

IS THERE CROSS-REACTIVITY BETWEEN PENICILINS AND CEPHALOSPORINS?

Apter AJ, Kinnman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, Henessy S, Strom BL.

The American Journal of Medicine 2006; 119, 354.e11-354.e20.

Introdução – Atendendo aos resultados contraditórios que existem na literatura sobre a reactividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas e ao facto de não haver nenhum estudo epidemiológico controlado sobre essa reactividade cruzada em termos clínicos, os autores procuraram neste estudo determinar o risco de uma reacção alérgica às cefalosporinas em doentes com prévia reacção à penicilina.

Métodos – Tratou-se de um estudo retrospectivo de uma coorte obtida a partir dos registos da *United Kingdom General Practice Research Database* entre 1987 e Setembro de 2001. Foram seleccionados todos os doentes a quem foi prescrita uma penicilina e posteriormente uma cefalosporina com um intervalo mínimo de 60 dias e identificadas reacções sugestivas de alergia nos 30 dias após cada prescrição, excluindo as reacções verificadas no dia da prescrição, por lhes ser impossível distinguir, nestas, as ocorridas antes ou depois da toma do antibiótico. Compararam o risco de reacção à cefalosporina entre os doentes com e sem reacção prévia à penicilina e compararam também com um grupo de doentes a quem, após uma prescrição de penicilina, foi prescrita uma sulfonamida. Os resultados apresentados referem-se à análise dos dados nas condições referidas e

utilizam uma definição de reacção alérgica razoavelmente restrita a quadros muito sugestivos. No entanto, para testarem eventuais distorções causadas por estas condições, fizeram também análises considerando um espectro mais largo de manifestações, como reacção alérgica, considerando também as reacções ocorridas no dia da prescrição e um intervalo de 10 dias, em vez de 30, após a prescrição de cada antibiótico. Por regressão logística, foi avaliada a distorção eventualmente induzida pela idade e o sexo e ainda factores como a doença que estava a ser tratada (manifestações eventualmente semelhantes às de reacção alérgica), ocorrência anterior de episódios semelhantes aos da reacção alérgica, uso de fármacos “indicadores de alergia”, como anti-histamínicos ou corticosteroides, nos 30 dias que precederam a prescrição da cefalosporina e, finalmente, a natureza “não independente” dos múltiplos doentes seguidos pelo mesmo médico assistente.

Resultados – Um total de 3 375 162 doentes tinham recebido uma prescrição de penicilina e 506 679 (15%) receberam posteriormente uma cefalosporina. O risco relativo de reacção alérgica à cefalosporina dos doentes com reacção prévia à penicilina, comparados com os doentes em que esta não se tinha verificado, foi de 10,1 (intervalo de confiança 7,4-13,8). O risco absoluto de anafilaxia à cefalosporina foi de 0,001%. O risco de alergia a uma sulfonamida, em vez de uma cefalosporina em doentes com reacção prévia à penicilina, foi de 7,2 (intervalo de confiança 3,8-13,5). Os resultados obtidos, alterando as condições do estudo já referidas, não foram significativamente diferentes. Utilizando a definição mais restrita de reacção alérgica, nenhum dos factores de possível distor-

ção se mostrou significativo. Das cefalosporinas prescritas, 64% eram de “primeira geração”.

Discussão e conclusões – Reconhecendo as limitações deste estudo, nomeadamente a possível não exactidão no diagnóstico de “reação alérgica” e a possibilidade de nem todas as reacções terem sido registadas, os autores sublinham as várias análises que fizeram no sentido de evitarem distorções no estudo, e concluem que o risco alérgico de uma cefalosporina em doentes com prévia reacção à penicilina está marcadamente elevado mas é semelhante ao risco da administração de uma sulfonamida, que não tem semelhanças estruturais com a penicilina. Assim sendo, a reactividade cruzada não explicará totalmente esse aumento do risco. Os autores concluem ainda que o risco de anafilaxia ou de outras reacções graves é baixo e que as cefalosporinas poderão ser consideradas como alternativa para os doentes com alergia à penicilina.

Comentário – Na minha opinião, este é um estudo digno de registo, pelo elevado número de doentes envolvidos e pelo cuidado com que é feito o tratamento dos dados. Os resultados, que apontam para uma limitada relevância clínica das reacções cruzadas entre penicilinas e cefalosporinas, vêm ao encontro do que já se sabe sobre o facto de o anel beta-lactâmico ser apenas um dos factores na determinação da sensibilização e da resposta alérgica às penicilinas e cefalosporinas. Respostas alérgicas selectivas a beta-lactâmicos têm sido identificadas e estarão relacionadas com o papel das cadeias laterais, diferentes nos vários grupos de beta-lactâmicos, dada a contribuição destas para a estrutura dos epítopos, e ainda pela influência que exercem na reactividade química dos metabolitos formados, o que é determinante na velocidade e eficiência dos processos de haptização de proteínas. Penso, no entanto, que o título do artigo é um pouco excessivo, dado sugerir, de alguma forma, a não existência de reactividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas, o que o trabalho não prova, havendo, ao invés, muitos resultados publicados que apoiam existência dessa reactividade. É, aliás, do meu ponto de vista, um ponto fraco do artigo o facto de não serem analisadas separadamente, em termos de risco, as reacções imediatas e não imediatas, dado

que é essencialmente nas primeiras que a reactividade cruzada tem sido estudada. Parece-me, no entanto, razoável a conclusão de que um significativo número de reacções às cefalosporinas em doentes alérgicos à penicilina serão devidas a sensibilização múltipla e não a reacções cruzadas e, ainda, a conclusão, daí decorrente, de que as cefalosporinas poderão ser encaradas como alternativa nos alérgicos à penicilina. É de realçar a importância de uma avaliação alergológica criteriosa destes doentes, que, para além do diagnóstico da situação de alergia, deve sempre incluir o estudo de alternativas seguras, com a mínima limitação possível de fármacos. No caso dos antibióticos, esta atitude contribuirá seguramente para terapêuticas antibióticas com maior eficácia e menor toxicidade para os doentes.

Elza Tomaz

DIAGNOSTIC ACCURACY OF THE ATOPY PATCH TEST IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY-RELATED GASTROINTESTINAL SYMPTOMS

Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Mangusto F, Troncone GR.

Allergy 2007; 62:738-43.

Introdução – É pouco conhecida a eficácia diagnóstica dos testes epicutâneos no estudo de patologia alérgica do foro digestivo em crianças. Recentemente, foram comercializados testes epicutâneos com extractos alimentares purificados, cujo valor diagnóstico é ainda indefinido.

Metodologia – Foi avaliada a eficácia diagnóstica da determinação de IgE específica, realização de testes cutâneos em picada e de testes epicutâneos com alimentos frescos ou com extractos alimentares comerciais, relativamente à prova de provocação alimentar, no estudo de patologia alérgica digestiva em crianças.

Resultados – Foram realizadas 89 provas de provocação em 60 doentes (38 rapazes, idades entre 3 e 48 meses, média 23 meses): 31 provas positivas com leite de vaca, 19 com ovo e 2 com trigo. Doseamento de IgE específica e testes cutâneos em picada foram positivos, respectivamente, em 7/31 e 14/31 nos doentes com alergia ao leite, em 7/19 e 7/19 nos doentes com alergia ao ovo. Os resultados dos testes epicutâneos com alimentos frescos versus extractos alimentares comerciais foram: (1) para o leite: sensibilidade 64,5% vs 6,4%, especificidade 95,8% vs 95,6%, valor preditivo positivo (VPP) 95,2% vs 66,6%, valor preditivo negativo (VPN) 67,6% vs 43,1%; (2) para o ovo: sensibilidade 84,2% vs 5,2%, especificidade 100% vs 100%, VPP 100% vs 100% and VPN 75,0% vs 33,3%.

Conclusões – Os testes epicutâneos constituem um método diagnóstico útil no estudo da patologia alérgica digestiva. A eficácia diagnóstica dos testes com alimentos frescos é superior à dos realizados com extractos alimentares comerciais.

Comentário – No estudo apresentado, a utilização de testes epicutâneos revelou-se importante no diagnóstico de alergia alimentar com sintomatologia gastrointestinal. A realização de testes cutâneos em picada (com elevada sensibilidade e baixa especificidade), em combinação com testes epicutâneos (com menor sensibilidade, mas elevada especificidade), aumentaria a sensibilidade e o VPN, podendo indicar o diagnóstico antes da realização da prova de provocação.

A diferença na eficácia diagnóstica entre os testes epicutâneos com alimentos frescos ou com extractos alimentares comerciais poderá ter origem em diversos factores, como o procedimento para purificação de proteínas, a concentração antigénica ou a capacidade de penetração na pele.

Os testes epicutâneos com alimentos são um método diagnóstico seguro e de simples execução. No entanto, a sua eficácia não é consensual nos diversos trabalhos publicados. Importa pois continuar a estudar a capacidade diagnóstica deste teste e aperfeiçoar metodologias, no sentido aumentar o seu valor preditivo na alergia alimentar.

Rute Reis

EFFICACY OF PREDNISOLONE IN CHILDREN HOSPITALIZED FOR RECURRENT WHEEZING

Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Vuorinen T, Hartiala J, Hiekkanen H, Malmberg P, Makela M, Ruuskanen O.

Pediatr Allergy Immunol 2007;18:326-34.

Introdução – Uma infecção viral é detectada em cerca de 88% das crianças com sibilância. Os corticosteróides usam-se habitualmente na terapêutica da sibilância. Ainda não está bem estudado se a eficácia dos corticosteróides sistémicos, na criança sibilante, depende da etiologia viral. A maioria das exacerbações de asma em idade pediátrica relaciona-se com picornavírus respiratório (i.e. rinovírus ou enterovírus). A eficácia da prednisolona em episódios de sibilância, induzidos por rinovírus, deve ser estudada. Mostrou-se que a sibilância precoce associada a rinovírus é um factor preditivo importante de sibilância após os três anos de idade, e até foi relacionada com asma em idade escolar.

Métodos – Foram seleccionadas 59 crianças com idade entre os 3 meses e os 7 anos, com pelo menos três episódios de sibilância e nas quais o episódio que motivou o internamento se associou a infecção viral respiratória. À entrada foram colhidas secreções naso faríngeas e foi efectuada pesquisa de vírus: rinovírus, enterovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, *influenza A e B*, *parainfluenza 1-4*, coronavírus e metapneumovírus humano. As crianças foram divididas de forma randomizada em dois grupos: 23 receberam prednisolona oral (primeira dose 2 mg/kg, depois 2 mg/kg/dia em três doses diárias, durante 3 dias) e 36 receberam placebo. Todas as crianças fizeram terapêutica com salbutamol nebulizado (0,15 mg/kg, de 2 em 2 horas nas primeiras 12 horas e depois de 4 em 4 horas).

As variáveis analisadas foram: duração do internamento, saturação de oxigénio e óxido nítrico exalado durante a hospitalização, duração dos sintomas, eosinofilia sanguínea e oscilometria de impulso 2 semanas após a alta.

Resultados – Das 58 crianças que completaram a hospitalização, foi isolado enterovírus em 21 (36%) casos, rinovírus em 20 (34%), rino ou enterovírus não tipáveis em 9 (16%) casos, vírus sincicial respiratório em 10 (17%), adenovírus em 7 (12%) casos, vírus *parainfluenza* 1-4 em 3 (5%), vírus *influenza* A ou B em 3 (5%) casos, coronavírus em 1 (2%) caso e metapneumovírus em 1 (2%) caso. Em 17 (29%) casos identificou-se uma infecção viral mista.

A prednisolona não diminuiu de forma significativa o tempo de internamento em todos os doentes (prednisolona vs placebo, médias, 18 vs 24 horas, $p=0,11$). No entanto, a prednisolona diminuiu o tempo do internamento em crianças com infecção por picornavírus (respectivamente, 12 vs 24 horas, $p=0,0022$) e, mais especificamente, nas crianças com infecção por enterovírus (6 vs 35 horas, $p=0,0007$). A prednisolona diminuiu a duração da tosse e da dispneia nas crianças infectadas com rinovírus ($p=0,033$ para ambos). O nível de eosinófilos diminuiu em todas as crianças durante o internamento (respectivamente, 0,00 vs $0,50 \times 10^9/l$, $p<0,0001$); este efeito desapareceu duas semanas após a alta. Não se encontraram diferenças na saturação do oxigénio e no óxido nítrico exalado durante a estadia hospitalar entre os dois grupos. Também não se encontraram diferenças nas medições de oscilometria de pulso, duas semanas após a alta, nos dois grupos. O tratamento com prednisolona foi bem tolerado e não ocorreram efeitos adversos clinicamente significativos.

Discussão – Os autores não conseguiram demonstrar, com este estudo, um benefício da utilização de doses *standard* de prednisolona em crianças hospitalizadas por sibilância recorrente, na maioria das variáveis clínicas analisadas. No entanto, demonstraram eficácia do tratamento, na diminuição do tempo de internamento, nas sibilâncias associadas a picornavírus respiratório. Também verificaram que a prednisolona reduziu a duração da tosse e da dispneia nas crianças infectadas por rinovírus. O achado de que a prednisolona diminui a duração da hospitalização em crianças infectadas por picornavírus é surpreendente, já que outros estudos tiveram dificuldade em o demonstrar.

Comentários – A utilização de corticosteróide sistémico nas bronquiolites virais e sibilâncias recorrentes permanece controversa.

Nos estudos efectuados parece evidente que a terapêutica com doses *standard* de corticosteróide não é eficaz na sibilância induzida por vírus sincicial respiratório. Apenas as crianças ventiladas com bronquiolite por vírus sincicial respiratório podem beneficiar desta terapêutica.

Estudos de eficácia, focados na história natural da infecção por picornavírus respiratório, são difíceis de desenhar e conduzir devido à demora do isolamento do vírus. É necessária a inclusão de um grande número de doentes para obter uma amostra significativa e se conseguir uma análise fidedigna dos resultados, o que pensamos que não foi conseguido neste caso (41 crianças com picornavírus isolado).

Embora não existam outros estudos comparativos sobre a eficácia dos corticosteróides sistémicos na sibilância induzida por vários tipos de vírus, a eficácia da prednisolona na sibilância induzida por picornavírus está de acordo com o esperado, dado que existe associação entre picornavírus e agudização de asma na criança e demonstração de eficácia dos corticosteróides sistémicos nesta situação, segundo alguns estudos.

Fátima Ferreira

VARIABLE P-CREB EXPRESSION DEPICTS DIFFERENT ASTHMA PHENOTYPES

Chippara G, Chanez P, Bruno A, Pace E, Pompeo F, Bousquet J, Bonsignore G, Gjomarkaj M.

Allergy 2007; 62: 787-94.

Introdução – A asma é uma doença inflamatória caracterizada pelo aumento da expressão de múltiplos genes pró-inflamatórios. A acetilação das histonas pelas acetil-

transferases (HAT) tem um papel importante na regulação do estado da cromatina e possibilidade de transcrição de múltiplos genes. Um dos factores de transcrição pró-inflamatórios, o factor nuclear kB (NF-kB), ligando-se a sequências específicas de reconhecimento do ADN, interacciona com moléculas de grande dimensão, como a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB) e ao seu co-activador específico, a proteína de ligação ao CREB (CBP).

Os glucocorticóides inalados (Gl.i.) apresentam um largo espectro de acção anti-inflamatória, com um bom perfil de segurança. Estes efeitos dependem da supressão ou da activação de diferentes genes. A maioria dos doentes responde de forma favorável, enquanto um pequeno grupo não consegue obter o controlo da doença mesmo com altos níveis de Gl.i. ou glucocorticóides orais (Gl.o.) e β_2 agonistas de longa acção (LABA).

O objectivo do trabalho foi avaliar a persistência de factores pró-inflamatórios, como a forma fosforilada da CREB (p-CREB) no epitélio brônquico, submucosa e leucócitos do sangue periférico.

Material e métodos – Foram seleccionados 31 asmáticos de acordo com o critério da ATS e a gravidade segundo GINA *guidelines*, 11 ligeira intermitente, não tratada (UA), 9 com asma grave e altas doses de Gl.i. (~3000mg de dipropionato de beclometasona), (ICS) e 11 doentes com asma persistente grave corticodependente (SDA).

Foram avaliadas as células CBP+, p-CREB+ e CD45RB+ nas biópsias brônquicas e obtiveram-se 4 a 6 biópsias brônquicas para avaliação histoquímica.

Analisou-se por *Western blot* a expressão de p-CREB nas células mononucleadas do sangue periférico (PBMCs). Foi feita a contagem de p-CREB+ nas PBMCs. Foi analisada por *Western blot* a modulação pela fluticasona da expressão nas PBMCs estimuladas por IFN γ e/ou TNF α .

Na comparação estatística entre grupos foram utilizados o teste Kruskal-Wallis e o teste Bonferroni Dunn's como *post hoc*.

Resultados – A p-CREB+ estava significativamente aumentada nas células do epitélio basal e na submucosa

brônquica, bem como nas PBMCs nos UA e SDA, enquanto nos ICS os valores são idênticos ou inferiores aos da população-controlo. Verificou-se uma correlação entre o p-CREB e a presença de células CD45+ na submucosa brônquica.

A relação p-CREB/CREB aumenta após incubação de PBMC na presença de IFN γ e TNF α , sendo parcialmente inibida pela adição de FP 10^{-7} M.

Discussão – A inflamação brônquica desempenha um papel determinante na asma, caracterizando-se pelo recrutamento e activação de células inflamatórias para as vias aéreas. O aumento da expressão de p-CREB, mas não de CBP, no epitélio e na submucosa, bem como nas PBMC nos mesmos doentes (UA e SDA) favorece o conceito da activação sistémica na asma brônquica. A fosforilação de factores de transcrição pró-inflamatórios como o CREB determina a sua activação e ligação específica a sequências de reconhecimento do ADN, como o CBP. Os presentes dados revelam apenas aumento do p-CREB, sendo este um bom marcador da persistência da inflamação. Outros mecanismos estão provavelmente envolvidos na manutenção da inflamação nas vias aéreas dos SDA; nestes, verifica-se a persistência de activação dos linfócitos T (L.T) no sangue periférico, o que está de acordo com o aumento da expressão de p-CREB no PBMC agora verificado. Conclui-se que a expressão de p-CREB é um marcador global da inflamação na asma brônquica.

Comentários – Mais importante do que a descrição de mais um marcador da inflamação e da evidência da compartimentação *versus* envolvimento sistémico (quanto a mim ambas presentes), este trabalho contribui para a noção da importância e da forma de activação da transcrição de agentes pró-inflamatórios através da fosforilação da CREB; ao ajudar a compreender mecanismos, contribuirá para o desenho de novas atitudes terapêuticas mais bem dirigidas e, eventualmente, com menos efeitos indesejáveis para uma percentagem desconhecida de doentes.

António Vinhas de Sousa