

# Hipersensibilidade aos AINES na Criança: Aspectos Clínicos e Diagnóstico

Cristina Lopes<sup>1</sup>, Eva Gomes<sup>2</sup>

## RESUMO

### Objectivos e concepção do estudo:

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) são a segunda causa mais frequente de reacções de hipersensibilidade a fármacos tanto em adultos como em crianças. A suspeita diagnóstica baseia-se numa relação temporal próxima entre a administração do fármaco e o aparecimento de sintomatologia sugestiva, sobretudo respiratória e/ou cutânea. O esclarecimento do diagnóstico é de grande importância pois evita situações de ansiedade nos doentes e a utilização desnecessária de fármacos alternativos menos adequados e mais dispendiosos. É frequente o recurso à prova de provocação oral (PPO) com carácter diagnóstico, devido à ausência de outros meios auxiliares diagnósticos devidamente padronizados e validados. Este trabalho pretende avaliar os resultados e a importância da PPO diagnóstica no estudo de doentes pediátricos enviados a uma consulta de Imunoalergologia por suspeita de hipersensibilidade a AINES.

**Material e métodos:** Investigámos 24 doentes referenciados à consulta durante 2005-06 por suspeita de hipersensibilidade a AINES e avaliámos os resultados das PPO realizadas e a sua importância para o esclarecimento diagnóstico.

**Resultados e conclusões:** Os fármacos mais frequentemente implicados foram o ibuprofeno (71%) e o paracetamol (24%) sendo as reacções cutâneas as mais frequentes. Quatro doentes não

realizaram PPO, um por recusa, um por história não sugestiva de hipersensibilidade e dois por comprovada tolerância posterior ao fármaco suspeito. Entre os 20 que realizaram PPO com o fármaco suspeito apenas em dois se confirmou o diagnóstico inicial de hipersensibilidade (um caso ao ibuprofeno e paracetamol e noutro ao ácido acetilsalicílico). Estes doentes realizaram posteriormente testes de provocação para pesquisa de alternativas terapêuticas.

A PPO teve um papel fundamental na avaliação deste grupo de doentes com suspeita de hipersensibilidade a AINES tendo permitido diagnosticar dois casos de hipersensibilidade (10%) e excluir a suspeita inicial nos restantes.

**Palavras-chave:** reacção de hipersensibilidade, anti-inflamatórios não esteróides, criança.

Nascer e Crescer 2007; 16(4): 225-229

## INTRODUÇÃO

O estudo das reacções de hipersensibilidade a fármacos constitui uma área em expansão no domínio da Alergologia, despertando um interesse crescente na comunidade médica e também no público em geral.

As reacções de hipersensibilidade fazem parte do grupo mais alargado das reacções adversas a fármacos. Uma reacção adversa a um fármaco define-se como uma reacção prejudicial e não desejada que ocorre com doses geralmente usadas no ser humano para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma patologia ou modificação de uma função fisiológica. Uma reacção de hipersensibilidade é uma reacção adversa que se traduz por

sintomas ou sinais objectivamente reprodutíveis iniciados pela exposição a um estímulo definido numa dose normalmente tolerada por indivíduos saudáveis<sup>(1)</sup>. As reacções de hipersensibilidade podem ser alérgicas (mecanismo imunológico definido) ou não alérgicas. As reacções alérgicas podem ainda ser ou não mediadas por IgE.

As reacções adversas a fármacos (RAF) são frequentemente observadas na idade pediátrica. Alguns estudos publicados sugerem que este tipo de reacção ocorre em 10-20% dos doentes hospitalizados sendo até cerca de um terço dos casos por hipersensibilidade<sup>(2)</sup>. Em doentes pediátricos em ambulatório a incidência de RAF pode variar de 0,7 a 2,7%<sup>(3)</sup>. Dados obtidos em Portugal através de um questionário auto-preenchido revelam que cerca de 8% dos adultos se consideram alérgicos a um ou mais fármacos<sup>(4)</sup>.

Os fármacos mais vezes suspeitos de causarem reacções de hipersensibilidade quer em crianças quer em adultos são os antibióticos, principalmente do grupo dos  $\beta$  lactâmicos, e os anti-inflamatórios não esteróides (AINES)<sup>(4,5,6,7)</sup>.

Os AINES são fármacos de utilização frequente em crianças quer como antipiréticos quer como anti-inflamatórios, sendo os inibidores não selectivos da ciclo-oxigenase os únicos aprovados para utilização em idades inferiores a 12 anos.

Podemos identificar dois padrões de reacção de hipersensibilidade a AINES: uma resposta mediada por IgE ou, na maioria dos casos, manifestações que dependem essencialmente da inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e não de um mecanismo imunológico específico<sup>(7,8)</sup>. A inibição da síntese de prostaglandinas a

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de S. João Porto

<sup>2</sup> Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pediátrico Maria Pia, Porto

partir do ácido araquidónico pela via da ciclo-oxigenase promove o aumento da síntese de leucotrienos pela via da lipo-oxigenase. Estas moléculas são potentes mediadores inflamatórios capazes de provocar vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, contracção do músculo liso e aumento da produção de muco, efeitos que se podem traduzir clinicamente por urticária, angioedema, inflamação brônquica e broncoespasmo (fig.1)

A investigação clínica da hipersensibilidade a AINES baseia-se numa anamnese cuidadosa sendo o exame objectivo geralmente pouco informativo - os doentes não são habitualmente observados na fase aguda e os achados são habitualmente inespecíficos. Muito frequentemente os AINES são administrados no contexto de intercorrências infecciosas que cursam por si só com manifestações cutâneas e respiratórias por vezes difíceis de distinguir de uma possível reacção de hipersensibilidade. Tal facto leva muitas vezes a uma incerteza diagnóstica, com implicações negativas para os doentes e médicos prescritores: receio de novas reacções e utilização de

fármacos alternativos menos adequados e mais dispendiosos.

A investigação *in vitro* é limitada. O teste de transformação linfocitária (TTL), os testes de activação de antígenos celulares (CAST, FAST) e testes de desgranulação mastocitária/basofílica são principalmente usados no âmbito de protocolos de investigação e não como rotina, uma vez que não estão ainda devidamente padronizados e standardizados e não são facilmente acessíveis<sup>(9)</sup>.

A utilidade dos testes cutâneos é limitada pelo facto de não estarem disponíveis produtos farmacêuticos que se destinem ao uso em técnicas de diagnóstico. Quando realizados, utilizam-se as apresentações farmacêuticas sob a forma injectável usadas para fins terapêuticos. A rentabilidade diagnóstica dos testes cutâneos assim executados é limitada não só por não estarem devidamente padronizados mas também por não se conhecerem as concentrações irritativas da maioria dos produtos nem o seu valor prognóstico positivo e negativo. Outro aspecto a considerar é o facto de que, tal como já foi referido, o mecanismo fisiopatológico principal de

hipersensibilidade aos AINES não ser IgE dependente.

Por outro lado, o interesse prático da PPO diagnóstica tem sido confirmado por vários autores<sup>(10)</sup>. Em geral, a sua utilização deve ser considerada nas situações seguintes<sup>(11)</sup>: necessidade de excluir reacção de hipersensibilidade em doentes com história não sugestiva ou com sintomas não específicos, necessidade de estabelecer um diagnóstico conclusivo em doentes com história clínica sugestiva mas com testes alergológicos negativos, não-conclusivos ou não disponíveis.

O objectivo deste trabalho foi alertar para a hipersensibilidade a AINES na idade pediátrica (já que habitualmente esta patologia se associa mais à idade adulta) e avaliar a importância de um protocolo de investigação diagnóstica adequado, efectuado numa consulta especializada.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo em que foi avaliada a clínica e os resultados da investigação diagnóstica dos doentes referenciados a uma consulta especializada de alergia a fármacos do Hospital Maria Pia por suspeita de hipersensibilidade a AINES (incluindo o paracetamol) durante o período de um ano (último semestre de 2005 e o primeiro de 2006).

A investigação diagnóstica consistiu na colheita detalhada da história clínica, exame objectivo, avaliação de atopia e prova de provocação diagnóstica.

Definiu-se atopia como a presença de pelo menos um teste cutâneo por picada positivo para um aeroalergénio comum (critério de positividade: tamanho médio do diâmetro da pápula  $\geq 3$  mm relativamente ao testemunho negativo). A prova de provocação oral (PPO) foi realizada em meio hospitalar e de acordo com as recomendações do grupo de interesse em alergia a fármacos da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica<sup>(11)</sup>. Esta prova consistiu na administração de doses crescentes do fármaco suspeito, a intervalos regulares de 30 ou 60 minutos (nas doses mais elevadas). A primeira administração é normalmente 1/10 da dose terapêutica habitual, de acordo com o peso e idade e a dose total acumulada deve aproximar-se da dose máxima diária recomenda-

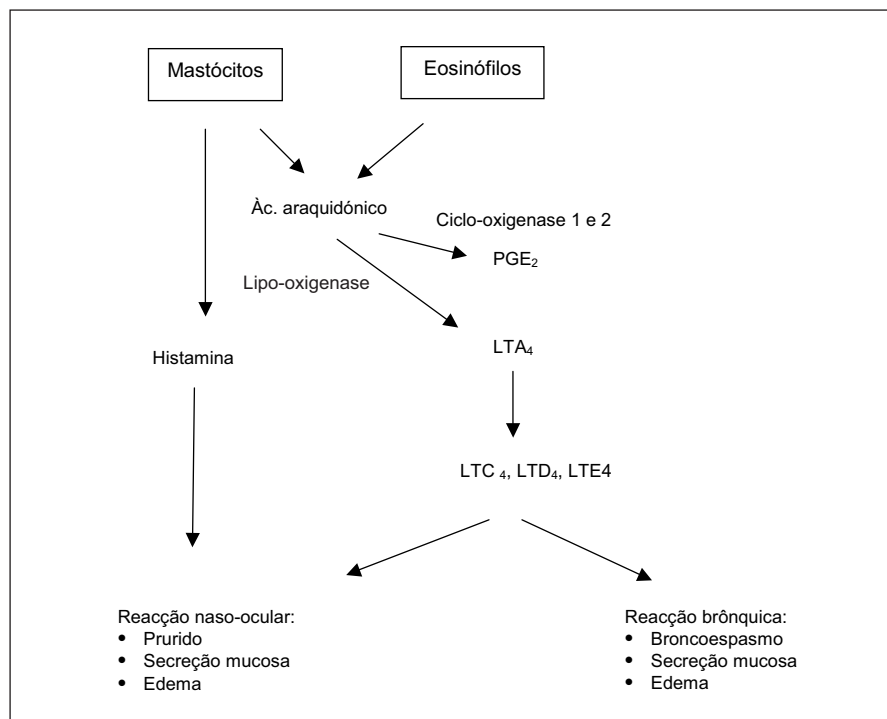


Figura 1- Esquema simplificado do metabolismo do ácido araquidónico (13)

da. Durante a prova são monitorizados sinais e sintomas, tensão arterial, pulso e sempre que tal é possível, os valores espirométricos (VEMS ou Débito expiratório máximo instantâneo). A avaliação é efectuada no início da prova e antes de cada administração repetindo-se após o final da prova em intervalos de uma hora até à alta clínica. Além dos passos protocolados a avaliação é feita em qualquer ocasião em que surjam queixas por parte do doente, sinais clínicos ou suspeita de possível reacção.

A PPO foi considerada positiva quando surgiram sinais/sintomas objectivos de acordo com a reacção original. O período mínimo de vigilância após terminar a prova foi de três horas. No caso de resultado positivo da prova o doente foi mantido em vigilância até resolução completa da reacção.

Foi obtido previamente à PPO o consentimento informado escrito dos pais ou representantes legais dos doentes.

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados.

**Resultados:** Durante o período referido avaliaram-se 24 doentes com suspeita de hipersensibilidade a AINES. Três foram excluídos à partida, em dois casos por tolerância posterior ao fármaco ini-

cialmente suspeito e no outro porque os sintomas referidos (mal estar abdominal, epigastralgia e náuseas) são efeitos secundários bem conhecidos deste grupo de fármacos, não sugerindo hipersensibilidade.

Foi proposta aos restantes doentes a realização de PPO diagnóstica, aceite por todos menos por um (fig 2).

Foram então submetidos a PPO 20 doentes, com idades entre os 2 e 18 anos (média nove anos), sendo 35 % do sexo feminino. O tempo médio entre a reacção suspeita e a realização da PPO foi de dois anos. Um dos doentes com suspeita de reacção de hipersensibilidade a dois fármacos foi submetido a 2 PPO. Das 21 reacções suspeitas investigadas, o ibuprofeno foi implicado em 15, o paracetamol em 5 e o ácido acetilsalicílico em 1. Setenta e seis por cento das reacções suspeitas tinham sido cutâneas,<sup>(11)</sup> exantemas maculo-papulares, 3 urticaria/angioedema, 1 agravamento de eczema prévio) e 42 % do foro respiratório (5 episódios de broncoespasmo, 3 de sintomas nasais). Em 3 doentes surgiram sintomas gastrointestinais associados (1 episódio de diarreia, 2 de vómitos). Seis referiram reacções multi-orgânicas. Sete tiveram reacções classificadas como imediatas

(ocorreram num intervalo menor ou igual a 60 minutos após a toma do fármaco).

Dez dos doentes submetidos a PPO (50 %) foram considerados atópicos (reacção cutânea positiva a pelo menos 1 alergénio da bateria standard do serviço). Destes 10, 1 doente era assintomático, 1 tinha urticaria crónica, 2 com eczema atópico, 9 com asma e/ou rinite.

Apenas três das 21 PPO realizadas foram positivas, duas delas no mesmo doente com fármacos diferentes. Este doente apresentou PPO positiva com ibuprofeno e paracetamol: crise estertutatória, rinorreia aquosa e broncoespasmo com diminuição de VEMS inicial superior a 20%, 30 minutos após a administração de 200 mg de ibuprofeno e 60 minutos após administração de 500 mg de paracetamol. O doente fez posteriormente provas com nimesulide e com ácido acetilsalicílico que foram negativas (Quadro I).

Outro doente apresentou PPO positiva com reacção retardada de broncoespasmo, diminuição do VEMS inicial superior a 20% e edema labial após a administração de 500 mg de ácido acetilsalicílico. Realizou posteriormente PPO com ibuprofeno e nimesulide que foram negativas.

As reacções das PPO positivas foram facilmente revertidas com medicação anti-histaminica oral e salbutamol inalado.

**Discussão e Conclusões:** Neste estudo, a maioria dos doentes com suspeita de hipersensibilidade referiam reacções cutâneas de carácter não imediato (52%) mas as reacções mais complexas implicando mais do que um órgão/sistema foram também frequentes (28%). Apenas 14% das PPO (três provas, dois doentes) se revelaram positivas. Na maioria dos doentes a suspeita inicial de hipersensibilidade não se confirmou o que está de acordo com outros estudos já publicados<sup>(12)</sup>.

A utilização deste tipo de fármacos associa-se na maioria dos casos a situações infecciosas ou inflamatórias que, na infância, se acompanham muitas vezes de manifestações cutâneas e outras facilmente confundíveis com sintomas de alergia. Os fármacos mais vezes impli-

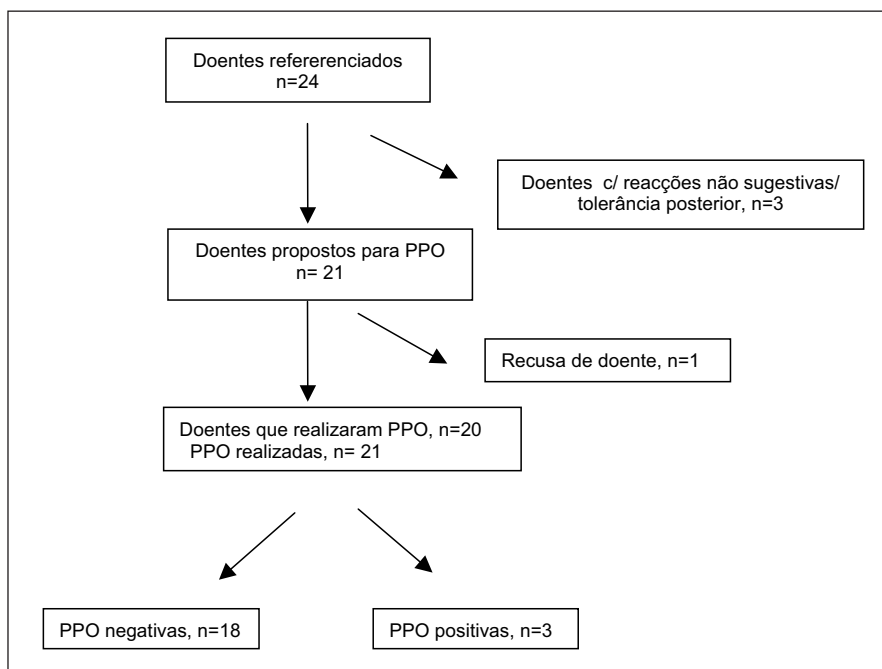


Figura 2 - Fluxograma dos doentes avaliados

**Quadro I** - Características clínicas dos doentes com Prova Provocação oral positiva

Id	Antecedentes	Fármaco suspeito	Manifestações iniciais	PPO	Resultado
♀ 16A	Asma persistente ligeira	Ácido acetilsalicílico	Angioedema e diarreia e broncoespasmo	Ácido acetilsalicílico	<b>Positivo</b> (broncoespasmo e edema labial)
	Urticaria crónica			Ibuprofeno	<b>Negativo</b>
	Alergia ácaros e faneras			Nimesulide	<b>Negativo</b>
♂ 12A	Asma persistente ligeira	Paracetamol	Sintomas nasais e edema peri-orbitário	Ibuprofeno	<b>Positivo</b> (sint. nasais e broncoespasmo)
	Rinite			Paracetamol	<b>Positivo</b> (sint. nasais e broncoespasmo)
	Alergia a ácaros e gramíneas	Ibuprofeno		Nimesulide	<b>Negativo</b>
				AAS	<b>Negativo</b>

cados reflectem também os hábitos de prescrição nestas idades.

Não havendo exames auxiliares de diagnóstico *in vitro* acessíveis e devidamente estandardizados e não sendo os resultados dos testes cutâneos relevantes na grande maioria dos casos (reações não mediadas por IgE) a PPO é um instrumento fundamental para o diagnóstico correcto destas situações. Este procedimento é sobretudo importante neste grupo de fármacos pois os AINES mais vezes implicados são medicamentos de uso corrente na idade pediátrica e a maioria dos novos fármacos inibidores selectivos da cox-2, muito utilizados em adultos com suspeita de hipersensibilidade aos AINES, só são alternativas terapêuticas a partir dos 12 anos.

A PPO permitiu excluir falsos diagnósticos de hipersensibilidade a AINES em 86% dos casos. A incerteza diagnóstica leva por vezes à prescrição de fármacos menos indicados e mais perigosos e a um sentimento de insegurança por parte dos pais que receiam reações futuras. Após confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade a AINES, a situação de ansiedade é ultrapassada com a informação devidamente fundamentada sobre quais os fármacos que poderão ser usados no futuro (após PPO com os fármacos alternativos).

A PPO teve um papel fundamental na avaliação deste grupo de doentes com suspeita de hipersensibilidade a AINES tendo permitido diagnosticar três reações de hipersensibilidade (14%) e excluir a suspeita inicial nos restantes casos.

**NSAID HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN: CLINICAL ASPECTS AND DIAGNOSIS**

**ABSTRACT**

**Aim and study concept:** Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are the second most important cause of drug hypersensitivity reactions in adults and in children. Symptoms are mostly cutaneous and/or respiratory and a close temporal relation with drug administration is suggestive of an etiological association. An accurate diagnosis is of great importance since it avoids patient's anxiety and unnecessary use of less suitable and more expensive drugs. An oral provocation test (OPT) is often used to establish the diagnosis since other validated and well stand- arized diagnostic tests are still lacking.

This study aims to assess the results and importance of OPT in paediatric patients with suspected NSAID hypersensitivity referred to a specialized allergy clinic.

**Material and Methods:** Twenty four patients referred during 2005-06 with suspected NSAID hypersensitivity reaction were investigated. OPT results and its importance in establishing a diagnosis were evaluated

**Results and conclusions:** The drugs most often implicated were ibuprofen (71%), and paracetamol (24%); cutaneous reactions were the most frequently found. Four patients were not submitted to OPT for the following reasons: one refused, one had a non-suggestive history, and two had already tolerated the suspected drug.

From the 20 who underwent OPTs only in two we confirmed the initial suspicion of drug hypersensitivity (one to ibuprofen and paracetamol, the other to acetyl salicylic acid). These patients were submitted to further OPTs to find alternative therapeutic options.

Oral provocation testing was very useful in the assessment of suspected NSAID hypersensitivity confirming the diagnosis in two cases (10%) and excluding the initial suspicion in the remaining patients.

**Key-words:** hypersensitivity reactions, non steroidal anti-inflammatory drugs, children.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-24
2. Gomes ER, Demoly P. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(4):309-16. Review.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(1):77-83.
4. Gomes E, Cardoso MF, Praça F et al. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(10): 1597-601.
5. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004; 45(12): 574-77.
6. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs 1998; 316: 1511-14.
7. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. In *Drug Allergy*. 4th ed. Pharmacia&Upjohned.1999.
8. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, et al. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1366-69.
9. E Gomes, W Pichler, P Demoly, W Aberer, AJ Frew, A de Weck, ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. The Drug Ambassador Project: The diversity of diagnostic procedures for drug allergy around Europe. *Allergy & Clinical Immunol International* 2005; 17(1): 9-18.
10. S. Wöhrl, K. Vigl, G. Stingl Patients with drug reactions - is it worth testing? *Allergy* 2006; 61(8):928-34
11. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. ENDA and the EAACI Interest group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
12. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15(4):376-80.
13. Middleton's Allergy Principles and Practice, 6th Edition, Philadelphia Mosby, 2004 - ISBN 0323014259