

ASSOCIATION BETWEEN PARACETAMOL USE IN INFANCY AND CHILDHOOD, AND RISK OF ASTHMA, RHINOCONJUNCTIVITIS, AND ECZEMA IN CHILDREN AGED 6-7 YEARS: ANALYSIS FROM PHASE THREE OF THE ISAAC PROGRAMME.

Richard Beasley, Tadd Clayton, Julian Crane, Erika von Mutius, Christopher K W Lai, Stephen Montefort, Alistair Stewart

For the ISAAC Phase Three Study Group. Lancet 2008; 372: 1039-48.

Introdução – A exposição ao paracetamol durante a vida intrauterina, infância e vida adulta pode aumentar o risco de desenvolver asma. Este artigo procurou investigar a associação entre o uso de paracetamol e asma em crianças com 6-7 anos que participaram na fase 3 do ISAAC.

Métodos – Como parte da fase 3 do ISAAC, os pais das crianças participantes completaram um questionário relativo a sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema, bem como vários factores de risco, incluindo o uso de paracetamol por febre no primeiro ano de vida e a frequência de uso nos últimos 12 meses. Foi feita uma análise multivariada dos resultados, de forma a controlar variáveis potencialmente confundidoras.

Resultados – Foram incluídas 205 487 crianças com 6-7 anos, de 31 países, tendo-se verificado uma associação entre o uso de paracetamol por febre no primeiro ano de vida e um risco aumentado de sintomas de asma

(OR 1,46 [IC95% 1,36-1,56]). O seu uso nos últimos 12 meses estava também associado a risco aumentado de sintomas de asma, sendo este risco proporcional à frequência do uso, atingindo um OR de 3,23 [2,91-3,60] quando usado com elevada frequência. Verificou-se igualmente uma associação entre o uso de paracetamol e risco aumentado de sintomas de rinoconjuntivite e eczema.

Discussão – Este artigo demonstrou uma associação significativa entre o uso de paracetamol e sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças com 6-7 anos. Estudos prévios identificaram uma associação entre o uso deste fármaco e a prevalência de asma, propondo como mecanismo o desenvolvimento de inflamação das vias aéreas induzida por oxidantes, devido a concentrações reduzidas de glutathione nos pulmões e estimulação da resposta celular Th2. São salientados como pontos fortes deste estudo a dimensão da sua amostra e a inclusão de crianças de todos os continentes, com diferentes prevalências de asma, estilos de vida, características socioeconómicas e ambientais. Como limitações deste estudo destacam-se o seu carácter observacional e retrospectivo. É também citado um estudo (Lesko *et al*, Pediatrics 2002) no qual o uso de paracetamol na criança estava associado a um risco aumentado de recurso ao hospital por asma, quando comparado com o ibuprofeno. Segundo os autores, uma evidência indirecta adicional desta associação é a coincidência temporal do uso crescente do paracetamol desde o seu lançamento no mercado e o aumento da prevalência de doenças alérgicas. Por outro lado, a hipótese das crianças com asma poderem ter mais inter-

corrências infecciosas, utilizando mais frequentemente o paracetamol do que as restantes, não explica a associação também encontrada com o eczema, que é independente da asma. O risco aumentado de rinoconjuntivite e eczema sugere que o efeito do paracetamol não se restringe às vias aéreas, o que está de acordo com o mecanismo proposto.

Comentário – Nas últimas décadas, a prevalência de asma e outras doenças alérgicas tem vindo a aumentar significativamente, principalmente nos países mais desenvolvidos. Das várias explicações propostas, a mais divulgada é a “teoria da higiene”, que sugere que a diminuição da exposição a diversos microrganismos numa fase inicial da vida afecta o sistema imune, favorecendo uma resposta Th2 e aumentando a predisposição para desenvolvimento de atopia. Outras explicações têm também sido propostas mais recentemente, nomeadamente o uso de paracetamol em diversas fases da vida. A sua introdução no mercado ocorreu nos anos 50 do século passado, aproximadamente na mesma altura em que se verificou o aumento progressivo da prevalência da asma. Este estudo, englobando mais de 200 000 crianças, sustenta a hipótese de o uso de paracetamol na infância poder aumentar o risco futuro de asma e outras doenças alérgicas. Estes resultados levantam preocupações adicionais em países em que o paracetamol é um medicamento de venda livre, como em Portugal. De salientar que a OMS desaconselha o uso rotineiro do paracetamol na criança febril, destacando a falta de evidência de benefício clínico, e reservando o seu uso para temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (Bulletin of the World Health Organization 2003;81:367-372). Estudos adicionais, randomizados e controlados com placebo, são necessários para melhor esclarecer esta associação.

Rui Silva.

EPIDEMAAITO: FEATURES OF FOOD ALLERGY IN ITALIAN ADULTS ATTENDING ALLERGY CLINICS: A MULTI-CENTRE STUDY.

Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, *et al.*

Clin Exp Allergy 2009; 39: 547-55.

Introdução – A prevalência de alergia alimentar não está bem definida. Estudos clínicos estimam que afecte 2 a 4% dos adultos na Europa. EpidemAAITO é um estudo multicêntrico com os objectivos de definir a prevalência de alergia alimentar em adultos seguidos em consulta de alergologia, detectar a prevalência de alergia a diferentes tipos de alimentos; e averiguar a possível influência de factores ambientais nos diferentes tipos de alergia alimentar.

Métodos – Conduzido em 17 centros de alergologia em Itália, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2007. Todos os doentes observados pela primeira vez em consulta de alergologia, independentemente do motivo, foram avaliados quanto aos diagnósticos de atopia e de alergia alimentar e características da alergia alimentar, resultados dos testes cutâneos em picada e determinação de IgE específicas. As características da alergia alimentar nas diferentes áreas geográficas (norte, centro e sul) foram analisadas global e isoladamente. Os doentes foram agrupados em duas categorias: com sensibilização primária a alimentos ou com alergia alimentar por reactividade cruzada (síndrome de alergia pólenes-frutos, síndrome de alergia látex-frutos e síndrome artemísia-aipo-especiarias).

Resultados – Foram avaliados 25 601 doentes, 50% diagnosticados como sendo atópicos. A alergia alimentar IgE mediada foi diagnosticada em 1079 doentes (8,5% dos atópicos). Verificou-se sensibilização primária a alimentos em 45%, na sua grande maioria com história de sintomas sistémicos após a exposição ao alimento implicado (72% frutos e vegetais; 13% camarão; 4% peixe; 3% leite; 3% ovo; 2% cereais). No grupo de doentes com alergia alimentar por reactividade cruzada, 97% apresentavam síndrome de pólenes-frutos (tra-

duzida fundamentalmente por sintomas locais, ligeiros), 3% síndrome látex-frutos. Alergia alimentar foi significativamente mais frequente nos doentes observados nas regiões do centro e norte, relativamente ao sul, devido à síndrome pólenes-frutos, que se verificou paralelamente à sensibilização a bétula. Sensibilização primária a alimentos verificou-se em 96% dos doentes da região sul, 72% dos doentes da região centro e 36% dos doentes da região norte, sendo a sensibilização a LTP a mais frequente em todas as regiões.

Discussão – Assumindo uma prevalência de 20% de doenças alérgicas na população italiana em geral, cerca de 2% da população adulta (correspondendo a 10% dos doentes atópicos) apresenta alergia alimentar. A maioria dos doentes apresenta síndrome de pólenes-frutos, sugerindo a relevância da prevalência crescente de sensibilização a aeroalergénios como causa de um incremento global da alergia alimentar. A sensibilização a LTP causa 60% dos casos de alergia primária a frutos e vegetais, confirmando a importância deste alergénio nos países mediterrânicos.

Comentários – Os estudos de prevalência de alergia alimentar, sobretudo em adultos, são escassos. Este estudo de alergia alimentar mediada por IgE inclui uma amostra razoável de adultos seguidos em centros de imunoalergologia, apresenta um desenho interessante, ao agrupar os doentes com reacções por sensibilização primária a alimentos e doentes com reactividade cruzada. O diagnóstico não foi confirmado por provas de provocação oral em dupla ocultação, considerado o *gold standard* para o diagnóstico de alergia alimentar, o que pode constituir um viés nos resultados apresentados. No entanto, os valores reportados são semelhantes a outros estudos efectuados na população mediterrânea, confirmados por prova de provocação, o que poderá estar relacionado com o facto de a selecção dos casos ter sido efectuada pela observação em consulta da especialidade, aparentemente com bastante maior acuidade relativamente à realização de inquéritos aplicados à população, em que a prevalência de alergia autorreportada é muito superior à realidade.

Sara Pereira da Silva

SYSTEMIC TOLERABILITY OF SPECIFIC SUBCUTANEOUS IMMUNOTHERAPY WITH INDEX-OF-REACTIVITY-STANDARDIZED ALLERGEN EXTRACTS ADMINISTERED USING CLUSTER REGIMENS: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL, MULTICENTER STUDY

Serrano P, Justicia JL, Sanchez C, Cimarra M, Fernandez-Tavora L, Orovitg A, et al.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:247-52.

Introdução – A imunoterapia específica, apesar de eficaz, não é isenta de riscos. Dependendo do esquema de dosagem utilizado na fase de indução, a dose de manutenção pode ser atingida num período que varia de horas a meses, sendo então classificada como *ultrarush*, *rush*, *cluster* ou convencional. Esta última é a mais frequentemente utilizada, pela eficácia e segurança. No entanto a fase de indução, por ser lenta, frequentemente origina abandono da terapêutica, com resultante má adesão. Têm sido realizados vários estudos para identificar a pauta ideal que permita atingir a dose de manutenção num período de tempo mais curto possível com o menor número de efeitos adversos.

Objectivo – Comparar a tolerância a diferentes esquemas *cluster* de administração de imunoterapia específica subcutânea com extractos estandardizados e identificar factores de risco para reacções sistémicas.

Métodos – Trata-se de um estudo multicêntrico observacional retrospectivo. Foram analisados registos clínicos de doentes de três unidades hospitalares de alergologia (Huelva, Córdoba e Madrid) sob terapêutica entre 1996 e 2006 com imunoterapia subcutânea com extractos *depot* Alustal ou Phostal da Stallergenes de Dpt, Df, gramíneas e oliveira, graduados em três concentrações 0,1 IR/ml (frasco 1), 1 IR/ml (frasco 2) e 10 IR/ml (frasco 3). As reacções sistémicas registadas foram classificadas de acordo com *guidelines* da EAACI e a intensidade de cada reacção determinada utilizando os critérios da OMS.

Resultados – Obtiveram-se dados de 1147 doentes (578 masculinos e 569 femininos), com idade média de 23,1 anos (5-59 anos). 703 doentes (61,3 %) rinoconjuntivite alérgica e asma brônquica, 427 (37,2%) tinham rinoconjuntivite e 17 (1,5%) asma. No total foram administradas 6982 doses de imunoterapia com Alustal (71,7% de doentes) e Phostal (28,3%). Os extractos utilizados foram *Dermatophagoides* em 218 doentes (19%), gramíneas em 231 (20,1%), oliveira em 53 (4,6%), gramíneas e oliveira em 640 (55,8%) e outros pólenes em 5 doentes. Aplicaram-se nove esquemas de dosagem diferentes e apenas 12 doentes começaram no frasco 1 (0,1 IR/ml). A maioria (602) iniciou com o frasco 2 (1 IR/ml) e 219 começaram com o frasco 3 (10 IR/ml). Apenas 6 doentes descontinuaram o tratamento, dos quais 3 por reacções sistémicas. Em 39 doentes (3,4%) ocorreram 42 reacções sistémicas (0,6% das doses); e só 10 (23,8%) foram imediatas (< 30 minutos). Quando se comparou o adjuvante fosfato de cálcio (Phostal) com o hidróxido de alumínio (Alustal), a única diferença foi o tempo médio entre injeção e reacção, que se revelou significativamente menor para o primeiro (79,1 vs 147,5 minutos). Não se detectou associação entre número e intensidade de reacção sistémica e o extracto alérgico usado. Encontraram-se 7 (16,7%) reacções sistémicas de grau 0 (16,7%), 26 de grau 1 (61,9%), 8 de grau 2 (19%) e 1 de grau 3 (2,4%). Não ocorreu nenhum choque anafilático e só 8 doentes receberam terapêutica farmacológica. Os efeitos adversos sistémicos mais frequentes foram: rinite ou rinoconjuntivite (17 doentes), urticária (9), asma (8) ou tosse (6). O esquema das doses que apresentou maior risco de reacção foi aquele que começou com dose inicial > 0,3 IR. O maior número de reacções sistémicas (n=15) ocorreu com dose 3 IR.

Conclusões – A imunoterapia subcutânea com pauta *cluster* demonstrou ser uma boa alternativa à pauta clássica, segura e com baixa incidência de efeitos adversos. Não se registaram reacções sistémicas de grau 4. Doses iniciais mais elevadas têm maior probabilidade de reacção sistémica. A incidência de reacções sistémicas é igual em doentes asmáticos e não asmáticos. Constatou-se elevada adesão à imunoterapia *cluster*: apenas 6 (0,5%) dos 1147 doentes abandonaram o tratamento e, destes, apenas 3 por reacção sistémica.

Comentários – Este estudo confirma que a imunoterapia subcutânea, apesar de ser uma terapêutica que comporta algum risco de reacção sistémica, desde que correctamente administrada, em centros especializados e sob supervisão directa de médico, é segura. A pauta *cluster* caracteriza-se pela realização de duas ou mais administrações semanais, podendo constituir uma opção de se chegar à dose de manutenção mais rapidamente e com menos reacções sistémicas do que a pauta rápida. Por outro lado, não parece apresentar risco de reacção sistémica superior ao da pauta convencional, tornando-se mais cómodo para o doente e aumentando a adesão a uma terapêutica que implica uma duração de 3-5 anos. Trata-se de um estudo retrospectivo observacional, mas com um bom número de indivíduos, o que confere consistência aos resultados encontrados; porém, estas conclusões limitam-se aos extractos alérgicos avaliados; *Dermatophagoides*, pólenes de gramíneas e oliveira. Outro aspecto relaciona-se com o facto de se avaliar a segurança de vacinas exclusivamente da *Stallergenes* (Alustal e Phostal). Seria interessante ter sido feita uma comparação com outros laboratórios, uma vez que extractos dos mesmos alérgenos poderiam apresentar resultados diferentes.

Edna Rosa