

A STATEMENT ON CEFAZOLIN IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY: DATA FROM A LARGE DATABASE, AND FOCUS ON THE CROSS-REACTIVITIES

Pipet A, Veyrac G, Wessel F, Jolliet P, Magnan A, Demoly P, Bousquet PJ

Clin Exp Allergy 2011;41:1602-8.

Introdução: A prevalência de hipersensibilidade (HS) a cefalosporinas parece estar a aumentar devido ao número crescente de prescrições desta classe de antibióticos.

De acordo com um estudo efectuado em França, as cefalosporinas são responsáveis por 38% dos casos de anafilaxia perioperatória relacionados com a antibiotico-terapia. Muitos protocolos perioperatórios incluem a cefazolina, uma cefalosporina de 1.ª geração, pelo que é importante diagnosticar a HS a este fármaco e investigar a existência de reactividade cruzada (RC) com outros betalactâmicos (BL).

A estrutura química dos determinantes antigénicos das cefalosporinas não é completamente compreendida; a cadeia lateral R1 parece desempenhar um papel importante. A probabilidade de existir RC entre cefalosporinas de 1.ª geração e penicilina é elevada devido à semelhança química entre elas. No entanto, a cadeia lateral da cefazolina é diferente das outras moléculas, tornando-a um caso particular.

Objectivo: Avaliar doentes com suspeita de HS a cefazolina no período perioperatório.

Métodos: Os doentes foram seleccionados a partir de uma base de dados de HS a fármacos – *Drug Allergy and*

Hypersensitivity Database (DAHD) – construída pelo Departamento de Alergologia em Montpellier, França, e posteriormente estendida a outros centros. Foram recolhidos os dados inseridos entre Janeiro de 1999 e Julho de 2009. Nesta base de dados encontra-se a avaliação alergológica completa: história clínica, testes de sensibilidade cutânea (TSC) e provas de provocação.

Os TSC por picada e intradérmicos com BL foram efectuados de acordo com as recomendações do *European Network for Drug Allergy* (ENDA); foram também testados o látex e os anestésicos gerais.

Resultados: Das 4200 notificações, a cefazolina foi o fármaco suspeito em 25 doentes.

Em 10 doentes foi confirmada a HS a este fármaco, sendo as reacções imediatas e graves: anafilaxia com hipotensão em 6, anafilaxia sem hipotensão em 2 e urticária/angioedema em 2. Dos 10 doentes, 7 tiveram TSC positivos; os restantes 3 doentes tiveram TSC negativos com prova de provocação positiva (um doente com anafilaxia; um com exantema maculopapular tardio; um com urticária/angioedema). Apenas um doente com HS a cefazolina (documentada por TSC positivo) teve TSC positivos para outros BL.

Discussão: A prevalência de HS imediata à cefazolina encontrada neste estudo foi de 0,2%, sendo inferior à encontrada num estudo canadiano realizado por Weber *et al* (0,9%). As reacções são, em regra, graves e imediatas, podendo justificar-se pela forma de administração (parentérica, em bólus).

Os TSC parecem ter um valor preditivo elevado. A existência de 3 doentes com resultados falsos negativos aponta para a limitação de realizar os TSC com a molécula nativa. No entanto, em dois pode explicar-se pelo intervalo de tempo entre a reacção e os TSC (10 anos).

Em 9 dos 10 doentes foi encontrada HS apenas à cefazolina; no entanto, devido ao pequeno número de doentes, não é possível tirar conclusões. Contrariamente aos dados encontrados neste estudo, em que o mais frequente é a HS selectiva à cefazolina, Weber *et al* verificou que a HS selectiva a este BL é rara, uma vez que 8 dos 9 doentes por ele estudados tinham alergia a outros BL. Uma explicação possível é que o padrão de sensibilização varie de acordo com a população estudada e com o *timing* em que os dados são recolhidos, na medida em que o perfil de prescrição de antibióticos varia ao longo do tempo.

Conclusão: A incidência de HS imediata à cefazolina é baixa, embora possam existir casos não notificados. Os TSC parecem ter elevada sensibilidade, embora possam existir resultados falsos negativos. Devem ser efectuados TSC e prova de provocação com outros BL para avaliar a tolerância a outros antibióticos desta classe, uma vez que a HS selectiva à cefazolina parece ser a forma mais frequente de alergia a este fármaco.

Comentários: A HS à cefazolina é rara, embora seja um fármaco utilizado com alguma frequência no período perioperatório. É importante alertar os médicos para a identificação e notificação dos casos suspeitos, na medida em que é possível que a incidência real seja superior à documentada em diversos estudos.

Este estudo mostra-nos a importância de efectuar uma investigação exaustiva dos doentes com HS a este BL (suspeita ou confirmada), uma vez que parece predominar a HS selectiva; assim, pode obviar-se a evicção desnecessária de outros BL, que tantas vezes condiciona aumento dos custos, diminuição da eficácia da antibioticoterapia e contribui para o desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes.

Marta Chambel
Interna de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Centro Hospitalar de Lisboa Central

THE SAFETY AND EFFICACY OF SUBLINGUAL AND ORAL IMMUNOTHERAPY FOR MILK ALLERGY

Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW, Wood RA

J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55.

As diferenças entre a imunoterapia sublingual (ITSL) e oral (ITO) no tratamento da alergia alimentar não são claras. Neste trabalho pretendeu-se avaliar a eficácia e segurança da ITSL e ITSL seguida de ITO em doentes com alergia persistente às proteínas do leite de vaca (APLV), o impacto da suspensão do consumo de leite após ITSL / ITO, os mecanismos imunológicos associados ao tratamento e o valor da titulação do teste cutâneo ao leite.

Os autores efectuaram um ensaio clínico com trinta crianças com APLV diagnosticada após prova de provocação oral em dupla ocultação (PPODC). Todos foram submetidos a ITSL durante 4 semanas até atingirem a dose máxima de 3,7 mg de proteínas de leite de vaca, sendo randomizados em três braços: mantinham ITSL até 7 mg/dia; iniciavam ITO até dose alvo de manutenção de 1000 mg/dia (Grupo B) ou ITO até 2000 mg/dia (Grupo A). Nas 12 e 60 semanas de manutenção realizaram PPODC. Aqueles com PPODC negativas às 60 semanas suspenderam consumo de leite e fizeram nova PPODC uma e seis semanas depois. No início do estudo, antes e após suspensão da imunoterapia, avaliaram IgE específica ao leite, IgG4 específica, libertação de histamina basofílica, CD63, CD203, Syk e titulação do teste cutâneo ao leite.

Às 60 semanas verificou-se aumento da quantidade de leite consumida em todos os grupos. Toleraram em PPODC 8 g de leite um doente do grupo ITSL, 6 do grupo B e 8 no grupo A. Após evicção, 3 do grupo B e 3 do grupo A readquiriram reactividade ao leite. Reacções adversas ocorreram em 29% na ITSL e 23% na ITO, sendo neste

mais frequentes as multissistémicas. O limiar de positividade para o teste cutâneo diminuiu após tratamento e nenhum marcador imunológico estabeleceu associação com a tolerância.

Este estudo confirmou a eficácia e segurança da ITSL e ITO e testou o tempo de tolerância clínica após cessar a exposição. Apesar de ocorrer perda da tolerância às 6 semanas, 40% dos doentes toleraram pelo menos 74 mL de leite.

A questão da manutenção da tolerância após suspensão da exposição ao alergénio será fulcral na implementação da imunoterapia na alergia alimentar. O seu risco-benefício a longo prazo deverá ter em conta a necessidade de uma dieta inclusiva do alergénio. Este é um dos primeiros estudos a testá-la de forma controlada, mas não esclarece o tema. As limitações de uma pequena amostra, estratificada nas intervenções, com período de tratamento curto,

enfraquecem a sua generalização. Mantêm-se as questões do tempo de tratamento, dose de manutenção, gestão da dieta livre, limite máximo de exposição diária e impacto na qualidade de vida. Será que a imunoterapia não colocará o doente num risco potencial maior do que a própria terapêutica de evicção? Na verdade, os doentes que reagiram após evicção fizeram-no com mais de 60 mL, acima do limiar da exposição accidental. No final pode-se perguntar também se o uso prévio de ITSL à ITO poderá aumentar a segurança da dessensibilização. São necessários mais estudos dirigidos às questões referidas para esclarecer se a imunoterapia será uma cura para os doentes com alergia alimentar ou uma terapêutica crónica.

Diana Silva

Interna de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de São João, Porto