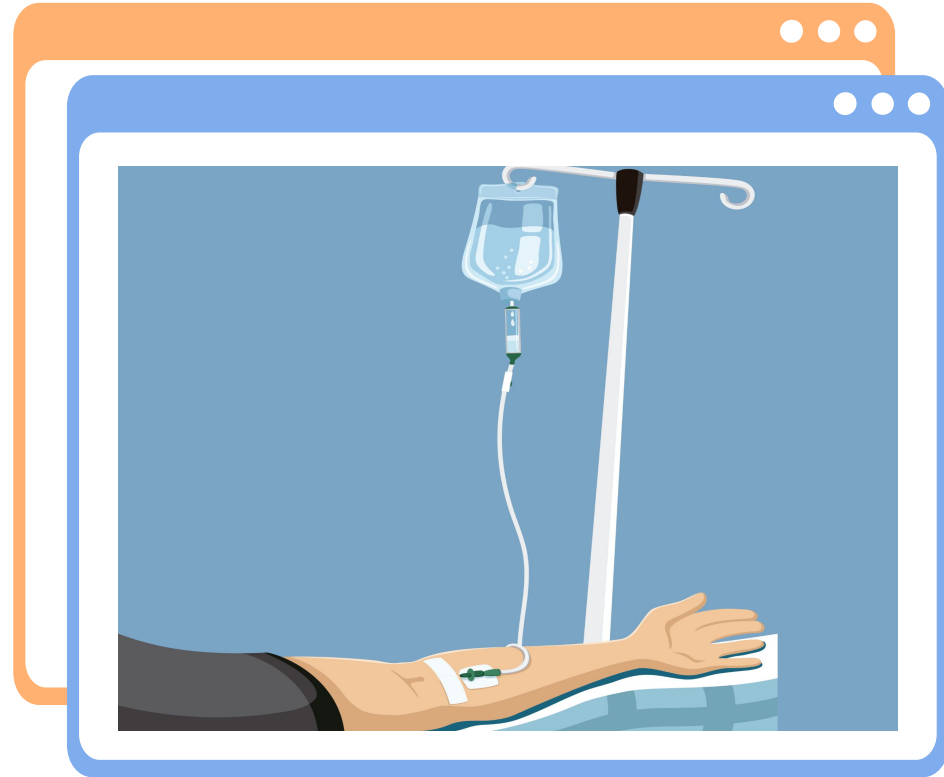
# Contexto Atual



Protocolos atuais variam em número de administração de doses, doses alvo, dose intervalo de administração e período de observação

# Protocolo TPO (OCG 2017 FPIES )

- Ambiente médico
- Acesso venoso (conversado com a família): seja no início do teste ou em caso de emergência
- Dose cumulativa sugerida é de 0,06 a 0,6 g de proteína alimentar por quilograma de peso corporal
- Três doses iguais ao longo de 30 minutos (ou dose única)



# Protocolo TPO (OCG 2017 FPIES )

A segurança continua sendo uma grande preocupação e frequentemente limita o desempenho dos testes de provocação oral (TPO) para FPIES.



3.558 TPOs  
relatados



35,5% foram positivos e  
11% destes foram classificados como graves  
Hipotensão ocorreu em 4% (n = 50) de todas as reações relatadas

# Proposta de um TPO Padronizado



# Proposta de um TPO Padronizado

TABLE VII. Oral food challenge protocol for acute classical food protein-induced enterocolitis syndrome\*

|          | Day 1                        | Day 2   | Day 3   | Day 4               |
|----------|------------------------------|---------|---------|---------------------|
| Dose     | 25% AAS                      | 25% AAS | 50% AAS | Full serving (100%) |
| Setting† | Medical (clinic or hospital) | Home    | Home    | Home                |

AAS, age-appropriate serving.

\*Recommend a minimum 4-h observation for all doses in the medical and home setting.

†For patients who live far from hospital or have limited access to health care, consider up-dosing in the outpatient or hospital setting, rather than at home.

# Proposta de um TPO Padronizado

## Justificativa

- Espelhar os hábitos alimentares da vida real e evitar a administração de porções substanciais de alimentos com baixo teor de proteína ou porções excepcionalmente pequenas de alimentos com alto teor de proteína.
- Os tamanhos dos protocolos de alérgenos foram derivados de diversas fontes, incluindo a Academia Americana de Pediatria e a Academia Americana de Nutrição e Dietética.
- 25% de EAA são suficientes para desencadear uma reação de FPIES na maioria dos pacientes submetidos a um TPO com menor risco de reação grave

# Proposta de um TPO Padronizado

TABLE II. Fruit

| Allergen | Food example          | Protein content per average serving size | Serving size | Age-appropriate serving size, g                 |                                                 |                            |                                               |                            |
|----------|-----------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|
|          |                       |                                          |              | 6-9 mo                                          | 10-12 mo                                        | 1-3 y                      | 4-8 y                                         | 9 to ≥18 y                 |
| Banana   | Infant banana, pureed | 4 oz (113 g)/<br>1.1 g protein           | 100%         | 2-3 Tbsp (28-42 g)                              | 3 Tbsp to $\frac{1}{4}$ cup (42-57 g)           | —                          | —                                             | —                          |
|          |                       |                                          | 50%          | 1 Tbsp to 1 Tbsp + $1\frac{1}{2}$ tsp (14-21 g) | 1 Tbsp + $1\frac{1}{2}$ tsp to 2 Tbsp (21-28 g) | —                          | —                                             | —                          |
|          |                       |                                          | 25%          | $1\frac{1}{2}$ -2 $\frac{1}{4}$ tsp (7-11 g)    | 2 $\frac{1}{4}$ tsp to 1 Tbsp (11-14 g)         | —                          | —                                             | —                          |
|          | Banana, fresh         | 1 medium (115 g)/<br>0.9 g protein       | 100%         | —                                               | —                                               | $\frac{1}{2}$ fruit (58 g) | $\frac{1}{2}$ -1 fruit (58-115 g)             | 1 fruit (115 g)            |
|          |                       |                                          | 50%          | —                                               | —                                               | $\frac{1}{4}$ fruit (29 g) | $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ fruit (29-58 g) | $\frac{1}{2}$ fruit (58 g) |
|          |                       |                                          | 25%          | —                                               | —                                               | $\frac{1}{8}$ fruit (14 g) | $\frac{1}{8}$ - $\frac{1}{4}$ fruit (14-29 g) | $\frac{1}{4}$ fruit (29 g) |

# Proposta de um TPO Padronizado

| Allergen | Food example                                            | Protein content per average serving size | Serving size | Age-appropriate serving size, g           |                                           |                                           |                           |                                           |
|----------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
|          |                                                         |                                          |              | 6-9 mo                                    | 10-12 mo                                  | 1-3 y                                     | 4-8 y                     | 9 to ≥18 y                                |
| Egg      | Whole egg, well-cooked (scrambled, omelet, hard-boiled) | 1 large (50 g)/6.24 g whole egg protein  | 100%         | 1/4-1/2 egg (13-25 g)                     | 1/2-1 egg (25-50 g)                       | 1/2-1 egg (25-50 g)                       | 1 egg (50 g)              | 1-2 eggs (50-100 g)                       |
|          |                                                         |                                          | 50%          | 1/8-1/4 egg (6-13 g)                      | 1/4-1/2 egg (13-25 g)                     | 1/4-1/2 egg (13-25 g)                     | 1/2 egg (25 g)            | 1/2-1 egg (25-50 g)                       |
|          |                                                         |                                          | 25%          | 1/16-1/8 egg (3.1-6 g)                    | 1/8-1/4 egg (6-13 g)                      | 1/8-1/4 egg (6-13 g)                      | 1/4 egg (13 g)            | 1/4-1/2 egg (13-25 g)                     |
|          | Egg white, well-cooked (hard-boiled)                    | 1 large (34 g)/3.64 g egg white protein  | 100%         | 1/4-1/2 egg white (9-17 g)                | 1/2-1 egg white (17-34 g)                 | 1/2-1 egg white (17-34 g)                 | 1 egg white (34 g)        | 1-2 egg whites (34-68 g)                  |
|          |                                                         |                                          | 50%          | 1/8-1/4 egg white (4.3-9 g)               | 1/4-1/2 egg white (9-17 g)                | 1/4-1/2 egg white (9-17 g)                | 1/2 egg white (17 g)      | 1/2-1 egg white (17-34 g)                 |
|          |                                                         |                                          | 25%          | 1/16-1/8 egg white (2.1-4.3 g)            | 1/8-1/4 egg white (4.3-9 g)               | 1/8-1/4 egg white (4.3-9 g)               | 1/4 egg white (9 g)       | 1/4-1/2 egg white (9-17 g)                |
|          | Egg yolk, well-cooked (hard-boiled)                     | 1 large (17 g)/2.75 g egg yolk protein   | 100%         | 1/4-1/2 egg yolk (4.3-9 g)                | 1/2-1 egg yolk (9-17 g)                   | 1/2-1 egg yolk (9-17 g)                   | 1 egg yolk (17 g)         | 1-2 egg yolks (17-34 g)                   |
|          |                                                         |                                          | 50%          | 1/8-1/4 egg yolk (2.1-4.3 g)              | 1/4-1/2 egg yolk (4.3-9 g)                | 1/4-1/2 egg yolk (4.3-9 g)                | 1/2 egg yolk (9 g)        | 1/2-1 egg yolk (9-17 g)                   |
|          |                                                         |                                          | 25%          | 1/16-1/8 egg yolk (1.1-2.1 g)             | 1/8-1/4 egg yolk (2.1-4.3 g)              | 1/8-1/4 egg yolk (2.1-4.3 g)              | 1/4 egg yolk (4.3 g)      | 1/4-1/2 egg yolk (4.3-9 g)                |
|          | Liquid eggs, (eg, Vital Farms Whole Eggs Ready To Pour) | 3 Tbsp (50 g)/6.24 g whole egg protein   | 100%         | 2 1/4 tsp to 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (13-25 g) | 1 Tbsp + 1 1/2 tsp to 3 Tbsp (25-50 g)    | 1 Tbsp + 1 1/2 tsp to 3 Tbsp (25-50 g)    | 3 Tbsp (50 g)             | 3 Tbsp to 1/4 C + 2 Tbsp (50-100 g)       |
|          |                                                         |                                          | 50%          | 1 1/8-2 1/4 tsp (6-13 g)                  | 2 1/4 tsp to 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (13-25 g) | 2 1/4 tsp to 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (13-25 g) | 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (25 g) | 1 Tbsp + 1 1/2 tsp to 3 Tbsp (25-50 g)    |
|          |                                                         |                                          | 25%          | 1/2-1 1/8 tsp (3.1-6 g)                   | 1 1/8-2 1/4 tsp (6-13 g)                  | 1 1/8-2 1/4 tsp (6-13 g)                  | 2 1/4 tsp (13 g)          | 2 1/4 tsp to 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (13-25 g) |

# Proposta de um TPO Padronizado

| Allergen         | Food example                                                   | Protein content per average serving size | Serving size | Age-appropriate serving size, g |                               |                        |                           |                                       |
|------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
|                  |                                                                |                                          |              | 6-9 mo                          | 10-12 mo                      | 1-3 y                  | 4-8 y                     | 9 to ≥18 y                            |
| Cow's milk       | Infant milk-based formula (eg, SimilacAdvanced Ready-to-Feed)[ | 5 fl oz (150 mL)/2.07 g protein          | 100%         | 4-8 fl oz (120-240 mL)          | 6-8 fl oz (180-240 mL)        | —                      | —                         | —                                     |
|                  |                                                                |                                          | 50%          | 2-4 fl oz (60-120 mL)           | 3-4 fl oz (90-120 mL)         | —                      | —                         | —                                     |
|                  |                                                                |                                          | 25%          | 1-2 fl oz (30-60 mL)            | 1 1/2-2 fl oz (45-60 mL)      | —                      | —                         | —                                     |
|                  | Milk, fluid nonfat, 1%, 2%, or whole                           | 8 fl oz (240 mL)/8 g protein             | 100%         | —                               | —                             | 4-8 fl oz (120-240 mL) | 4-8 fl oz (120-240 mL)    | 8 fl oz (240 mL)                      |
|                  |                                                                |                                          | 50%          | —                               | —                             | 2-4 fl oz (60-120 mL)  | 2-4 fl oz (60-120 mL)     | 4 fl oz (120 mL)                      |
|                  |                                                                |                                          | 25%          | —                               | —                             | 1-2 fl oz (30-60 mL)   | 1-2 fl oz (30-60 mL)      | 2 fl oz (60 mL)                       |
|                  | Yogurt (not Greek style)                                       | 3/4 C (170 g)/6 g protein                | 100%         | 2 Tbsp to 1/4 C (28-57 g)       | 1/4-1/2 C (57-113 g)          | 1/2 C (113 g)          | 1/2-1 C (113-227 g)       | 1/2-1 C (113-227 g)                   |
|                  |                                                                |                                          | 50%          | 1-2 Tbsp (14-28 g)              | 2 Tbsp to 1/4 C (28-57 g)     | 1/4 C (57 g)           | 1/4-1/2 C (57-113 g)      | 1/4-1/2 C (57-113 g)                  |
|                  |                                                                |                                          | 25%          | 1 1/2 tsp to 1 Tbsp (7-14 g)    | 1-2 Tbsp (14-28 g)            | 2 Tbsp (28 g)          | 2 Tbsp to 1/4 C (28-57 g) | 2 Tbsp to 1/4 C (28-57 g)             |
|                  | Cheese (eg, Mozzarella, low-moisture, part skim, shredded)     | 1/4 C (28 g)/7 g protein                 | 100%         | 1 Tbsp (7 g)                    | 1-2 Tbsp (7-14 g)             | 2 Tbsp (14 g)          | 1/4 C (28 g)              | 1/4 C to 1/4 C + 2 Tbsp (28-42 g)     |
|                  |                                                                |                                          | 50%          | 1 1/2 tsp (3.5 g)               | 1 1/2 tsp to 1 Tbsp (3.5-7 g) | 1 Tbsp (7 g)           | 2 Tbsp (14 g)             | 2-3 Tbsp (14-21 g)                    |
|                  |                                                                |                                          | 25%          | 3/4 tsp (1.8 g)                 | 3/4-1 1/2 tsp (1.8-3.5 g)     | 1 1/2 tsp (3.5 g)      | 1 Tbsp (7 g)              | 1 Tbsp to 1 Tbsp + 1 1/2 tsp (7-11 g) |
| Baked cow's milk | Muffin (see recipe)*                                           | 1 muffin/1.33 g milk protein             | 100%         | 1/4-1/2 muffin                  | 1/2 muffin                    | 1/2-1 muffin           | 1/2-1 muffin              | 1/2-1 muffin                          |
|                  |                                                                |                                          | 50%          | 1/8-1/4 muffin                  | 1/4 muffin                    | 1/4-1/2 muffin         | 1/4-1/2 muffin            | 1/4-1/2 muffin                        |
|                  |                                                                |                                          | 25%          | 1/16-1/8 muffin                 | 1/8 muffin                    | 1/8-1/4 muffin         | 1/8-1/4 muffin            | 1/8-1/4 muffin                        |

## Original Article

---

# Timing of Exposure to Cow's Milk Formula and Risk of Developing Cow's Milk Allergy and Sensitization in the HealthNuts Study

---



Erin Pitt, PhD<sup>a</sup>, Adrian Lowe, PhD<sup>b,c</sup>, Kirsten P. Perrett, MD, PhD<sup>c,d,e,f</sup>, Vicki McWilliam, PhD<sup>c,d,e,f</sup>, Mimi L.K. Tang, MD, PhD<sup>c,e,f,g</sup>, Rachel Peters, PhD<sup>b,c,d,\*</sup>, and Jennifer Koplin, PhD<sup>a,c,d,\*</sup> *Brisbane, Queensland; and Melbourne, Victoria, Australia*

# Introdução



“Evitar a suplementação de lactentes amamentados com leite de vaca na primeira semana de vida”



Evidências de baixa certeza de que a exposição temporária ao leite de vaca na primeira semana de vida pode aumentar o risco de alergia ao leite de vaca

# Métodos

Derivado do amplo projeto  
HealthNuts

## Longitudinal

Múltiplas etapas  
de avaliação

## Base populacional

Coorte recrutada  
entre 2007 - 2011  
(5.276 crianças)

## Melbourne - AUS

Dados de 940 crianças,  
cruzando relatos dos  
pais com registros  
hospitalares (VPDC)  
para garantir a precisão  
do uso de fórmula logo  
ao nascer crianças

# Métodos

HealthNuts



## No momento do recrutamento:

- Questionários coletaram informações sobre dados demográficos do lactente, exposições ambientais — incluindo o uso de fórmula infantil no primeiro ano de vida;
- Histórico de alergias;
- Testes cutâneos de leitura imediata para verificar a sensibilização a ovo, amendoim, gergelim e a crustáceos ou leite de vaca;

# Métodos

As crianças foram divididas em **quatro categorias de exposição** nos primeiros 3 meses:



# Desfechos

## Desfecho Primário:

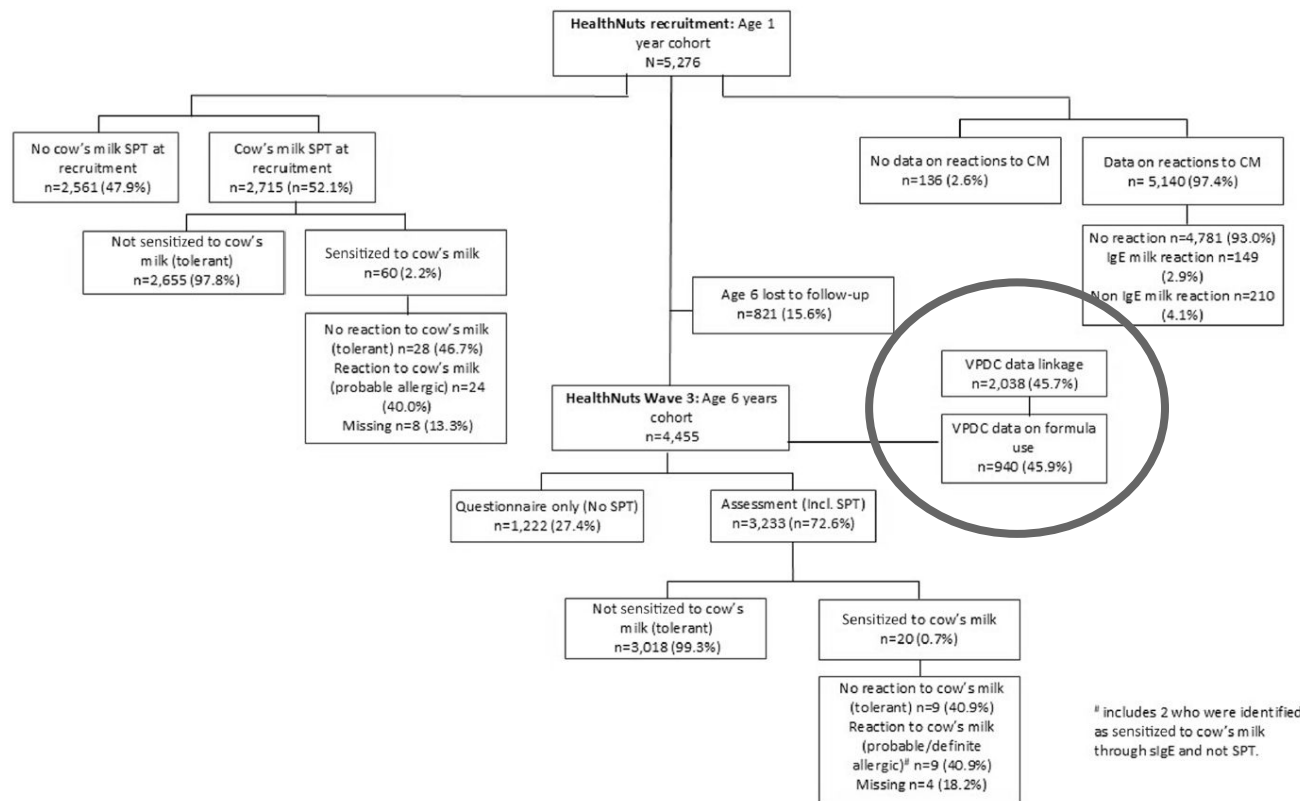
**sensibilização** (teste de puntura/SPT positivo) e a **alergia confirmada ou provável** aos 1 e 6 anos de idade



TABELA I. Definições dos desfechos relacionados ao leite de vaca

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reação ao leite de vaca em 1 ano                                    | Relato dos pais de reação ao leite compatível com alergia mediada por IgE ocorrida em até 1 hora após a ingestão (erupção cutânea, urticária, angioedema, vômitos ou dificuldade para respirar).                                                                                           |
| Sensibilização ao leite de vaca em 1 ano                            | Teste cutâneo positivo (TC) indicado por pápula ( <i>wheal</i> ) de $\geq 2$ mm e/ou nível de IgE específica $\geq 0,35$ kU/L. Um limiar inferior de TC de $\geq 2$ mm foi usado aos 1 ano de idade porque lactentes de 12 meses podem apresentar menor reatividade cutânea. <sup>21</sup> |
| Alergia ao leite de vaca em 1 ano (alergia provável)                | Sensibilizado ao leite de vaca (TC positivo) e relato dos pais de reação ao leite compatível com alergia mediada por IgE.                                                                                                                                                                  |
| Sensibilização ao leite de vaca em 6 anos                           | Teste cutâneo positivo (TC) indicado por pápula ( <i>wheal</i> ) de $\geq 3$ mm.                                                                                                                                                                                                           |
| Alergia ao leite de vaca em 6 anos (alergia definitiva ou provável) | <b>Definitiva:</b> Prova de provocação oral (PPO) positiva e sensibilizado OU reação recente (nos últimos 12 meses) e sensibilizado (sem PPO) OU TC $\geq 8$ mm aos 6 anos e PPO positiva aos 4 anos* (sem PPO aos 6 anos) OU <b>Provável:</b> TC $\geq 8$ mm e sem PPO aos 4 anos*.       |

# Resultados



# Resultados

TABLE II. Characteristics of participants with and without VPDC data

|                                                            | Total <sup>a</sup> | No VPDC data on formula use<br>(n = 4,336) | VPDC data on formula use <sup>†</sup><br>(n = 940) |       |
|------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| Variable                                                   | n (%)              |                                            |                                                    | P     |
| Female child                                               | 2,579/5,244 (49.2) | 2,129/4,309 (49.4)                         | 450/935 (48.1)                                     | .478  |
| Parent's country of birth both                             | 3,023 (59.2)       | 2,453 (58.8)                               | 570 (60.9)                                         | .483  |
| Australian                                                 |                    |                                            |                                                    |       |
| One or both East Asian                                     | 598 (11.7)         | 493 (11.8)                                 | 105 (11.2)                                         |       |
| Other                                                      | 1,490 (29.2)       | 1,229 (29.4)                               | 261 (27.9)                                         |       |
| No eczema diagnosis                                        | 3,657 (74.7)       | 3,034 (75.5)                               | 623 (70.9)                                         | .007  |
| Eczema ≤3 mo                                               | 558 (11.4)         | 452 (11.3)                                 | 106 (12.1)                                         |       |
| Eczema >3 mo                                               | 682 (13.9)         | 532 (13.2)                                 | 150 (17.1)                                         |       |
| Immediate family history of allergy                        | 3,661/5,276 (69.4) | 2,967/4,336 (68.4)                         | 694/940 (73.8)                                     | .001  |
| Cesarean delivery                                          | 1,742/5,244 (33.2) | 1,476/4,307 (34.3)                         | 266/937 (28.4)                                     | .001  |
| Any siblings                                               | 2,633/5,215 (50.5) | 2,192/4,284 (51.2)                         | 441/931 (47.4)                                     | .036  |
| Premature birth                                            | 305/5,006 (6.1)    | 262/4,103 (6.4)                            | 43/903 (4.8)                                       | .065  |
| Socioeconomic status                                       |                    |                                            |                                                    | .005  |
| Quintile 1‡                                                | 1,062 (20.2)       | 869 (20.1)                                 | 193 (20.6)                                         |       |
| Quintile 2                                                 | 1,050 (20.0)       | 890 (20.6)                                 | 160 (17.1)                                         |       |
| Quintile 3                                                 | 1,102 (21.0)       | 878 (20.3)                                 | 224 (23.9)                                         |       |
| Quintile 4                                                 | 1,019 (19.4)       | 820 (19.0)                                 | 199 (21.2)                                         |       |
| Quintile 5                                                 | 1,028 (19.5)       | 867 (20.1)                                 | 161 (17.2)                                         |       |
| Timing of exposure to cow's milk formula within first 3 mo |                    |                                            |                                                    | <.001 |
| No exposure                                                | 2,657/4,741 (56.0) | 2,206/3,892 (56.7)                         | 451/849 (53.1)                                     |       |
| Very early transient exposure                              | 111 (2.3)          | 3 (0.1)                                    | 108 (12.7)                                         |       |
| Very early persistent exposure                             | 1,048 (22.1)       | 877 (22.8)                                 | 171 (20.2)                                         |       |
| Early exposure                                             | 925 (19.5)         | 806 (20.7)                                 | 119 (14.0)                                         |       |

# Resultados

TABLE III. Exposure to cow's milk protein formula in first 3 mo of life and cow's milk allergic outcomes at 1 y

|                                   | Allergic (% [n]) | Unadjusted OR    | P    | Adjusted OR*      | P    | Adjusted OR†      | P    |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| Milk allergy at 1 y: 0.7% (6/818) |                  |                  |      |                   |      |                   |      |
| No exposure                       | 0.9% (4/434)     | 1.0              | —    | 1.0               | —    | 1.0               | —    |
| Very early transient exposure     | 1.0% (1/100)     | 1.44 (0.23-9.27) | .700 | 1.27 (0.16-10.00) | .823 | 0.75 (0.09-5.98)  | .782 |
| Very early persistent exposure    | 0.6% (1/167)     | 0.86 (0.14-5.52) | .875 | 1.13 (0.15-8.30)  | .908 | 0.81 (0.00-9.43)  | .403 |
| Early exposure                    | 0 (0/117)        | 0.41 (0.02-7.62) | .548 | 0.56 (0.03-11.16) | .709 | 0.51 (0.03-10.23) | .663 |

A prevalência de alergia ao leite foi baixa (0,7%). Não houve evidência estatística de que a exposição transitória na primeira semana aumentasse o risco de alergia ou sensibilização

Parent-reported reaction at 1 y: 5.2% (26/804)

|                                |               |                  |      |                  |      |                  |      |
|--------------------------------|---------------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
| No exposure                    | 4.7% (20/430) | 1.0              | —    | 1.0              | —    | 1.0              | —    |
| Very early transient exposure  | 3.1% (3/96)   | 0.66 (0.19-2.27) | .511 | 0.68 (0.19-2.40) | .549 | 0.25 (0.03-1.94) | .181 |
| Very early persistent exposure | 1.2% (2/163)  | 0.26 (0.06-1.10) | .067 | 0.29 (0.07-1.26) | .097 | 0.30 (0.07-1.37) | .120 |
| Early exposure                 | 0.9% (1/115)  | 0.18 (0.02-1.35) | .096 | 0.22 (0.03-1.64) | .138 | 0.27 (0.03-2.06) | .205 |

OR, odds ratio.

\*Models were adjusted for family history of allergy, child's sex, any siblings, parents' country of birth, and socioeconomic status.

†Models were additionally adjusted for eczema diagnosis at age <3 mo.

# Resultados

TABLE IV. Exposure to cow's milk protein formula in first 3 mo of life and cow's milk allergic outcomes at 6 y

|                                         | Allergic (% [n]) | Unadjusted OR     | P    | Adjusted OR*      | P    | Adjusted OR†      | P    |
|-----------------------------------------|------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| Milk allergy at 6 y: 0.1% (1/745)       |                  |                   |      |                   |      |                   |      |
| No exposure                             | 0.3% (1/397)     | 1.0               | —    | 1.0               | —    | 1.0               | —    |
| Very early transient exposure           | 0 (0/94)         | 1.40 (0.06-34.60) | .838 | 0.65 (0.02-21.63) | .802 | 0.67 (0.01-26.61) | .838 |
| Very early persistent exposure          |                  |                   |      |                   |      |                   | .891 |
| Early exposure                          |                  |                   |      |                   |      |                   | .801 |
| Milk sensitization at 6 y: 0.1% (1/745) |                  |                   |      |                   |      |                   |      |
| No exposure                             |                  |                   |      |                   |      |                   | —    |
| Very early transient exposure           | 0 (0/93)         | 0.47 (0.03-8.76)  | .611 | 0.34 (0.02-6.37)  | .467 | 0.27 (0.01-6.23)  | .415 |
| Very early persistent exposure          | 0 (0/151)        | 0.29 (0.02-5.39)  | .405 | 0.28 (0.02-5.45)  | .402 | 0.25 (0.01-5.29)  | .374 |
| Early exposure                          | 0 (0/103)        | 0.42 (0.02-7.91)  | .564 | 0.31 (0.02-5.85)  | .433 | 0.37 (0.02-6.93)  | .502 |

OR, odds ratio.

\*Models adjusted for family history of allergy, child's sex, any siblings, parents' country of birth, and socioeconomic status.

†Models additionally adjusted for eczema diagnosis at age <3 mo.

A prevalência de alergia caiu para 0,1%. O estudo não encontrou associações significativas entre qualquer padrão de introdução de fórmula e desfechos alérgicos nesta idade

# Graus de Evidência e Limitações

## Nível de Evidência

Estudo  
observacional  
(não são mais  
indicados para  
causalidade)



## Inconclusividade

Embora não tenham  
encontrado associação,  
os intervalos de  
confiança (IC) foram  
muito amplos

Amostra muito pequena

# Discussão



O estudo conclui que não há evidências claras de que o uso transitório de fórmula no hospital cause alergia, mas os resultados são insuficientes para mudar as diretrizes atuais, que ainda debatem se evitar a suplementação precoce ou manter a exposição contínua seria o ideal.

## Original Article

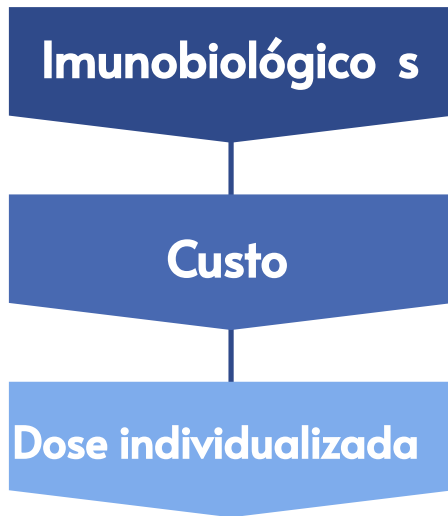
# Attitudes and Practices Regarding Dosing Interval Extension of Biologics in Severe Asthma: A Nationwide Survey and Real-World Data From the Dutch RAPSODI Registry



Camiel J.M. Marijnissen, MD, MSc<sup>a</sup>, Jacob K. Sont, PhD<sup>a</sup>, Fleur L. Meulmeester, MSc<sup>a</sup>, Michel W.J.M. Wouters, MD, PhD<sup>a</sup>, Gert-Jan Braunstahl, MD, PhD<sup>b,c</sup>, Arnoud F. Aldenkamp, MD<sup>d</sup>, Simone Hashimoto, MD, PhD<sup>e</sup>, Johannes A. Kroes, PhD<sup>f</sup>, M. Elske van den Akker-van Marle, PhD<sup>a</sup>, Ewout W. Steyerberg, PhD<sup>a,g</sup>, Leti van Bodegom-Vos, PhD<sup>a</sup>, Maarten J. van Bezouw, PhD<sup>h</sup>, Bart Hilvering, MD, PhD<sup>c</sup>, Els J.M. Weersink, MD, PhD<sup>a</sup>, Simone van der Sar-van der Brugge, MD<sup>i</sup>, Karin B. Fieten, MSc, PhD<sup>j,k</sup>, Annelies Beukert, MD<sup>l</sup>, Jeroen M.A.M. Retera, MD<sup>m</sup>, Karen T.M. Oud, MD<sup>n</sup>, Renske van der Meer, MD, PhD<sup>o</sup>, Kornelis W. Patberg, MD, PhD<sup>p</sup>, Thomas Macken, MD<sup>q</sup>, Veerle L. de Visser, MD<sup>r</sup>, Lennart H. Conemans, MD<sup>s,t</sup>, Edwin van Velzen, MD<sup>u</sup>, Ilonka H. van Veen, MD, PhD<sup>v</sup>, Astrid van Huisstede, MD, PhD<sup>w</sup>, Elisabeth A.P.M. Romme, MD, PhD<sup>x</sup>, Marijke Amelink, MD, PhD<sup>y</sup>, Charlotte A. van Ruitenbeek, MD<sup>z</sup>, Anneke ten Brinke, MD, PhD<sup>aa</sup>, and Jasper H. Kappen, MD, PhD, MSc<sup>o.bb</sup> *Leiden, Rotterdam, Eindhoven, Amsterdam, Leeuwarden, Utrecht, Breda, Deventer, Tilburg, Ede, The Hague, Zwolle, Den Bosch, Roermond, Maastricht, Amersfoort, Enschede, Alkmaar, Arnhem, Haarlem, and Almelo, The Netherlands; Davos and Zurich, Switzerland; and London, United Kingdom*

# Introdução

Redução na taxa de exacerbações da asma e na necessidade de corticosteroides orais de manutenção



Custo elevado para uma grande parcela da população

O espaçamento entre as doses pode oferecer uma maneira de reduzir a carga do tratamento e melhorar a relação custo-benefício sem perda do controle



# Introdução

O objetivo deste estudo foi, portanto, duplo:

- Investigar as atitudes e práticas dos pneumologistas em relação ao prolongamento dos intervalos de administração por meio de uma pesquisa nacional
- Avaliar a incidência e a prevalência do prolongamento dos intervalos de administração no mundo real utilizando o registro holandês de asma grave RAPSODI (Registro Holandês de Pacientes Adultos com Asma Grave para Manejo Ideal da Doença).

# Métodos



## Questionário

- Pneumologistas que tratam asma grave
- 28 ítems sobre experiência clínica e práticas de prescrição nos últimos 2 anos
- Medicamentos biológicos: omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe, dupilumabe e tezepelumabe

# Métodos

- 30 hospitais
- Pacientes adultos
- Abril de 2016 e março de 2025
- Anotações em prontuário
- 50 pneumologistas  
média de  $11 \pm 7$  anos de experiência



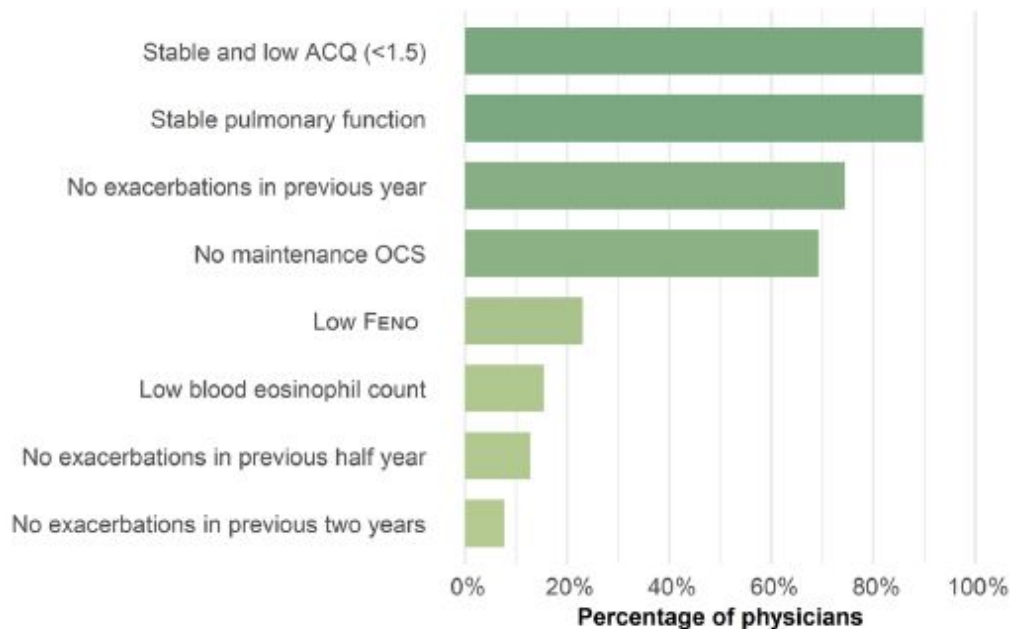
- Omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe ou dupilumabe

# Resultados

## Percepção e Atitudes dos Médicos (Survey)

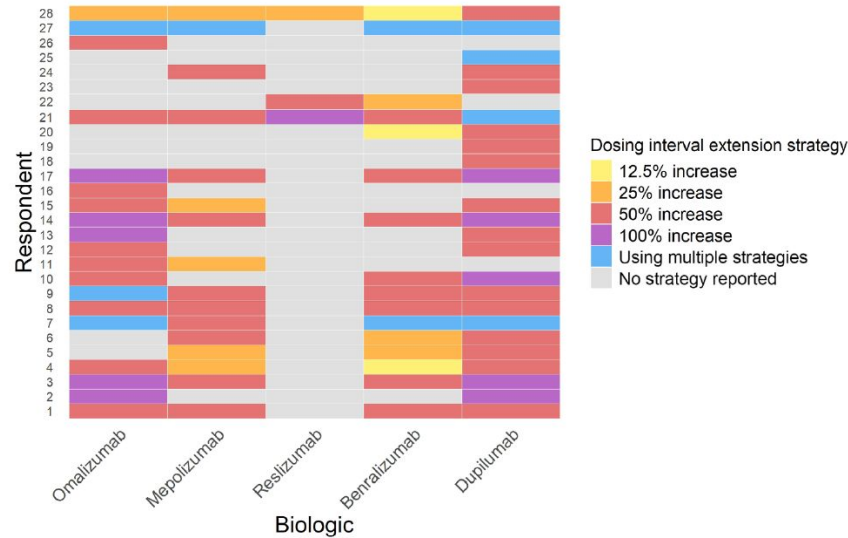
- **Adoção:** 78% dos médicos entrevistados relataram estender os intervalos em sua prática clínica.
- **Motivações:** Os principais motores são a **boa resposta clínica (95%)** e a **redução de custos (77%)**.
- **Barreiras:** A falta de evidências científicas robustas (62%) e a pouca experiência pessoal (52%) são os maiores entraves.
- **Sucesso:** Mais de 60% dos médicos consideram que a estratégia é bem-sucedida em mais da metade das tentativas

# Resultados



**FIGURE 1.** Physicians' answers (n = 39) to the question: "What marker of low disease activity is required before you choose to apply dosing interval extension in biologics in severe asthma?" Multiple answers were possible for a single respondent. *ACQ*, Asthma Control Questionnaire; *FENO*, fractional exhaled nitric oxide; *OCS*, oral corticosteroid.

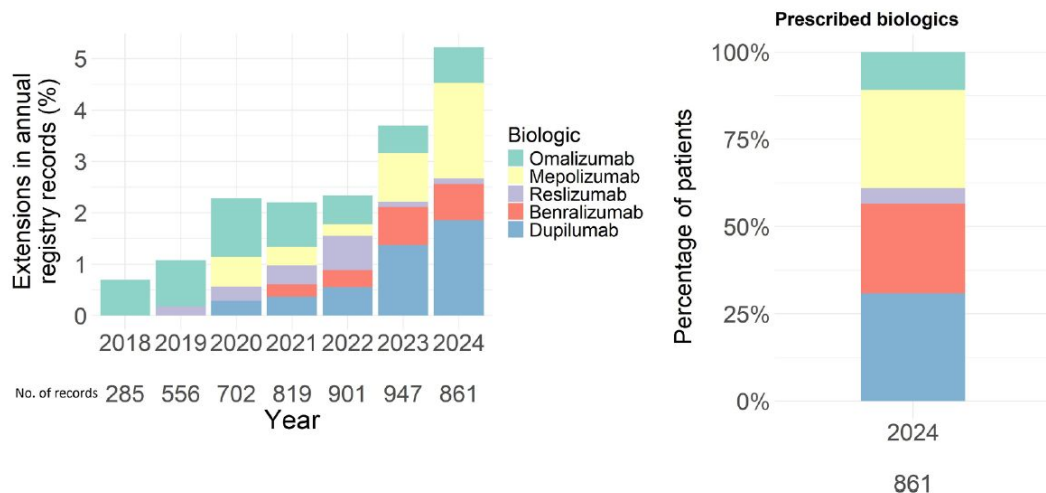
# Resultados



**FIGURE 2.** Reported strategies of dosing interval extension among pulmonologists and biologics. Colors represent different percentual changes in interval.

Mostra que extensões maiores (100% de aumento no intervalo) são mais comuns para Omalizumabe e Dupilumabe, que possuem intervalos padrão mais curtos

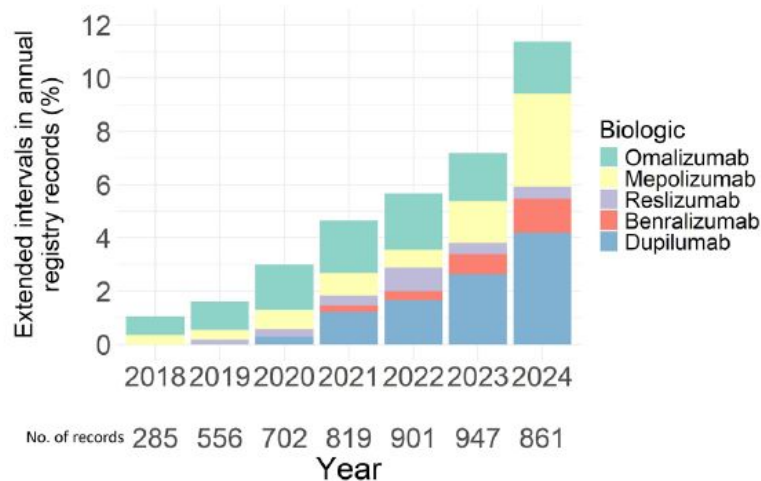
# Resultados



**FIGURE 3.** Incidence of dosing interval extension in recent years in RAPSODI records. The right panel shows distribution of biologics that are prescribed to patients in RAPSODI.

A incidência anual de extensão do intervalo de administração aumentou de 0,7% em 2018 para 5% em 2024

# Resultados



**FIGURE 4.** Prevalence of biologic dosing interval extension in recent years in RAPSODI records.

A prevalência de pacientes com intervalo de administração estendido também aumentou, atingindo 11% em 2024.

# Resultados

**TABLE I.** Characteristics of patients with severe asthma with biologic dosing interval extension

| Variable                                            | Measured at moment of interval extension (n = 138) | No. missing | Measured at inclusion in severe asthma registry (n = 138) | No. missing |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Characteristics</b>                              |                                                    |             |                                                           |             |
| Age (y)                                             | 63 (54-69)                                         | 0           | 60 (51-66)                                                | 0           |
| Sex: female, n (%)                                  | 63 (46)                                            | 0           | 63 (46)                                                   | 0           |
| BMI                                                 | 26.5 (23.4-30.4)                                   | 98          | 26.9 (24.0-30.5)                                          | 0           |
| Duration of disease (y)                             | 19 (10-30)                                         | 9           | 16 (7-28)                                                 | 10          |
| Duration of disease > 10 y, n (%)                   | 97 (75)                                            | 9           | 89 (70)                                                   | 10          |
| Age at onset (y)                                    | —                                                  | —           | 41 (18-53)                                                | 9           |
| Onset during childhood ( $\leq 18$ y), n (%)        | —                                                  | —           | 46 (34)                                                   | 1           |
| <b>Total no. of extensions in individual, n (%)</b> |                                                    |             |                                                           |             |
| 1 extension                                         | 119 (86)                                           |             |                                                           |             |
| 2 extensions                                        | 18 (13)                                            |             |                                                           |             |
| 4 extensions                                        | 1 (0.7)                                            |             |                                                           |             |
| ACQ-6 score                                         | 0.67 (0.17-1.25)                                   | 46          | 1.00 (0.33-1.79)                                          | 47          |
| Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L)                         | 2.7 (2.2-3.3)                                      | 16          | 2.6 (2.2-3.2)                                             | 10          |
| Pre-BD FEV <sub>1</sub> , % of predicted            | 85% (76-102)                                       | 16          | 84% (72-98)                                               | 10          |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                               | 0.66 (0.58-0.74)                                   | 29          | 0.65 (0.57-0.73)                                          | 19          |
| <b>Medication</b>                                   |                                                    |             |                                                           |             |
| ICS dose budesonide equivalent ( $\mu$ g/d)         | 400 (400-1000)                                     | 7           | 800 (400-1600)                                            | 6           |
| Moderate- or high-dose ICS,* n (%)                  | 100 (76)                                           | 7           | 114 (86)                                                  | 6           |
| Prednisone use, n (%)                               | 6 (4)                                              |             | 32 (23)                                                   |             |
| Median dose (mg)                                    | 5                                                  |             | 10 (5-10)                                                 |             |

No início da extensão, os pacientes apresentavam melhor controle da asma (mediana de ACQ-6 de 0,67 vs 1,00) e menor dependência de corticoides orais (4% vs 23%)

# Resultados

|                                                    |                  |     |                  |    |
|----------------------------------------------------|------------------|-----|------------------|----|
| <b>Biomarkers</b>                                  |                  |     |                  |    |
| Blood eosinophil count ( $\times 10^9/L$ )         | 0.17 (0.07-0.45) | 77  | 0.25 (0.10-0.50) | 5  |
| Highest eosinophil count prior ( $\times 10^9/L$ ) | —                | —   | 0.80 (0.49-1.18) | 4  |
| IgE (kU/L)                                         | 219 (90-427)     | 115 | 338 (98-690)     | 9  |
| FeNO (ppb)                                         | 25 (16-41)       | 26  | 34 (20-63)       | 12 |
| <b>Comorbidities</b>                               |                  |     |                  |    |
| Pack years                                         | —                | —   | 10 (5-19)        | 86 |
| Allergic rhinitis/conjunctivitis, n (%)            | —                | —   | 29 (21)          | 0  |
| Atopic dermatitis, n (%)                           | —                | —   | 17 (12)          | 0  |
| Chronic rhinosinusitis, n (%)                      | —                | —   | 57 (41)          | 0  |
| Nasal polyps, n (%)                                | —                | —   | 59 (43)          | 0  |
| Bronchiectasis, n (%)                              | —                | —   | 21 (15)          | 1  |
| Reflux disease, n (%)                              | —                | —   | 15 (11)          | 0  |
| OSAS                                               | —                | —   | 18 (13)          | 0  |

Houve também uma redução nos níveis medianos de eosinófilos (0,17 vs 0,25) e FeNO (25 vs 34 ppb)

# Resultados

- Embora a extensão de intervalo seja **viável, crescente e geralmente bem tolerada**, ela ainda é feita de forma individualizada e em uma minoria selecionada de pacientes.
- **Necessidade urgente de diretrizes baseadas em evidências** para padronizar a seleção de pacientes, o monitoramento e os critérios para retornar à dose padrão em caso de falha

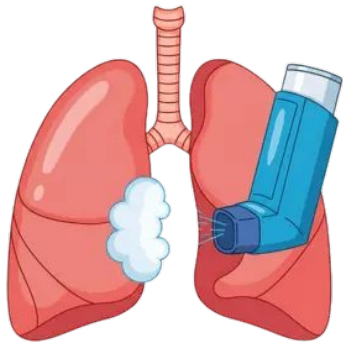


**Dupilumab sustains efficacy despite LABA and ICS withdrawal in patients with asthma: A *post hoc* analysis**



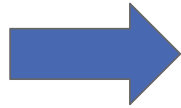
Michael E. Wechsler, MD<sup>a</sup>, Arnaud Bourdin, MD<sup>b</sup>,  
Klaus F. Rabe, MD<sup>c,d</sup>, Ian D. Pavord, FMedSci<sup>e</sup>,  
J. Christian Virchow, MD<sup>f</sup>, Rohit Katial, MD<sup>g</sup>,  
Elliot Israel, MD<sup>h,i</sup>, Changming Xia, PhD<sup>j</sup>,  
Olivier Ledanois, MD<sup>k</sup>, Mena Soliman, MD<sup>j</sup>, and  
David J. Jackson, FRCP, PhD<sup>l,m</sup>

# Introdução

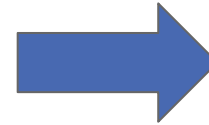


Asma refratária

Inflamação Th2 ↑



O escalonamento  
de dose de CI  
melhora o  
controle, mas  
aumenta o risco  
de eventos  
adversos  
sistêmicos



Anti-IL-4 e IL-13



Reduzir a carga de CI  
sem perda de  
controle clínico

# Desenho do Estudo



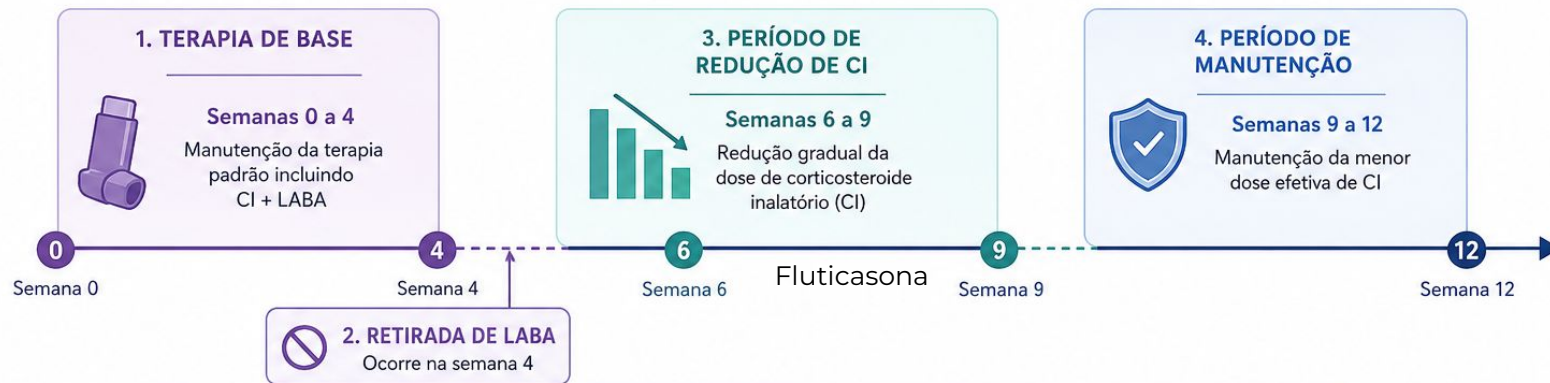
**Metodologia: Estudo fase 2**  
(e menção ao estudo fase 4 **SHAMAL**)  
comparando **dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (q2w)**  
versus **placebo**

**ESTUDO FASE 4**

**SHAMAL**

Estudo de continuidade  
e segurança a longo prazo

## FASES DO ESTUDO



# Desenho do Estudo

## 1 Taxa anualizada ajustada de LOAC (perda de controle)



Número de episódios de perda de controle da asma por ano, ajustado pelo tempo de exposição.



Perda de controle: necessidade de corticosteroide sistêmico, visita à emergência ou internação por asma.

## 2 Alteração em relação à linha de base no VEF<sub>11</sub> pré-broncodilatador



Variação (em mL) do VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador em relação à linha de base.



Maior aumento indica melhora da função pulmonar.

## 3 Alteração em relação à linha de base na pontuação do ACQ-5



Variação na pontuação do Questionário de Controle da Asma de 5 itens (ACQ-5) em relação à linha de base.



Redução da pontuação indica melhor controle da asma.

## 4 Alteração em relação à linha de base na fração de óxido nítrico exalado (FeNO)



Variação (em ppb) da FeNO em relação à linha de base.



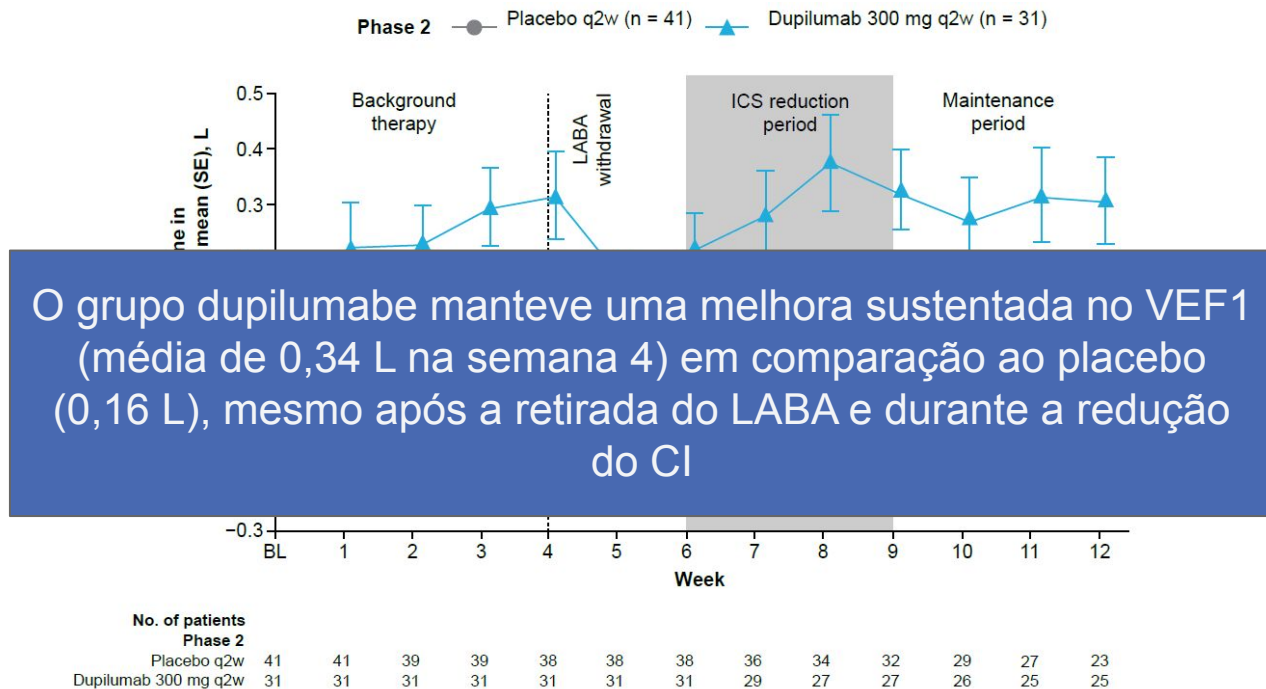
Redução da FeNO indica diminuição da inflamação eosinofílica das vias aéreas.

Um evento de LOAC (perda de controle) foi definido como:

- redução  $\geq 30\%$  em relação à linha de base no pico de fluxo expiratório matinal durante 2 dias consecutivos;
- uso de 6 ou mais jatos adicionais de SABA em um período de 24 horas durante 2 dias consecutivos;
- exacerbação da asma que levou ao tratamento com glicocorticoide sistêmico;
- aumento de 4 vezes ou mais na dose mais recente de CI;
- hospitalização ou ida ao pronto-socorro relacionadas à asma.



# Desfecho na Função Pulmonar



**FIGURE 1.** Change from baseline in prebronchodilator FEV<sub>1</sub> in patients with baseline blood eosinophils  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L over the treatment period. BL, Baseline; q2w, every 2 weeks.

# Desfecho na Função Pulmonar

| Characteristics                                                                                | Patients with baseline blood eosinophils<br><300 cells/ $\mu$ L |                    | Patients with baseline blood eosinophils<br>$\geq$ 300 cells/ $\mu$ L |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                | Placebo (n = 33)                                                | Dupilumab (n = 43) | Placebo (n = 41)                                                      | Dupilumab (n = 31) |
| Prebronchodilator FEV <sub>1</sub>                                                             |                                                                 |                    |                                                                       |                    |
| Change from baseline to week 4 (end of background period/LABA withdrawal period), LS mean (SE) | 0.16 (0.06)                                                     | 0.06 (0.05)        | 0.08 (0.07)                                                           | 0.34 (0.08)        |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                      |                                                                 | .197               |                                                                       | .007               |
| Change from baseline to week 9 (end of ICS reduction period), LS mean (SE)                     | 0.09 (0.07)                                                     | 0.02 (0.06)        | 0.12 (0.07)                                                           | 0.38 (0.08)        |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                      |                                                                 | .421               |                                                                       | .011               |
| Change from baseline to week 12 (end of maintenance period), LS mean (SE)                      | 0.02 (0.08)                                                     | −0.00 (0.07)       | 0.04 (0.09)                                                           | 0.32 (0.09)        |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                      |                                                                 | .820               |                                                                       | .017               |

# Desfecho de Controle Clínico

| Characteristics                                                                                  | Patients with baseline blood eosinophils<br><300 cells/ $\mu$ L |                    | Patients with baseline blood eosinophils<br>$\geq$ 300 cells/ $\mu$ L |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                  | Placebo (n = 33)                                                | Dupilumab (n = 43) | Placebo (n = 41)                                                      | Dupilumab (n = 31) |
| ACQ-5 score                                                                                      |                                                                 |                    |                                                                       |                    |
| Change from baseline to week 4 (end of background period/LABA withdrawal period), LS mean (SE)   | −0.50 (0.14)                                                    | −0.49 (0.12)       | −0.81 (0.13)                                                          | −1.17 (0.15)       |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .960               |                                                                       | .054               |
| Change from baseline to week 8 (data point closest to end of ICS reduction period), LS mean (SE) | −0.69 (0.18)                                                    | −0.64 (0.15)       | −0.72 (0.17)                                                          | −1.09 (0.20)       |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .849               |                                                                       | .128               |
| Change from baseline to week 12 (end of maintenance period), LS mean (SE)                        | −0.51 (0.19)                                                    | −0.75 (0.16)       | −0.48 (0.22)                                                          | −1.33 (0.23)       |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .330               |                                                                       | .004               |

# Desfecho de Controle Clínico

| Characteristics                                                                                  | Patients with baseline blood eosinophils<br><300 cells/ $\mu$ L |                    | Patients with baseline blood eosinophils<br>$\geq$ 300 cells/ $\mu$ L |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                  | Placebo (n = 33)                                                | Dupilumab (n = 43) | Placebo (n = 41)                                                      | Dupilumab (n = 31) |
| FENO                                                                                             |                                                                 |                    |                                                                       |                    |
| Change from baseline to week 4 (end of background period/LABA withdrawal period), LS mean (SE)   | -0.56 (2.75)                                                    | -3.02 (2.39)       | 2.28 (3.17)                                                           | -14.53 (3.49)      |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .485               |                                                                       | <.001              |
| Change from baseline to week 8 (data point closest to end of ICS reduction period), LS mean (SE) | -2.62 (2.15)                                                    | -3.77 (1.73)       | -4.36 (2.62)                                                          | -14.25 (2.91)      |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .656               |                                                                       | .009               |
| Change from baseline to week 12 (end of maintenance period), LS mean (SE)                        | 9.42 (3.83)                                                     | -2.41 (3.13)       | 7.82 (4.87)                                                           | -14.26 (5.40)      |
| <i>P</i> value vs placebo                                                                        |                                                                 | .018               |                                                                       | .002               |

# Desfecho de Controle Clínico

| Characteristics                             | Patients with baseline blood eosinophils<br><300 cells/ $\mu$ L |                    | Patients with baseline blood eosinophils<br>$\geq$ 300 cells/ $\mu$ L |                    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                             | Placebo (n = 33)                                                | Dupilumab (n = 43) | Placebo (n = 41)                                                      | Dupilumab (n = 31) |
| LOAC events                                 |                                                                 |                    |                                                                       |                    |
| Adjusted annualized rate, estimate (95% CI) | 1.68 (0.87-3.26)                                                | 1.07 (0.52-2.18)   | 2.47 (1.49-4.09)                                                      | 0.62 (0.22-1.76)   |
| Relative risk vs placebo (95% CI)           |                                                                 | 0.63 (0.26-1.52)   |                                                                       | 3.96* (1.31-11.95) |
| P value vs placebo                          |                                                                 | .304               |                                                                       | .015               |

# Desfecho de Controle Clínico

| Characteristics                                        | Patients with baseline blood eosinophils<br><300 cells/ $\mu$ L |                     | Patients with baseline blood eosinophils<br>$\geq$ 300 cells/ $\mu$ L |                     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                        | Placebo (n = 33)                                                | Dupilumab (n = 43)  | Placebo (n = 41)                                                      | Dupilumab (n = 31)  |
| Daily ICS dose ( $\mu$ g/d)                            |                                                                 |                     |                                                                       |                     |
| Week 6 to week 9 (ICS reduction period), mean $\pm$ SD | 431.64 $\pm$ 107.84                                             | 421.48 $\pm$ 124.70 | 425.75 $\pm$ 138.56                                                   | 443.96 $\pm$ 134.23 |
| <i>P</i> value vs placebo                              |                                                                 | .745                |                                                                       | .597                |
| Week 9 to week 12 (maintenance period), mean $\pm$ SD  | 108.72 $\pm$ 27.51                                              | 103.09 $\pm$ 5.87   | 102.21 $\pm$ 11.24                                                    | 101.21 $\pm$ 5.55   |
| <i>P</i> value vs placebo                              |                                                                 | .432                |                                                                       | .712                |

# Conclusão

Eosinófilos  
basais  
 $\geq 300$   
células/ $\mu$ L



## Dupilumabe vs placebo: melhores desfechos

Exacerbações



Redução

Eventos de  
LOAC



Redução

FeNO



Redução

Controle da asma  
(ACQ-5)



Melhora

Função pulmonar  
(VEF<sub>1</sub> pré-BD)



Melhora



Benefícios mantidos apesar da redução gradual de CI/LABA

Eosinófilos  
basais  
 $< 300$   
células/ $\mu$ L



## Dupilumabe vs placebo: sem benefício de eficácia

Exacerbações



Sem alteração

Eventos de  
LOAC



Sem alteração

FeNO



Redução  
(sem impacto clínico)

Controle da asma  
(ACQ-5)



Sem alteração

Função pulmonar  
(VEF<sub>1</sub> pré-BD)



Sem alteração



Apesar da redução da FeNO, não houve melhora nos desfechos de eficácia.

## Clinical Management Review

---

# **Primary Immune Regulatory Disorders (PIRD): Tools for Diagnosis and Disease Activity Assessment to Guide Therapy**

---



Joseph H. Oved, MD<sup>a</sup>, Troy R. Torgerson, MD, PhD<sup>b</sup>, and Alice Y. Chan, MD, PhD<sup>c</sup> *New York, NY; Seattle, WA; and San Francisco, Calif*

# Distúrbios de Regulação Imune Primários (PIRDS)

## EEI



Subgrupo caracterizado por autoimunidade, autoinflamação, linfoproliferação e atopia grave

## DEFEITOS



Podem afetar componentes tanto da imunidade inata quanto da adaptativa com expressividade variável (variabilidade fenotípica).

## MODULAÇÃO



Incertezas sobre quais métricas são mais clinicamente aplicáveis para diagnóstico e tratamento.

# Distúrbios de Regulação Imune Primários (PIRDS)



- Sintetizar as estruturas diagnósticas
- Sinterizar os sistemas de pontuação clínica atuais relevantes
- Discutir como essas ferramentas podem apoiar a tomada de decisões terapêuticas

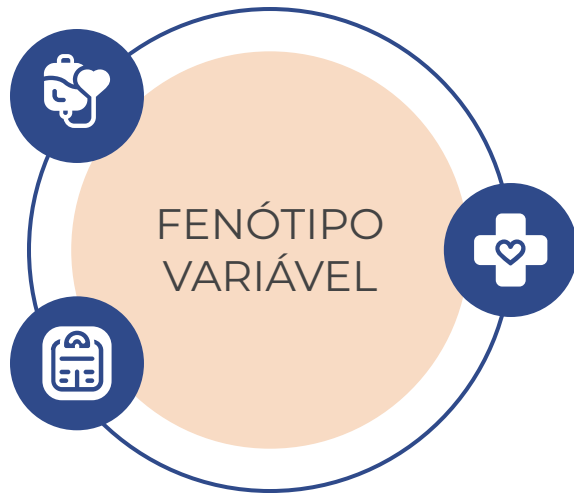
# Distúrbios de Regulação Imune Primários (PIRDS)

## Testes Genéticos

Requerem uma correlação clínica cuidadosa

## Testes Laboratoriais

Podem ser variáveis e evoluir ao longo do tempo



## Testes Moleculares

Organizar a desregulação imunológica heterogênea em vias biológicas passíveis de tratamento

# Distúrbios de Regulação Imune Primários (PIRDS)

## 1 FENÓTIPO DE LINFOPROLIFERAÇÃO E CITOPENIAS AUTOIMUNES



### Manifestações principais

Esplenomegalia persistente, hepatomegalia ou linfadenopatia crônica benigna (> 6 meses)



### Citopenias

Bicitopenia autoimune ou citopenia acompanhada de outros sinais de erro inato da imunidade (IEI)



### Exemplos genéticos

ALPS (defeitos na via FAS), doenças "ALPS-like" como ganho de função de STAT3 ou haploinsuficiência de CTLA4

## 2 FENÓTIPO DE INFECÇÕES RECORRENTES E DOENÇA DE ÓRGÃO IMUNOMEDIADA



### Características clínicas

Infecções recorrentes com hipogamaglobulinemia (especialmente IgG baixa)



### Diferencial PIRD

Manifestações autoimunes e inflamatórias de órgãos de forma precoce (antes dos 5 anos), diferente da CVID clássica



### Exemplos genéticos

Mutações em CTLA4, IKZF1, NFKB1 ou PIK3CD

## 3 FENÓTIPO HIPERINFLAMATÓRIO GRAVE (HLH)



### Manifestações principais

Febre, esplenomegalia, ferritina elevada e citopenias



### Critérios

Avaliado pelos critérios HLH-2004 ou pelo H-score



### Exemplos genéticos

Deficiência de XIAP ou ganho de função de STAT1

## 4 FENÓTIPOS SINDRÔMICOS ESPECÍFICOS

### FENÓTIPO IPEX



**Triade:** enteropatia (diarreia intratável), poliendocrinopatia (ex.: diabetes precoce) e dermatites

### FENÓTIPO WAS (WISKOTT-ALDRICH)



**Triade clássica:** trombocitopenia (plaquetas pequenas), eczema e imunodeficiência

# PIDTC PIRD Study Enrollment Criteria

## Clinical Criteria

## Eligibility Criteria

MAJOR

- Immune-mediated Gastrointestinal disease
- Immune-mediated Lung disease
- Immune-mediated Cytopenias
- Nonmalignant Lymphoproliferation

MINOR

- Autoimmune Endocrinopathy
- Immune-mediated Liver disease
- Immune-mediated Skin disease
- Rheumatologic disease
- Hypogammaglobulinemia
- Onset of immune dysregulation at <5 y/o

|       | Clinical Only |   | Clinical & Gene |   |
|-------|---------------|---|-----------------|---|
| Major | 2             | 1 | 1               |   |
| Minor |               | 2 |                 | 2 |
| Gene  |               |   | X               | X |

Critérios propostos pelo consórcio PIDTC para identificar suspeitas de PIRD

**TABLE I.** Comparison of clinical scoring tools applicable to PIRDs

| Category                      | IDDA <sup>11</sup> | CVID (Grimbacher) <sup>14</sup> | CVID (Ameratunga) <sup>15</sup> | VISUAL <sup>16</sup> | IPEX-OI <sup>18</sup> | CHAI <sup>19</sup> | IMPACT |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| General health                | 3                  |                                 |                                 |                      | 1                     |                    | 5      |
| Atopic                        |                    |                                 | 1                               |                      |                       |                    | *      |
| Cardiovascular                |                    |                                 | 1                               |                      |                       |                    | 7      |
| Dermatology                   | 1                  |                                 | 1                               |                      |                       | 2                  | 24     |
| Endocrine                     | 1                  |                                 | 1                               |                      |                       |                    | 16     |
| Hematology                    | 2                  | 2                               | 2                               |                      |                       | 3                  | 8      |
| Gastrointestinal              | 1                  | 1                               | 1                               |                      | 1                     | 3                  | 16     |
| Infections                    | 1                  | 3                               | 2                               |                      |                       |                    | 23     |
| Liver                         | 1                  |                                 | 1                               |                      | 1                     |                    | 9      |
| Neurology                     | 1                  |                                 | 1                               |                      |                       | 2                  | 27     |
| Oncology/LPD                  | 3                  | 4                               | 2                               |                      |                       | 1                  | 6      |
| Pulmonary                     | 1                  | 3                               | 1                               |                      | 1                     | 2                  | 16     |
| Renal                         | 1                  |                                 | 1                               |                      | 1                     |                    | 18     |
| Rheumatologic/musculoskeletal | 1                  | 1                               | 2                               |                      |                       |                    | 21     |
| Multiple categories           | 2                  | 1                               | 2                               |                      |                       |                    |        |
| Miscellaneous†                | 1                  |                                 | 2                               |                      |                       |                    | *      |
| Labs                          |                    |                                 |                                 | 5                    |                       | 7                  | 13*    |
| Treatments                    | 1                  |                                 |                                 |                      |                       |                    | 8      |

*CHAI*, Cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration; *IPEX-OI*, Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked organ involvement; *LPD*, lymphoproliferative disease; *VISUAL*, Variable Immunodeficiency Score Upfront Analytical Link.

Values represent the number of questions or conditions in each category.

\*Embedded within other categories in the IMPACT scoring system.

†Includes hospitalizations, iatrogenic complications, conditions not otherwise specified.

# IMPACT

(Immune Monitoring and Phenotype Assessment of Clinical Trajectory)



Sistema de pontuação mais abrangente para o monitoramento de pacientes com PIRDs.

## 1 QUEM PROPÕE?



Desenvolvido pelo  
**Primary Immune Deficiency  
Treatment Consortium  
(PIDTC)**

Consórcio multicêntrico focado  
no estudo e tratamento de  
imunodeficiências primárias  
graves.



Faz parte do esforço para  
padronizar a coleta de dados  
em estudos de história natural  
dessas doenças.

## 2 O QUE É O IMPACT?



Estrutura de formulários de  
relato de casos padronizados  
que captura a complexidade  
multissistêmica dos PIRDs.



**~200  
parâmetros  
clínicos**



**Baseado nos  
CTCAE\***  
(Critérios de  
Terminologia Comum  
para Eventos  
Adversos)

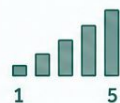


### Domínios avaliados

Neurologia (27), Dermatologia (24),  
Infecções (23), Musculoesquelético (21),  
além de renal, pulmonar e gastrointestinal.

\* Ferramenta amplamente utilizada em oncologia para padronizar a gravidade dos eventos.

## 3 COMO UTILIZAR?



### Escala de gravidade

Cada parâmetro é avaliado  
de 1 a 5

1 = leve | 5 = óbito



### Coleta longitudinal

Permite visualizar a trajetória  
clínica do paciente ao longo  
do tempo (melhora ou piora)  
e o impacto de tratamentos  
ou do transplante (HCT).



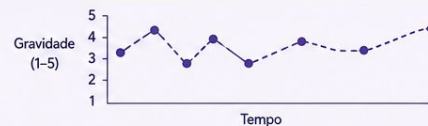
### Aplicação

Mais indicado para ambientes  
de pesquisa, registros  
internacionais e estudos  
multicêntricos devido à  
sua complexidade.



## EM RESUMO

O IMPACT é o “padrão-ouro para pesquisa acadêmica”, permitindo a comparação precisa entre doenças diferentes e avaliando como novas terapias modificam a evolução natural do paciente com PIRDs.



# Conclusão



- A padronização através de scores é vital para comparar resultados entre centros e melhorar os desfechos terapêuticos.
- O uso de ferramentas digitais e *machine learning* poderá, no futuro, identificar novos subtipos de doenças a partir desses grandes bancos de dados

Obrigada!

