

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (1): 63-66

Coordenação: Graça Loureiro, José Geraldo Dias, Natacha Santos

TWENTY YEARS' EXPERIENCE WITH ANAPHYLAXIS-LIKE REACTIONS TO LOCAL ANESTHETICS: GENUINE ALLERGY IS RARE

Axel Trautmann, M.D, Matthias Goebeler, M.D., Johanna Stoevesandt, M.D.

J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:2051-8.e1

Introdução: A administração de anestésicos locais (AL) é, com frequência, seguida de reações sugestivas de anafilaxia, condicionando a suspeita de alergia. Porém, a demonstração de alergia IgE-mediada aos AL é rara.

Objetivo: Avaliar se a elevada discrepância entre casos suspeitos e confirmados de alergia a AL se associa à existência de falsos negativos na avaliação diagnóstica.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos e testes diagnósticos dos doentes referenciados a uma clínica por suspeita de alergia IgE-mediada a AL num período de 20 anos.

Foram realizados testes intradérmicos (TID) e prova de provocação subcutânea (PPS) de acordo com as *guidelines* internacionais. Os TID foram iniciados na diluição de 1/10 e, se positivos, realizados nas diluições de 1/100 e 1/1000. As PPS foram realizadas em todos os doentes com TID negativos ou com TID positivo exclusivamente na diluição de 1/10, com administração de doses crescentes de AL até à dose cumulativa de 38 mg. Desde 2004, foi feito o doseamento da triptase sérica basal em todos os doentes com história de reações graves.

Resultados: Do total de 402 doentes, 29 reportaram urticária, com ou sem angioedema, até 30 minutos após a injeção de AL. Destes, 14 obtiveram o diagnóstico de

urticária aguda espontânea, 13 tiveram reações de hipersensibilidade IgE ou não IgE-mediadas a outros fármacos. A alergia IgE-mediada ao AL em causa (articaína) foi confirmada em 2 casos, um dos quais apresentou reatividade cruzada com todas as cáinas do grupo amida. Foi diagnosticada mastocitose sistémica a um doente.

Realizaram-se 771 PPS aos 402 doentes, nenhuma das quais com reações objetiváveis. Em 30% dos casos foram relatados sintomas semelhantes à reação inicial. Realizou-se retrospectivamente o diagnóstico de reação aguda psicossomática em 224 doentes (56%) e de síncope neuro-cardiogénica em 119 casos (30%). As restantes reações sem sinais cutâneos foram interpretadas como reação adversa não alérgica ao AL ou à adrenalina.

Estes resultados demonstraram o elevado valor preditivo negativo dos TID.

Conclusão: As reações IgE-mediadas a AL são, de facto, raras. Os TID e as PPS são úteis e eficazes na sua identificação.

Comentários: Os AL constituem um dos grupos farmacológicos mais frequentemente utilizados. Os efeitos adversos são raros e maioritariamente associados a sobredosagem ou injeção intravascular acidental.

Salienta-se a elevada frequência diagnóstica de reação psicossomática, definida pelos autores como dispneia associada a palpitações e parestesia acral/perioral na ausência de manifestações cutâneas, e de síncope neurocardiogénica, definida por episódios de hipersudorese, náuseas, tonturas e/ou bradicardia. Estes sintomas estarão associados à dor ou ansiedade provocada por procedimentos invasivos. No entanto, não foi realizada a determinação da triptase sérica durante as reações, a qual seria um importante auxiliar diagnóstico, particularmente nos casos em que existiu reprodutibilidade de sintomas subjetivos na PPS.

Denota-se ainda que a PPS foi negativa para os AL com TID positivos apenas para a diluição de 1/10. Os autores concluem que esta concentração será irritativa, sugerindo que o estudo destes doentes deve ser iniciado com TID na concentração de 1/100, ao contrário do que atualmente se encontra preconizado nas *guidelines* do ENDA.

Ana Isabel Rodolfo

Interna de Imunoalergologia

Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto

INFLUENCE OF ANTIBIOTIC USE IN EARLY CHILDHOOD ON ASTHMA AND ALLERGIC DISEASES AT AGE 5

Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y.

Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:54-8.

Introdução: A asma (AB), rinite alérgica (RA) e dermatite atópica (DA) são consideradas doenças crónicas de elevada prevalência no mundo industrializado. Entre 2000 e 2010, o consumo global de antibióticos aumentou consideravelmente, incluindo no Japão, onde 60% das crianças com infeções do trato respiratório superior recorreram à antibioterapia.

Objetivo: Avaliar a relação entre a exposição a antibióticos, nos primeiros 2 anos de vida, e o surgimento de doenças alérgicas em crianças de 5 anos, no Japão.

Métodos: Estudo prospetivo, realizado entre 2003 e 2005, que seguiu 1701 grávidas em Tóquio. Nos 1550 nados-vivos, foi aplicado o Questionário Internacional para o Estudo da Asma e Alergias na Infância em três momentos distintos: durante a gravidez, aos 2 e aos 5 anos. Nos dois últimos, os pais foram ainda questionados acerca da eventual exposição a antibióticos. Foram identificados fatores de confundimento e aplicaram-se modelos de regressão logística aos dados recolhidos.

Resultados: 48,3% das crianças avaliadas utilizaram pelo menos um antibiótico nos dois primeiros anos de vida: a cefalosporina em 21,5% dos casos, seguido dos macrólidos em 19,2%. Na análise dos dados entre grupo que utilizou vs grupo que não utilizou antibiótico em crianças aos 5 anos, obteve-se uma diferença estatisticamente significativa para a AB (18,6 vs 14,4%; $p=0,009$), DA (24,5% vs 18,7%; $p=0,032$) e RA (13,5% vs 7,9%; $p=0,006$). Nos modelos de regressão logística, constatou-se igualmente que a exposição a antibióticos até aos dois anos estava associada ao aparecimento de AB (OR 1,72, 95% CI 1,10-2,70), DA (OR 1,40, 95% CI 1,01-1,94) e RA (OR 1,65, 95% CI 1,05-2,58) em crianças com 5 anos. As cefalosporinas apresentaram maior associação com a AB (OR 1,97, 95% CI 1,23-3,16) e com RA (OR 1,82, 95% CI 1,12-2,93), enquanto os macrólidos se associaram mais com DA (OR 1,58, 95% CI 1,07-2,33).

Conclusão: A utilização de antibióticos nos dois primeiros anos de vida constituiu um fator de risco para o aparecimento de asma, dermatite atópica e rinite alérgica nas crianças aos cinco anos de idade.

Comentário: Este trabalho assume-se como o primeiro a demonstrar a relação entre a exposição aos antibióticos nos dois primeiros anos de vida e o aparecimento das patologias alérgicas mais prevalentes em crianças japonesas aos 5 anos de idade. Foi ainda possível associar as cefalosporinas ao aparecimento de AB e RA e os macrólidos ao aparecimento de DA na população estudada. Apesar de ser do conhecimento comum que estes dois antibióticos não são os mais utilizados em Portugal, mas antes as penicilinas, não deixa de ser interessante constatar que segundo este estudo nem a penicilina nem os macrólidos estavam associados ao aparecimento de AB aos 5 anos. Outros estudos europeus foram realizados de forma a estudar a relação entre estas duas variáveis e a maioria encontrou uma associação estatisticamente significativa com todas as classes de antibióticos, incluindo as penicilinas. Novos estudos que incluam a realidade portuguesa deverão ser realizados, com o objetivo de racionalizar a utiliza-

ção de antibióticos e, conseqüentemente, contribuir para o entendimento da relação destes com a patologia alérgica.

Sofia Couto

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia
Centro de Imunoalergologia,
Hospital CUF Descobertas, Lisboa

OMALIZUMAB CAN INHIBIT RESPIRATORY REACTION DURING ASPIRIN DESENSITIZATION

Lang DM, Aronica MA, Maierson ES, Wang XF, Vasas DC, Hazen SL

Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:98-104

Resumo: A doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) afeta 7% dos adultos asmáticos, frequentemente apresentando rinosinusite e asma graves refratárias à terapêutica.

Alguns estudos demonstraram que a dessensibilização à aspirina poderia reduzir a terapêutica necessária ao controlo da doença, bem como o número de internamentos e cirurgias nasossinusais nestes doentes. No entanto, este procedimento é pouco realizado, dado o risco elevado de broncospasmo grave associado. Vários fármacos têm sido utilizados como pré-medicação no sentido de evitarem esta reação, mas com resposta obtida incompleta e heterogênea.

Considerando estar o omalizumab associado à depleção de IgE, FCeRI, IL 4 e linfócitos T/B na via aérea e a redução de eosinófilos nos tecidos, os autores colocaram a hipótese de a administração de omalizumab pré-dessensibilização à aspirina levar a uma redução significativa das reações respiratórias associadas.

Assim, realizaram um estudo aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, que incluiu adultos

com DREA e critérios para terapêutica com omalizumab. A administração de omalizumab ou placebo ocorreu durante 16 semanas, iniciando-se então a dessensibilização com aspirina até à dose de 650mg bid.

De 72 doentes avaliados, 16 cumpriam critérios para inclusão no estudo, tendo 11 completado com sucesso o protocolo de dessensibilização – 7 aleatorizados para omalizumab, 4 para placebo.

Todos os doentes sob placebo apresentaram sintomas respiratórios durante a dessensibilização com aspirina, 2 com broncospasmo. No grupo sob omalizumab, 2 referiram rinosinusite e 5 não tiveram qualquer sintomatologia (estes com níveis de LTE4 inferiores). Os autores concluem que em doentes atópicos com DREA a administração prévia de omalizumab esteve associada a um processo de dessensibilização à aspirina, com menor risco de reações adversas respiratórias.

Comentário: Trata-se do único estudo publicado com o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica do omalizumab no controlo das reações adversas respiratórias durante a dessensibilização à aspirina nos doentes com DREA. Os resultados são sugestivos do benefício desta utilização, provavelmente pelo efeito anti-inflamatório conduzir à diminuição da libertação de leucotrienos durante a exposição à aspirina.

Importa referir positivamente o desenho do estudo e ainda a dose elevada de aspirina atingida na dessensibilização. Não obstante, apresenta algumas limitações metodológicas: o pequeno número de doentes incluídos não permite extrapolação dos resultados para a população com DREA; manutenção de terapêutica com montelukaste (não suspensa por motivos éticos) poderá ter influenciado o *outcome* obtido.

Ainda a ter em conta na interpretação dos resultados: valores de IgE total basais superiores nos doentes aleatorizados para omalizumab (embora estudos afirmem que o valor de IgE basal não influencia a resposta ao omalizumab); os três indivíduos do sexo masculino incluídos foram aleatorizados para omalizumab e nenhum apresentou sintomas respiratórios, sendo des-

conhecida a influência do género na resposta obtida. Há ainda a destacar que os resultados deste estudo não se podem generalizar a outros esquemas de utilização do omalizumab.

Finalmente, apesar do papel promissor no controlo do risco associado à dessensibilização à aspirina, a heterogeneidade de resultados do omalizumab na asma, re-

fletindo uma diversidade de fenótipos inflamatórios e imunológicos nesta situação, poderá também existir nos doentes com DREA.

Filipa Semedo

Interna de Formação Específica de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar de Setúbal