

**Eficácia do pré-tratamento com anti-histamínico na prevenção de reações adversas à imunoterapia a Himenópteros. Brockow et al - J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 458-63**

Reações anafiláticas à picada de insetos (Hymenopteros) não são incomuns na população geral e a imunoterapia específica (ITE) com o veneno desses insetos é considerada tratamento seguro e efetivo para pacientes selecionados. Entretanto, reações adversas durante a ITE não são infreqüentes. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia do pré-tratamento por via oral, com antagonistas de receptores H1 e H2 associados, e do tratamento com anti-H1 apenas ou com placebo, na prevenção de reações adversas locais e sistêmicas durante ITE com veneno de Hymenopteros. O estudo foi prospectivo, randomizado e duplo cego contra placebo. Pacientes alérgicos ao veneno de Hymenopteros (52 homens e 69 mulheres), com idades entre 18 e 70 anos foram submetidos à ITE durante 50 semanas. Um grupo foi previamente tratado com Terfenadina (T, 120 mg) associada à Ranitidina (R, 300 mg), outro com T isolada (120 mg) e outro com placebo (P). A ITE foi administrada estando o paciente hospitalizado por cinco dias até que se atingisse a dose de manutenção (100 mcg) e a seguir em ambulatório a intervalos semanais (7, 14 e 21 dias), seguidos por injeções mensais. Constituíram os três grupos de estudo: T+R (N=41), T (N=41) e P (N=39). Os esquemas de tratamento foram administrados sempre pela manhã, uma a uma hora e meia antes da aplicação da ITE. A avaliação da eficácia baseou-se no registro, pelo médico, de reações locais e sistêmicas em cada visita. Ao final do estudo todos receberam uma avaliação global, realizada pelo médico para a eficácia e compatibilidade do tratamento, que oscilou entre um (excelente) e quatro (ruim). A incidência de reações adversas, local e sistêmica, não desejadas foi monitorada durante 50 semanas. Seis pacientes que receberam P e um que recebeu T apresentaram reações sistêmicas e a ITE foi suspensa ( $p=0,005$ ). Entre os restantes, não houve alguma reação adversa sistêmica com risco de vida. Os grupos tratados com T+R e T tiveram freqüência significativamente menor de reações adversas quando comparados ao P. O tratamento combinado de T+R não foi superior ao de T. Não foram documentadas alterações nos níveis séricos de IgE e IgG específicas durante a ITE. Os dois esquemas de tratamento ativo foram eficientes e bem tolerados (95%) pelos pacientes. Concluem os autores que o pré-tratamento com anti-H1 associado ou não a um anti-H2 reduz significativamente as reações adversas, local e sistêmica, durante a ITE com veneno de Hymenopteros, podendo então ser útil no manejo da ITE.

**Níveis de alérgenos de gato (Fel d 1) em vestes de escolares do primeiro grau em Wellington, Nova Zelândia Patchett et al. J Allergy Clin Immunol 1997;100 : 755-59**

Estudos realizados na Nova Zelândia revelam prevalência elevada de doenças atópicas: asma, rinite e eczema, muitos deles relacionados à exposição a gatos, presentes em mais de 50% das residências avaliadas. O presente estudo teve por objetivo determinar os níveis dos alérgenos principais do gato (Fel d 1) em amostras de poeira obtidas das vestes de escolares e do assoalho de suas salas de aula, em escolas de primeiro grau. Foram coletadas amostras de 11 salas de aulas e de 202 peças de roupas usadas pelos escolares. Os níveis de Fel d 1 foram determinados empregando-se anticorpos monoclonais (ELISA). As condições ambientais e de exposição a gatos, de cada escolar foram obtidas por meio de questionário padrão. Os níveis de Fel d 1 (média geométrica) observados no assoalho das classes foi 2,1mcg/g poeira sendo que sete delas apresentaram níveis superiores a 8mcg/m<sup>2</sup>. Estudando-se os tipos de pisos, verificou-se níveis de Fel d 1 significativamente mais elevados nas salas com piso acarpetado (2,21 mcg/g poeira) quando comparadas às não carpetadas (0,33mcg/g de poeira). Observou-se relação positiva entre níveis elevados de Fel d 1 no chão e a freqüência de crianças que tinham gato no domicílio ( $r^2=0,93$ ;  $p=0,0003$ ). Essas crianças apresentaram níveis mais elevados de alérgenos de gato em suas roupas (6,1 mcg de Fel d 1/peça) quando comparadas às de crianças que não possuíam gatos (0,72mcg de Fel d 1/peça). As peças de lã e de poliéster continham mais Fel d 1 do que as de algodão. As meninas apresentavam níveis mais elevados de alérgenos em suas roupas. Os autores concluem que o alérgeno principal do gato, presente no assoalho das escolas é transportado até lá pelas roupas das crianças, sobretudo as que têm gatos em seu domicílio. Os pisos carpetados em escolas e creches devem ser evitados.

### Comentários

O alérgeno principal do gato é o Fel d 1, uma proteína com 37 kD produzida por glândulas sebáceas e salivares. Ao contrário dos alérgenos dos

ácidos, o Fel d 1 adquire a forma de partículas menores e de tamanhos variados o que lhe permite permanecer em suspensão no interior do domicílio durante horas. Além disso, adere firmemente às superfícies, principalmente tecidos e roupas, móveis (estofados), paredes e assoalhos, sobretudo os acarpetados. O Fel d 1 pode persistir no local por

## Comentários

Dentre as reações adversas decorrentes da ITE, a por veneno de Hymenopteros responde por número significativo de casos. O pré-tratamento com antagonistas dos receptores H1 na prevenção de reações de hipersensibilidade imediata está bem consolidado. Os anti-histamínicos têm sido amplamente utilizados na prevenção dessas reações, sobretudo das leves. Estudos clínicos, embora de modo não unânime, observaram melhores resultados na prevenção de reações anafilatóides ao utilizarem a associação de um anti-H1 e um anti-H2. No presente estudo, ambos os tratamentos ativos mostraram-se eficazes na prevenção das reações durante a imunoterapia e em ambos não foram observados efeitos colaterais. A adição de um anti-H2 não melhorou o índice de proteção observado com a T administrada isoladamente. O real papel dessa associação deve ser melhor esclarecido considerando-se que implica em maior custo para o paciente. Assim acreditamos que conclusões mais definitivas quanto à capacidade de prevenir reações mais intensas, somente serão possíveis avaliando um número maior de pacientes.

**Dra. Viviane Andri Colla**

---

**Doxepin tópico e as respostas à Histamina, Substância P e Prostaglandina E2 em pele humana. Sabroe et al - Br J Dermatol 1997; 137: 386-390**

O Doxepin (D), antidepressivo tricíclico, possui ação anti-H1 e anti-H2 e foi liberado recentemente para uso tópico (creme a 5%). Neste estudo investigou-se os efeitos do tratamento com D tópico sobre as respostas cutâneas à histamina, substância P e prostaglandina E2 (PG E2), administradas por via intradérmica, em indivíduos normais e atópicos, comparando-as às de um antiH1 não-clássico, a Terfenadina (T). Participaram do estudo oito mulheres com dermatite atópica (critérios de Hanifin-Rajka) e outras oito controles saudáveis (C). Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade e todas não haviam recebido anti-histamínicos (orais e tópicos) na semana que antecedeu os testes. As respostas basais foram obtidas com a aplicação intradérmica de 50 µl de solução salina; de soluções de histamina (1 e 10 mcg), de substância P (10, 100 e 200 pmol) e de PG E2 (2 mmol). Após uma semana de tratamento com T (60 mg, duas vezes/dia) as respostas às soluções injetadas foram reavaliadas. Separada por intervalo de três dias, iniciou-se a aplicação do D a 5%, quatro vezes ao dia por quatro dias, na face volar de ambos os antebraços, ao final dos quais foram repetidas as injeções. As injeções foram administradas de modo duplo cego e os locais de sua aplicação foram randomizados. A medição do volume da pápula e do eritema foi realizada aos cinco e 15 minutos após a aplicação das soluções. Os tratamentos com D e T induziram redução significativa dos volumes da pápula e do eritema, entre as

semanas, mesmo sem a presença do animal e serem transportados facilmente pelas vestes dos indivíduos. A presença de níveis de Fel d 1, em casas sem o animal, semelhantes aos observados em casas onde haja gato, apontam as vestes como a provável fonte para esses alérgenos. Mesmo com a remoção do animal da residência pode demorar três meses para haver redução nos níveis de Fel d 1. No presente estudo, a relação entre presença do alérgeno no assoalho das salas de aula e presença de animal em casa, aliada a níveis mais elevados de alérgenos nas suas roupas reforçam essa hipótese. A maior quantidade de alérgenos nas roupas de poliéster do que nas de algodão em parte pode ser decorrente da menor frequência de lavagem com que essas roupas são tratadas. A diferença nos níveis dos alérgenos segundo o sexo, pode ser decorrente da maior permanência das meninas no interior das residências e conseqüentemente maior exposição aos alérgenos. Em crianças alérgicas em que o controle terapêutico não está sendo satisfatório, a investigação de sensibilização ao Fel d 1 deve ser investigada, mesmo na presença de história negativa de exposição ao gato.

**Dra. Cristina Mitsuyo Hayashi**

---

**Ensaio de curto prazo com a pomada de Tacrolimus na dermatite atópica. Ruzicka et al – N. Engl. J. Med 1997; 337:816-21**

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por prurido, liquenificação, xerodermia e suscetibilidade a infecções. Os corticosteróides tópicos ainda são a alternativa mais segura no controle dos episódios agudos, mas seu emprego pode resultar em efeitos colaterais. O Tacrolimus (FK506) é uma droga imunossupressora, usada em transplantes de órgãos sólidos e a princípio efetiva no tratamento da DA. O Grupo Europeu de Estudo Multicêntrico do Tacrolimus na DA, desenvolveu este estudo fase 2, randomizado e duplo-cego, no qual as pomadas de Tacrolimus (T) a 0,03%, 0,1% ou 0,3% ou placebo (veículo) foram aplicadas em uma área de pele sintomática, de 200 a 1.000cm<sup>2</sup>, durante três semanas, precedidas por uma semana de "wash-out". Foram avaliados, neste período, o escore total de sinais e sintomas (eritema, edema, prurido, escoriação, liquenificação e distúrbio do sono), quantificados por escala de 0 a 3. Observou-se uma redução mediana percentual dos escores totais para a DA de 66,7% no grupo que usou T a 0,03%; de 83,3% no grupo T a 0,1%; de 75% no grupo T a 0,3% e de 22,5% no grupo placebo (p<0,001). A diferença entre os três grupos que usaram T não foi estatisticamente significativa. A sensação de queimação no local de aplicação do T foi o único efeito adverso observado no grupo tratado com o princípio ativo, comparado ao placebo (p<0,001). A maioria dos pacientes nos três grupos terapêuticos teve concentração sérica de T em torno de 0,25ng/ml. A maior concentração foi 4,9g/ml observado no grupo recebendo T a 0,3%. Os autores

normais e as atópicas, embora de modo mais intenso, apesar de não significativa, entre as não-atópicas. Com relação à substância P, houve redução significativa do eritema e não da pápula, em ambos os grupos com os dois esquemas de tratamento. As respostas cutâneas à PG E2 não foram afetadas por ambos os tratamentos. Três dentre os dez pacientes tratados com D apresentaram sonolência importante. Concluem os autores que o tratamento com D tópico é efetivo e algumas vezes superior à T administrada por via oral e em dose convencional, no bloqueio da resposta cutânea induzida pela histamina e mediada por reflexo axônico. Entretanto, a sedação observada pode ser um fator limitante para o seu uso em alguns pacientes.

### Comentários

O tratamento tópico com D a 5% demonstrou ter efeito protetor mais acentuado que a T oral em muitos casos. Ele foi capaz de inibir a pápula induzida por histamina e o eritema induzido pela substância P, de modo estatisticamente significativo apenas entre as controles normais. Tal fato, crê-se decorra da maior concentração local atingida com o D quando comparado à T oral. Todavia não se pode excluir a maior afinidade do D pelos receptores H1, documentada em estudos experimentais. O eritema produzido pela substância P decorre de sua ação sobre os mastócitos, degranulando-os e liberando histamina e por ativação do reflexo axônico, por sua vez, a pápula decorre de aumento da permeabilidade vascular por ação direta sobre a vasculatura. Desse modo, era esperado ocorrer inibição do eritema e não da pápula como observado por esse estudo. A PG E2 age primariamente como vasodilatador produzindo eritema. À semelhança do observado no presente estudo pouca seria a ação do D ou da T inibindo-a. A absorção do D de modo importante e a necessidade de doses séricas reduzidas para o aparecimento do seu efeito sedante, parecem ser as justificativas para a ocorrência de sonolência apresentada por parte das pacientes tratadas. Outro fator, não comentado pelos autores diz respeito à extensão da área em que o D foi aplicado, bem como das características da pele, com doença ativa ou não. Em pacientes com dermatite atópica, muitas vezes o efeito sedante pode ser de valia por permitir que o paciente concilie o sono e com isso tenha uma melhor qualidade de vida. Entretanto, a aplicação local do D também foi associada a ardência e o mesmo tem sido autorizado utilizar por curtos períodos de tempo, até oito dias, enquanto dados mais conclusivos sejam obtidos.

concluem que a aplicação de T por curto período, é eficaz na DA, e a sensação de queimação local foi o principal efeito colateral.

### Comentários

A DA grave constitui um grande dilema terapêutico. Os corticosteróides sistêmicos, até então, vem se constituindo na opção terapêutica mais empregada. Com ação imunossupressora, diminui a produção de citocinas envolvidas na patogênese da DA, controlando o quadro clínico, mas o uso prolongado geralmente se traduz por inúmeros efeitos adversos bastante conhecidos, como a supressão de eixo hipotálamo hipofisário, osteoporose, distúrbios metabólicos, entre outros. Diversas alternativas terapêuticas vêm sendo empregadas com o objetivo de diminuir ou eliminar o uso de corticosteróides na DA grave. Doses elevadas de gamaglobulina EV têm sido recomendadas, embora com resultados conflitantes. O mecanismo de ação não é conhecido, a incidência de efeitos colaterais é baixa, mas o custo elevado, o que torna esse esquema terapêutico muito limitado. Drogas imunossupressoras como o metotrexate e a ciclosporina também têm sido utilizadas. A ciclosporina é um potente inibidor dos linfócitos T. Em recente publicação, Campbell e col. (JACI 1997;99:857-9) demonstraram uma correlação entre a melhora clínica e a queda nos níveis séricos de IL-4 e a elevação de IFN-g em portadores de DA grave tratada com ciclosporina. Entretanto, os efeitos colaterais podem representar uma limitação ao seu uso indiscriminado na DA grave. O Tacrolimus (FK506) é uma droga com mecanismo de ação semelhante à ciclosporina e, aplicada topicamente, vem mostrando efeitos terapêuticos promissores em DA e os resultados preliminares que vem sendo apresentados apontam expectativas de excelentes resultados clínicos na DA. Algumas questões, entretanto, devem ser levantadas. A primeira delas diz respeito à duração mínima necessária para a obtenção dos resultados. Os dados disponíveis apontam para resultados favoráveis a curto prazo. Outro problema é o referente aos efeitos sistêmicos decorrente da aplicação tópica em extensas áreas do tegumento. Seriam esses dose dependente? Finalmente resta a dúvida: por quanto tempo persistem os efeitos benéficos decorrentes do tratamento? Obviamente que somente a continuidade dos estudos poderão responder a essas perguntas.

**Dr Manoel Medeiros**

**Dra. Viviane Andri Colla**



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000