

Provas de provocação oral a fármacos em Pediatria - casuística 2015

Mónica André Costeira¹, Dinis Sousa¹, Joana Ferreira¹, Carla Ferreira¹, Armandina Silva¹,
Marta Santalha¹, Paula Alendouro^{II}, Águeda Matos¹, Alberto Costa¹

ORAL CHALLENGE TO DRUGS IN PEDIATRICS - CASUISTRY 2015

ABSTRACT

Introduction: Suspected drug allergy in the pediatric population is a frequent reason for consultation. However, it is rarely confirmed. Thus, the oral challenge (OC) assumes a significant role in the diagnostic approach.

Objectives: Characterize a pediatric population of a level II hospital submitted to OC to drugs, assess which drugs were implicated and analyze the cases in which the OC was positive.

Materials and methods: Clinical records of the patients submitted to OC to drugs in the period of January 1st to December 31st 2015, younger than 18 years.

Results: The sample included 58 patients, 53.4% male. The median age was five years. Most were referred from the emergency room (39.7%) and the outpatient clinic (36.2%). Amoxicillin was the suspected drug in 46.6% and when associated with clavulanic acid in 34.5%. About 93.1% had mucocutaneous manifestations, 5.2% gastrointestinal and mucocutaneous and 1.7% respiratory and mucocutaneous. In 20.7% of the cases, symptoms occurred during the first 24 hours. In three patients the OC was positive and the responsible drug was amoxicillin in two cases and ibuprofen in one.

Conclusions: Allergy to drugs is rare in children but, considering its relevance in the management of infectious situations, it becomes important to refer all suspected cases to clarify the diagnosis.

Keywords: Allergy; drugs; oral challenge

RESUMO

Introdução: A suspeita de alergia a fármacos em idade pediátrica é um motivo frequente de consulta, que contudo raramente se confirma. Desta forma, a prova de provocação oral (PPO) assume um papel significativo na abordagem diagnóstica.

Objetivos: Caracterizar a população pediátrica da consulta de um hospital de nível II, que realizou PPO a fármacos, avaliar os fármacos implicados e analisar os casos cujas PPO foram positivas.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com idade inferior a 18 anos que realizaram PPO a fármacos no período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2015.

Resultados: A amostra incluiu 58 doentes, 53,4% do sexo masculino, sendo a mediana de idades cinco anos. A maioria foi referenciada a partir do serviço de urgência (39,7%) e da consulta externa (36,2%). A amoxicilina foi o fármaco suspeito em 46,6 %, associada com ácido clavulânico em 34,5%. Cerca de 93,1% apresentaram manifestações mucocutâneas, 5,2% gastrointestinais e mucocutâneas e 1,7% respiratórias e mucocutâneas. Em 20,7 % dos casos as manifestações surgiram nas primeiras 24h. As PPO foram positivas em três doentes e os fármacos responsáveis foram a amoxicilina (dois casos) e o ibuprofeno (um caso).

Conclusões: Sendo a alergia a fármacos rara em crianças e tendo em conta a sua repercussão na decisão terapêutica em casos de situações infecciosas, é de extrema relevância a referência para esclarecimento diagnóstico.

Palavras-chave: Alergia; fármacos; prova de provocação oral

^I Department of Pediatrics, Hospital da Senhora da Oliveira.
4835-044 Guimarães, Portugal.
monicascosteira@gmail.com; dinissousa88@gmail.com;
joanaferreira.med@gmail.com ; carlamf85@hotmail.com;
armandinapf@gmail.com; msantalha@gmail.com;
aguedaguim@gmail.com; agcosta40@gmail.com

^{II} Department of Immunoallergology, Hospital da Senhora da Oliveira.
4835-044 Guimarães, Portugal.
paulalendouro@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A alergia medicamentosa é uma suspeita comum em idade pediátrica, contudo raramente confirmada. A maioria das reações nas crianças é atribuída aos beta-lactâmicos (BL), seguidos pelos anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos não BL.¹

Estas reações de hipersensibilidade podem ser imediatas ou não imediatas. As imediatas ocorrem habitualmente até uma hora após a toma do fármaco e são mediadas por anticorpos específicos da classe IgE. As não imediatas surgem mais de uma hora após a toma do fármaco e podem ser mediadas por células T.³

O diagnóstico definitivo é importante para instituir o tratamento adequado e as medidas preventivas corretas. A abordagem diagnóstica passa pela realização de uma história clínica completa. Perante suspeita de reação IgE mediada é útil a realização dos testes cutâneos por picada (TC) ou intradérmicos (ID), pesquisa de IgE específicas ou teste de ativação dos basófilos.^{5,6} Se houver suspeita de reação mediada por células T, justifica-se o teste de ativação dos linfócitos ou testes ID/epicutâneos de leitura tardia.⁵⁻⁷ Os epicutâneos são especialmente úteis para diagnosticar hipersensibilidade não-imediata a anti-convulsivantes e AINEs. Os TC são pouco sensíveis e os ID são dolorosos e pouco tolerados por crianças pequenas.¹

A prova de provocação oral (PPO) assume um papel fundamental no diagnóstico destas situações, permitindo confirmar ou excluir a alergia ao fármaco e encontrar tratamentos alternativos, sendo o *gold standard* para verificação da tolerância.⁴ Embora os vários protocolos sejam discutíveis, é consensual que esta prova seja sempre realizada em ambiente hospitalar sob vigilância clínica. Devem ser usadas doses crescentes, com intervalos de tempo variáveis, desde 30 minutos na fase inicial a uma semana. Está preconizado que no caso de reações não imediatas e sem anafilaxia pode ser realizada a PPO, sem realização de testes cutâneos prévios.¹

OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo caracterizar a população pediátrica que realizou PPO a fármacos, aprofundando os casos em que as provas foram positivas.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos a uma análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes que realizaram PPO a fármacos no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2015. Foram incluídas as seguintes variáveis: sexo, idade, origem da referenciação, antecedentes pessoais de atopia, antecedentes familiares de atopia, fármaco(s) suspeito(s), manifestações clínicas, intervalo de tempo entre a toma do fármaco e o início dos sintomas, pesquisa de IgE específicas, realização de testes epicutâneos e/ou intradérmicos, resultado da PPO.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, o protocolo utilizado na realização das PPO nesta amostra de doentes foi heterogêneo, não sendo possível uniformizá-lo.

Para análise descritiva dos dados foi utilizado o programa informático *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 22.0.

RESULTADOS

A amostra incluiu 58 doentes, 53,4% do sexo masculino (n=31). A mediana de idades foi cinco anos (idade mínima 1 ano e máxima 17 anos) (gráfico 1).

Foram referenciados ao serviço de urgência 39,7% (n=23), da consulta externa 36,2% (n=21), dos cuidados de saúde primários 22,3% (n=13) e do internamento 1,7% (n=1).

Os antecedentes pessoais de atopia eram positivos em 25,9% (n=15) dos doentes e negativos nos restantes. Os antecedentes familiares de atopia eram positivos na maioria, 48,3% (n= 28), negativos em 41,4 % (n=24) sendo a informação desconhecida em 10,3 % (n=6).

No que diz respeito aos fármacos, a amoxicilina foi o fármaco suspeito em 46,6 % da amostra e a amoxicilina associada a ácido clavulânico em 34,5%. Os restantes fármacos suspeitos foram o ibuprofeno, azitromicina, paracetamol, cefaclor, ceftriaxone, ambroxol, amoxicilina/cotrimoxazol e paracetamol/ibuprofeno (tabela 1).

Grande parte da amostra (93,1% (n= 54)) apresentou manifestações mucocutâneas. A associação de manifestações gastrointestinais e mucocutâneas esteve presente em 5,2% (n=3) dos doentes e a combinação de manifestações respiratórias e mucocutâneas foi encontrada em 1,7% dos casos (n=1) (gráfico 2 e tabela 2). Não houve nenhum caso de anafilaxia.

Em 20,7 % dos casos (n=12) as manifestações surgiram nas primeiras 24 horas, sendo que em 6,9 % dos casos (n =4) a reação ocorreu na primeira hora. A média de dias entre a toma do fármaco e as manifestações clínicas foi de 4,2 dias.

Foram pesquisadas IgE específicas para o fármaco em causa em 25,9 % dos casos (n=15). Todas as IgE específicas pesquisadas foram relativas à amoxicilina, havendo um caso positivo. Em 17,2 % (n=10) foram realizados testes epicutâneos

Gráfico 1 - Distribuição etária da amostra

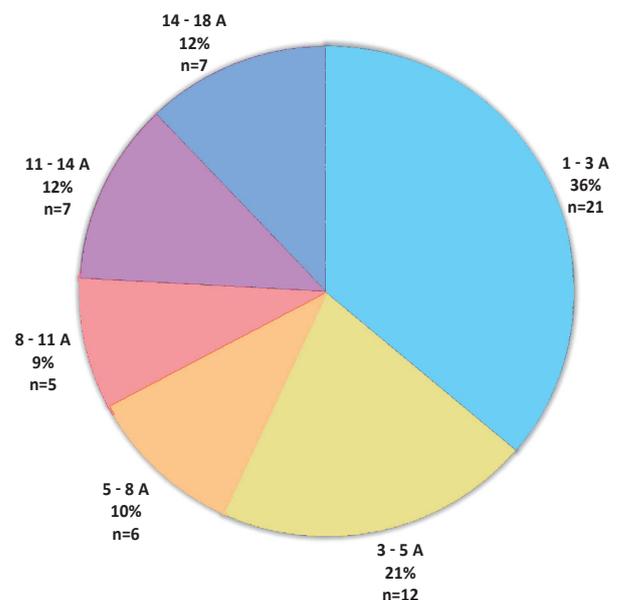


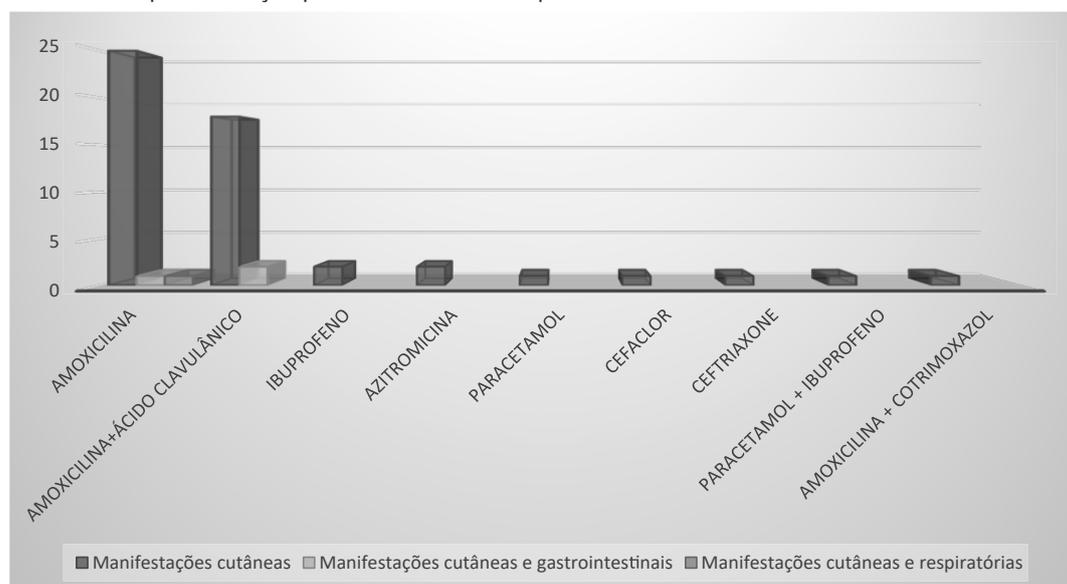
Tabela 1 - Fármacos suspeitos na amostra

AMOXICILINA	46,6% (n= 27)
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO	34,5% (n=20)
IBUPROFENO	3,4% (n=2)
AZITROMICINA	3,4% (n=2)
PARACETAMOL	1,7 % (n=1)
CEFACLOR	1,7 % (n=1)
CEFTRIAXONE	1,7 % (n=1)
AMBROXOL	1,7 % (n=1)
AMOXICILINA/COTRIMOXAZOL	1,7 % (n=1)
PARACETAMOL/IBUPROFENO	1,7 % (n=1)

Tabela 2 - Manifestações clínicas de hipersensibilidade da amostra

Manifestações mucocutâneas	Angioedema Eritema Exantema maculopapular Exantema papular Exantema urticariforme Prurido
Manifestações gastrointestinais	Dejeções líquidas Vômitos
Manifestações respiratórias	Estridor Obstrução nasal Tosse

Gráfico 2 - Tipos de reação para cada fármaco suspeito



ou ID, tendo havido 1 caso de teste ID que foi positivo para a azitromicina.

Não foram utilizados os TC por picada em nenhum dos doentes.

As PPO foram positivas em 5,2% (n= 3), sendo os fármacos responsáveis pela alergia a amoxicilina e o ibuprofeno (tabela 3).

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas na alergia a fármacos podem ser diversas e muitas vezes semelhantes a outras patologias comuns em idade pediátrica, como se verifica nos exantemas bacterianos e víricos.¹ O diagnóstico pode tornar-se um verdadeiro desafio, sobretudo em idades mais jovens, em que há maior frequência de exantemas de etiologia infecciosa. Desta forma, é compreensível que a maioria da amostra seja composta por crianças abaixo dos cinco anos.

Os fármacos suspeitos mais comuns foram os antibióticos, nomeadamente os beta-lactâmicos, o que está de acordo com o descrito na literatura.¹

As manifestações mucocutâneas foram as mais comuns, sendo a maioria das reações tardias, o que também é compatível com a literatura. O edema facial no caso de alergia ao ibuprofeno está descrito na literatura e é relativamente característico dos AINEs em idade pediátrica.¹

A maioria das crianças não fez testes epicutâneos ou pesquisa de IgE específicas séricas, o que é suportado pela literatura.¹

A PPO assume um papel fundamental no diagnóstico da alergia medicamentosa. Dos 58 casos suspeitos de alergia medicamentosa este diagnóstico foi excluído em 53 casos. Esta é uma abordagem segura quando realizada em meio hospitalar. Na nossa amostra não houve registo de nenhuma reação grave, nomeadamente anafilaxia.

No caso particular dos doentes com alergia à penicilina, existe um risco aumentado de reações adversas às cefalosporinas, pelo que a sua tolerância também deve ser testada, tal como foi efetuado nos casos apresentados.²

CONCLUSÕES

A verdadeira alergia medicamentosa é rara em idade pediátrica. No nosso estudo, foi comprovada em 5% dos casos pelas PPO. Apesar de rara, a sua suspeita é comum, sobretudo no que diz respeito aos beta-lactâmicos.

As manifestações clínicas são diversas, sendo as reações mais comuns os exantemas maculopapulares não imediatos e a urticária. Deste modo, o principal diagnóstico diferencial é a infeção vírica.

Tendo em conta a repercussão em decisões terapêuticas posteriores, torna-se importante a referenciação destas crianças para esclarecimento diagnóstico. Deste modo, a prova de provocação oral assume um papel essencial na confirmação ou exclusão da hipersensibilidade, sendo aceitável a sua realização mesmo sem testes cutâneos prévios em crianças com exantemas maculopapulares não severos ou urticária não imediata, tal como foi objetivado na presente casuística.

Tabela 3 - Descrição casos clínicos cujas PPO foram positivas

Caso clínico	Idade	AP atopia	AF atopia	Fármaco suspeito	Reação	IgE	TC	PPO	Fármacos alternativos
1	6	não	mãe	amoxicilina + ácido clavulânico	exantema urticariforme disperso: após 2 tomas	∅	∅	+ amoxicilina (reação 9h após amoxicilina 300 mg)	cefuroxima
2	14	não	não	amoxicilina	exantema urticariforme disperso; edema facial e labial: após 8 dias	amoxicilina < 0,10 KU/L penicilina G < 0,10 KU/L penicilina V < 0,10 KU/L	∅	+ (reação 9h após amoxicilina 250 mg)	cefuroxima
3	17	não	não	ibuprofeno	edema lábios e mãos com posterior generalização; sensação adormecimento mãos; rubor palmar bilateral: após 10 minutos	∅	∅	+ (reação 30 minutos após ibuprofeno 40 mg)	nimesulida (em estudo)

Legenda: ∅ não realizado; AP antecedentes pessoais; AF antecedentes familiares; TC testes cutâneos; PPO prova de provocação oral

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KGomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 71. 2016; 149-61.
2. Park MA, Koch CA, Klemawesch P, Joshi A, Li JT. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 153:268-73.
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J *et al.* Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64:183-93.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69. 2014: 420-37.
5. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J *et al.* In vitro tests for drug hypersensitivity reactions na ENDA/ EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; doi: 10.1111/all.12886.
6. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P *et al.* General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45-51.
7. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K *et al.* Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153-60.
8. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R *et al.* Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 65. 2010; 327-32.

CORRESPONDENCE TO

Mónica André Costeira
Department of Pediatrics
Hospital da Senhora da Oliveira
Rua dos Cutileiros,
4835-044 Creixomil, Guimarães
Email: monicasnacosteira@gmail.com

Received for publication: 29.08.2016

Accepted in revised form: 06.03.2017