

PRENATAL EXPOSURE TO ACETAMINOPHEN AND RESPIRATORY SYMPTOMS IN THE FIRST YEAR OF LIFE.

Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al.

Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101:271-8

Introdução – Entre as décadas de 70 e 90, a prevalência de asma aumentou significativamente nos países desenvolvidos. O aumento do diagnóstico de atopia e de hiperactividade brônquica, bem como a “teoria da higiene”, com um desvio Th2 da resposta imune, são as principais hipóteses explicativas. Outros factores têm vindo a ser apontados, como a utilização de antibióticos e de paracetamol em detrimento da aspirina.

Objectivo – Avaliar a relação entre a exposição ao paracetamol *in utero* e a incidência de sibilância no primeiro ano de vida.

Métodos – De 483 mulheres grávidas (GR) seleccionadas para o *Peer Education in Pregnancy Study* (estudo de intervenção comunitária envolvendo GR cujos filhos apresentam risco aumentado de asma, definido como a presença de familiar de primeiro grau com asma, rinite e/ou eczema), 345 mulheres (idade média: 26 anos) foram acompanhadas até ao ano de vida da criança (CR). Foram aplicados questionários de forma a avaliar: 1) a utilização de paracetamol na gravidez e no puerpério; 2) a ocorrência de sintomas respiratórios durante o primeiro ano de vida da CR; 3) os hábitos tabágicos e a exposição tabágica maternas; 4) o período de aleitamento materno e a introdu-

ção de leite adaptado; 5) o peso à nascença; 6) a antibioterapia durante a gestação e primeiro mês de vida da CR; 7) a ocorrência de sintomas sugestivos de quadro infeccioso na GR.

Resultados – Setenta por cento das GR tomaram paracetamol pelo menos uma vez durante a gravidez, 60% depois do primeiro trimestre. Noventa e um por cento reportaram sintomas sugestivos de infecção (86,5% na segunda metade da gravidez), verificando-se um maior consumo de paracetamol neste grupo. 15% das GR eram fumadoras e quinze por cento reportaram exposição tabágica. O aleitamento materno foi efectuado por 89% das mulheres, 69% durante pelo menos o primeiro mês de vida. Em 85% das CR verificou-se a introdução precoce (≤ 1 mês de vida) de fórmulas adaptadas. No primeiro ano de vida da CR, 33% reportaram sibilância, 21,5% sibilância afectando o sono e 4,6% asma. A incidência de sintomas respiratórios foi superior nos filhos de GR fumadoras e de GR com exposição tabágica, bem como nas CR do sexo masculino, com baixo peso ao nascer, com aleitamento materno inferior a um mês de duração e com introdução precoce de leite adaptado. A utilização de antibiótico no segundo e terceiro trimestres acarretou maior risco de sintomas respiratórios na CR. Neste mesmo período, o consumo de paracetamol esteve associado ao aumento significativo de risco de sibilância (OR 1,8) e sibilância que afecta o sono (OR 2,1), após correcção para os factores referidos.

Discussão – A utilização de paracetamol em CR e adultos tem vindo a ser apontada como factor de risco para asma. Estudos prospectivos recentes demonstraram uma maior incidência de asma em relação com o consumo

deste fármaco, em particular nos utilizadores frequentes. Uma das hipóteses explicativas é o consumo de glutatião (importante antioxidante) por um dos metabólitos do paracetamol (NAPQI). O aumento de radicais livres de oxigénio daí resultante leva à oxidação dos fosfolípidos e à libertação de mediadores lipídicos inflamatórios. Por outro lado, a redução de glutatião parece estar associada à lesão dos macrófagos alveolares e à modulação da resposta T com desvio Th2. Este estudo não é o primeiro a estabelecer uma correlação entre a exposição ao paracetamol *in utero* e a incidência de sibilância no primeiro ano de vida, mas tem a particularidade de considerar o consumo de paracetamol como factor de risco independente. Os autores apontam, como limitação do estudo, a escassez de informação sobre os quadros infecciosos durante a gravidez e o primeiro ano da CR, bem como a sibilância reportada não ser *per se* um bom preditor de desenvolvimento de asma.

Comentário – A posologia e a frequência de utilização não foram analisadas pelos autores, mas poderiam reforçar a relação de causalidade entre uso de paracetamol durante a gravidez e a ocorrência de sibilância no primeiro ano de vida. A aplicação de questionários, apesar da boa correlação clínica, carece de um parâmetro objectivo de hiperreactividade brônquica. Por outro lado, a ocorrência de sibilância não é sinónimo de desenvolvimento de asma, sendo necessário aguardar pelos resultados do seguimento destas CR. A caracterização dos quadros infecciosos na CR poderia contribuir para diferenciar aquelas com sibilância associada a infecção das com maior risco de evolução para asma.

Uma vez mais a inocuidade do paracetamol é posta em causa. É crucial a confirmação destes resultados em estudos randomizados e controlados, pelo impacto que causariam na saúde pública. Até lá, será prematuro ou pertinente o alergologista implementar uma estratégia preventiva em GR com história de atopia, alertando para o risco do consumo de paracetamol?

Sofia Campina Costa

SKIN TESTING AND DRUG PROVOCATION IN THE DIAGNOSIS OF NONIMMEDIATE REACTIONS TO AMINOPENICILLINS IN CHILDREN.

Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al.

Allergy 2009; 64: 229-233

Introdução – As reacções de hipersensibilidade não imediatas (RHSNI) aos antibióticos β -lactâmicos manifestam-se através de várias entidades nosológicas, como o exantema maculopapular, urticária, necrose epidérmica tóxica / síndrome de Steven-Johnson ou pustulose exantemática aguda. Na maioria dos casos, o antibiótico (AB) implicado é a amoxicilina e na fisiopatologia estão envolvidas células T.

Objectivo – Neste trabalho os autores pretenderam estudar um grupo de crianças referenciadas por reacção de hipersensibilidade não imediata às aminopenicilinas.

Material e métodos – Foram incluídas crianças referenciadas para investigação de possível RHSNI às aminopenicilinas, que desenvolveram exantema maculopapular ou urticariforme após 24 a 48 horas de terem contactado com o AB. A avaliação incluiu determinação da IgE específica para penicilina benzatínica e amoxicilina (CAP – Phadia), testes cutâneos por picada e intradérmicos e testes epicutâneos. As crianças em que a avaliação anterior fosse negativa realizavam prova de provocação oral (PPO). Os testes cutâneos foram feitos de acordo com a metodologia recomendada, por picada e, ulteriormente, intradérmicos. Utilizaram os determinantes *major* (PPL) e *minor* (MDM) da penicilina (Diater, Madrid, Spain), penicilina benzatínica (10 000 UI/ml) e amoxicilina (20 mg/ml). As leituras foram feitas após 15-20 minutos, 24h, 48h e 72h. Consideraram como resultado positivo uma pápula com diâmetro superior a 5 mm. Os testes epicutâneos foram feitos com amoxicilina a 5% em vaselina. O período de oclusão durou 48 horas e as leituras foram feitas às 24h, 48h e 96h. A PPO foi feita com amoxicilina. Na primeira

toma administrou-se $\frac{1}{4}$ da dose para o peso e uma hora depois os restantes $\frac{3}{4}$. A criança ficou em observação durante 6 horas e manteve a administração do antibiótico durante 5 dias após a alta.

Resultados – Foram avaliadas 39 crianças, divididas em dois grupos: com diagnóstico final de RHSNI (grupo A) e com exclusão desse diagnóstico após PPO (grupo B). As crianças do grupo A (n=20) reportaram 37 episódios, 18 com amoxicilina e os restantes 19 com a associação amoxicilina e ácido clavulânico. A média de idades foi de 4,9 anos (1,5 a 13 anos), o intervalo de tempo entre o contacto e a reacção foi em média de 5,8 dias. Entre o episódio de hipersensibilidade e a investigação decorreram, em média, 13,8 meses (1 a 28 meses). Apenas uma criança teve testes cutâneos (intradérmicos e epicutâneos) positivos. Nas restantes 19, foi necessário fazer PPO com amoxicilina para confirmar o diagnóstico. Todas as provas foram positivas, mesmo quando o fármaco implicado tinha sido a associação com ácido clavulânico. O intervalo entre o início da prova e a reacção foi de 5,7 dias (1-8 dias). No grupo B (n=19) registaram-se 30 episódios, 16 com amoxicilina e 14 com a associação amoxicilina e ácido clavulânico. Os testes cutâneos e a PPO com amoxicilina foram negativos em todas as crianças. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que respeita à média de idades, ao tempo que decorreu entre a administração do antibiótico e a reacção ou entre o último episódio e a investigação alergológica.

Discussão – Na literatura, alguns autores referem que os testes cutâneos são positivos em 68% de adultos com RHSNI às aminopenicilinas. Outros trabalhos referem valores mais baixos em crianças, cerca de 4,9% dos casos. Nesta publicação, os resultados são semelhantes, pois os testes cutâneos foram positivos apenas numa criança. Nas restantes 19 com alergia ao antibiótico, foi necessária prova de provocação para confirmar o diagnóstico. Concluem que os testes cutâneos têm uma utilidade limitada na investigação dos exantemas maculopapulares e urticariformes nas crianças, após contacto aminopenicilinas. É necessária prova de provocação para confirmar o diagnóstico, sendo este procedimento seguro.

Comentário – Este trabalho questiona a utilidade dos testes cutâneos para o diagnóstico da RHSNI às aminopenicilinas, em crianças. Muitas vezes é um procedimento que causa desconforto à criança e à família. Neste grupo de doentes, os testes intradérmicos e epicutâneos não foram úteis para o diagnóstico. Foi necessária prova de provocação para o confirmar, nalguns casos só positiva após vários dias de ingestão do fármaco. No entanto, o estudo apresenta limitações. O número de doentes avaliados foi reduzido. Por outro lado, nas crianças em que houve contacto com a associação amoxicilina e ácido clavulânico, a prova foi feita apenas com amoxicilina, podendo haver a possibilidade (embora pequena) de RHSNI ao ácido clavulânico. Por outro lado, não foi feita uma avaliação posterior, quando a criança tomou o antibiótico num contexto de infecção. Por vezes a reacção ocorre apenas quando os dois factores coexistem. No entanto, estes dados poderão ajudar-nos a repensar alguns dos protocolos que usamos nestes grupos etários, nomeadamente dispensar a realização dos testes cutâneos e o tempo durante o qual a criança mantém a ingestão do antibiótico após a alta.

Teresa Vau

ASTHMA SYMPTOM RE-EMERGENCE AFTER OMALIZUMAB WITHDRAWAL CORRELATES WELL WITH INCREASING IGE AND DECREASING PHARMACOKINETIC CONCENTRATIONS

Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ.

J Allergy Clin Immunol 2009;123:107-113

Introdução – O omalizumab (OMZ) é um anticorpo anti-IgE que exerce o seu efeito anti-inflamatório através da ligação à porção Fc da IgE circulante, suprimindo de forma reversível os mecanismos IgE-mediados. Está com-

provada a sua eficácia clínica em doentes com asma brônquica alérgica grave. Algumas questões permanecem em aberto, nomeadamente quando e como se deve interromper ou reduzir a dose de OMZ.

Objectivos – Avaliar a relação entre a dose de OMZ, IgE livre e gravidade de asma durante o tratamento e após a sua interrupção.

Métodos – Foram incluídos doentes de dois estudos: estudo INNOVATE, que incluiu 476 doentes durante 28 semanas de tratamento com OMZ e 16 semanas de seguimento após a sua interrupção, e um segundo estudo de bioequivalência após uma única dose de OMZ em 152 voluntários atópicos saudáveis. Foram usados modelos de farmacocinética e farmacodinâmica (PK-PD) já publicados, para o cálculo individual de IgE livre, concentrações de OMZ e IgE total, com avaliações seriadas. Consideraram-se “respondedores” aqueles em que, no final das 28 semanas, se obteve o controlo ou melhoria acentuada da asma, com base em scores de sintomas, uso de medicação de alívio e no registo dos valores e variabilidade do PEF matinal.

Avaliou-se ainda a relação entre a concentração de OMZ, IgE livre e IgE total com a sintomatologia clínica.

Resultados – Observou-se uma rápida diminuição da IgE livre nos doentes sob OMZ após uma única dose. A concentração sérica de OMZ apresentou uma relação directa com a IgE total e inversa com a IgE livre. O aumento de IgE total observado é atribuído aos complexos imunes circulantes IgE-OMZ. Nos “respondedores”, estas alterações precedem a diminuição dos scores de sintomas de asma, da medicação de recurso e da variabilidade do PEF matinal entre as 12 e as 16 semanas.

Noventa e cinco por cento dos doentes do estudo INNOVATE mantiveram a IgE livre <50 ng/ml durante as 28 semanas, contra 6% dos doentes submetidos a placebo. Consideraram-se “respondedores” 62% do grupo com OMZ e 43% do grupo placebo. Não foram observadas diferenças na IgE livre entre os respondedores e os não respondedores.

A resposta ao OMZ parece ser independente do nível de IgE total. A concentração de IgE livre retorna aos níveis basais nas 18 a 20 semanas após a última dose e correlaciona-se com o agravamento clínico. Com a descontinuação do tratamento observou-se aumento da IgE livre e os valores dos scores de sintomas e do PEF retornam aos valores pré-tratamento.

Discussão – A administração da dose apropriada de OMZ suprime adequadamente a IgE livre para níveis inferiores a 50 ng/ml. Esta diminuição parece preceder a melhoria clínica em cerca de 12-16 semanas, havendo reaparecimento dos sintomas quando se suspende o OMZ. Se a dose administrada for inferior à recomendada, não se obtém uma supressão eficaz da IgE livre e o benefício clínico é apenas parcial. Os “não respondedores” apresentam igualmente uma supressão da IgE livre abaixo dos 50 ng/ml. Nos “respondedores”, os autores não recomendam a diminuição da dose de OMZ ou suspensão do tratamento após 6 meses, pelo risco de re-agravamento da asma.

Comentários – A eficácia clínica da terapêutica com OMZ está comprovada em vários doentes com asma alérgica persistente moderada a grave, sendo registada mais frequentemente entre as 16 e as 28 semanas de tratamento. Nos doentes “respondedores”, com a suspensão do OMZ assiste-se em geral a uma deterioração clínica e funcional da asma para níveis próximos dos do pré-tratamento. Este trabalho vem sugerir que a deterioração da asma se correlaciona com a diminuição da concentração sérica da IgE livre. Estão por determinar os factores preditivos clínicos ou biológicos de resposta favorável a esta terapêutica e a duração ideal do tratamento. A possibilidade de reaparecimento dos sintomas com a suspensão desta terapêutica faz antever a necessidade de este ser um tratamento vitalício, o que vem reforçar a necessidade da selecção criteriosa dos doentes a tratar com OMZ. A melhoria clínica superior a 40% que se registou com o placebo também recomenda um período de avaliação pré-inclusão de, pelo menos, 2 a 6 meses.

Nuno Sousa