

Rev Port Imunoalergologia 2014; 22 (1): 63-68

Estágio de alergia medicamentosa em idade pediátrica

Allergy Division of Allergy / Immunology and Rheumatology, Children's Hospital, Boston, Estados Unidos da América

Nos últimos anos temos assistido a uma frequência crescente de reacções adversas a fármacos em idade pediátrica, embora a sua prevalência seja provavelmente sobrestimada devido à falta de investigação adequada. O diagnóstico ou exclusão definitiva de reacções alérgicas é essencial por um lado para prevenir reacções futuras, mas também para evitar restrições medicamentosas desnecessárias, que levam ao recurso a fármacos de segunda linha. O meu interesse não só pela alergia medicamentosa, em particular, mas pela patologia alérgica em geral nas faixas etárias pediátricas tem vindo a crescer

ao longo do internato. Com o apoio da bolsa SPAIC-Novartis 2012 que me foi atribuída para esse efeito, realizei um estágio clínico com duração de 3 meses (1 de Abril a 30 de Junho de 2013) no *Children's Hospital, Harvard Medical School*, em Boston, Estados Unidos da América, para aprofundar os conhecimentos nesta área específica, sob supervisão da Dra. Anahita Dioun, responsável pelo programa de alergia medicamentosa do departamento de Alergologia e Imunologia desse hospital.

Durante o período de estágio acompanhei a Dra. Anahita Dioun nas suas actividades diárias no hospital.



As actividades do departamento decorrem em diversas localizações:

- Consultas externas: *Allergy Clinic*, localizada no piso 6 do edifício Fegan do Children's Hospital;
- Provas de provocação: CAT-CR (*Center for Ambulatory Transfusion and Clinical Research*) no piso 4 do edifício Farley;
- Dessensibilizações: ICP (*Intermediate Care Program*), no piso 11 do edifício Berthiaume.

O serviço não dispõe de internamento próprio. Todos os doentes internados ficam a cargo da Pediatria, sendo distribuídos pelas várias unidades de internamento. Quando se trata de doentes com patologias do foro da Imunoalergologia, é solicitado apoio ao serviço, sendo este prestado por um interno supervisionado por um assistente hospitalar. Os assistentes hospitalares são responsáveis pelas actividades que decorrem nas enfermarias, no CAT-CR e na ICP, de forma rotativa, alternando mensalmente.

A especialização em Alergologia e Imunologia tem uma duração de 3 anos, sendo 2 clínicos e um laboratorial. Encontravam-se em formação clínica 4 internas, com as quais tive oportunidade de contactar diariamente e que acompanhei durante as visitas às enfermarias, supervisionadas pela Dra. Anahita Dioun, bem como nas actividades no CAT-CR e na ICP.

ALERGIA MEDICAMENTOSA

Nos doentes avaliados por suspeita de alergia medicamentosa, os testes cutâneos por picada (TCP) e os testes intradérmicos (TID) são realizados por enfermeiras na consulta externa, sob supervisão do médico assistente. Realizam-se sobretudo testes com antibióticos beta-lactâmicos, mas ocasionalmente também com outros fármacos, desde que disponíveis em formas injectáveis.

O protocolo de estudo de alergia aos beta-lactâmicos inclui TCP e TID (quando os primeiros são negativos) com

determinantes *major* (PrePen®), penicilina G e ampicilina. A amoxicilina não é testada, uma vez que não se encontra disponível na forma injectável. Da mesma forma, a mistura de determinantes *minor* (MDM) não se encontra disponível nos Estados Unidos da América. Quando o antibiótico suspeito não é a ampicilina ou a amoxicilina, mas outro derivado da penicilina ou uma cefalosporina, o fármaco específico é também testado. Os doentes com TCP e TID negativos são submetidos a uma prova de provocação (PP) no próprio dia, habitualmente com amoxicilina ou com o fármaco em causa (uma toma oral única em dose ajustada ao peso) e mantidos em vigilância durante 1 hora após a toma do fármaco. Em caso de reacção tardia prévia, a PP é por vezes prolongada durante alguns dias, mantendo a toma do antibiótico no domicílio e os doentes são instruídos para contactar o médico assistente posteriormente, caso surja alguma reacção (no local dos TID ou generalizada, secundária à toma do fármaco). Observei a aplicação deste protocolo em 22 doentes, tendo o resultado dos testes cutâneos sido positivo em apenas 2. Todas as PP foram negativas.

Sendo os beta-lactâmicos os antibióticos mais frequentemente prescritos em idade pediátrica, não é raro encontrar crianças nas quais surgiu algum tipo de reacção adversa e que, com frequência, são rotuladas de alérgicas, caso não seja efectuada investigação adequada. Este protocolo de diagnóstico revelou-se eficaz, no sentido em que permite num curto espaço de tempo confirmar ou excluir a existência de hipersensibilidade a este grupo de fármacos. Ainda na consulta externa observei também alguns doentes em quem foi utilizada a mesma estratégia com outros tipos de antibióticos (por exemplo quinolonas e macrólidos).

No CAT-CR as crianças encontram-se sob monitorização constante e vigilância por uma enfermeira (numa razão de 1:1). As administrações dos fármacos ou alimentos são realizadas pelas enfermeiras, estando presente na unidade um interno da especialidade de Alergologia que supervisiona os procedimentos e intervém, por exemplo, no caso de surgirem reacções adversas que necessitem de terapêutica farmacológica. Acompanhei a realização de PP com fármacos: 1 com ácido acetilsalicílico, 3

com paracetamol e 4 com ibuprofeno. Apenas uma das provas com ibuprofeno foi positiva.

As dessensibilizações medicamentosas, pelo risco que implicam, são realizadas na ICP também por enfermeiras, mas aqui sob a supervisão constante por médicos assistentes e internos da especialidade de Pediatria. Neste contexto o Serviço de Alergologia fornece os protocolos adequados e providencia apoio médico apenas se necessário, nomeadamente no caso de ocorrerem reacções. Acompanhei igualmente 3 destes procedimentos, um dos quais realizado com cotrimoxazol numa adolescente com fibrose quística e os outros com rituximab e brentuximab em crianças com doença linfoproliferativa.

Além destas actividades tive ainda oportunidade de participar na elaboração e revisão de protocolos para testes cutâneos com piperacilina e tobramicina que foram implementados no departamento.

CONSULTA EXTERNA

Durante este período assisti a 173 consultas de Alergologia realizadas pela Dra. Anahita Dioun, das quais 29 de primeira vez. Mais de metade dos doentes (52%) eram do género masculino, com idade média de 7,9 anos (mínimo 9 meses, máximo 17 anos; mediana 8 anos).

Os doentes são avaliados (peso, altura, parâmetros vitais e espirometria, quando aplicável) por uma enfermeira antes do início da consulta. Existem duas técnicas de Alergologia que realizam TCP, com lancetas Multi-Test® (Lincoln Diagnostics Inc.) que permitem a aplicação de até 8 extractos simultaneamente. Este método pode ser útil em crianças, já que reduz o tempo de execução dos testes. Ocasionalmente, quando os resultados dos TCP com aeroalergénios são duvidosos ou negativos em crianças com história fortemente sugestiva, realizam-se também TID com extractos comerciais próprios para o efeito. A bateria *standard* usada no serviço inclui extractos de *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, mistura de árvores (carvalho, bétula, ulmeiro, carvalho-silvestre), mistura de

ervas (ambrósia-americana, artemísia, plantago) e mistura de gramíneas; quando a suspeita clínica o justifique, a esta bateria são acrescentados outros extractos, nomeadamente de fungos, epitélios e alimentos. As patologias mais frequentemente observadas foram rinite, asma, alergia alimentar, eczema e alergia medicamentosa.

Acompanhei também a realização de PP com alimentos em doentes previamente avaliados em consulta (I com soja e I com arroz, ambas positivas, I com noz, 2 com amendoim, 4 com ovo inteiro, duas das quais positivas, e 4 com leite de vaca).

Este período constituiu uma experiência gratificante que me permitiu contactar com uma realidade e um modo de trabalhar diferente e aprofundar os conhecimentos na área de alergia medicamentosa em idade pediátrica, bem como complementar os conhecimentos adquiridos sobre outras patologias alérgicas nesta faixa etária, adquiridos durante o estágio de Imunoalergologia Pediátrica realizado em Portugal. Em conjunto com a Dra. Anahita Dioun realizei, durante o período de estágio, um estudo retrospectivo sobre a segurança das provas de provocação com amoxicilina em crianças com suspeita de alergia a antibióticos beta-lactâmicos e testes cutâneos negativos. Os resultados permitiram a elaboração de um artigo que se encontra a aguardar publicação.



Joana Bruno Soares

Internato complementar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria,
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Estágio no Centro de Alergologia do Hospital Universitário de Odense, Dinamarca

O intercâmbio de conhecimentos técnicos e científicos a uma escala global é cada vez mais uma vertente essencial da prática clínica e científica contemporânea. No final do internato, apoiado pela Bolsa SPAIC – Laboratórios Vitória 2012, tive o privilégio de realizar um estágio de Setembro a Outubro de 2013 no *Dermato-Venerologi og Allergicentret i Odense Universitetshospital* (Departamento de Dermato-venereologia e Alergologia do Hospital Universitário de Odense), uma grande referência europeia actual no estudo de anafilaxia e alergia alimentar.

O Hospital Universitário de Odense, fundado em 1960 e localizado na cidade de Odense, a terceira maior cidade da Dinamarca, é o maior e mais especializado hospital da região Sul da Dinamarca. É também, com 1200 camas, o maior do país em termos de internamento. Emprega 6100 profissionais de saúde, dos quais 1300 médicos.

O Centro de Alergologia, actualmente o maior do país, dirigido pelo Professor Doutor Carsten Bindslev-Jensen está integrado no Departamento de Dermatologia. Está associado ao centro de investigação ELITE, uma parceria entre o Hospital e a Universidade de Odense, concebido para formação pós-graduada e investigação em áreas de ciências médicas, assim como à divisão de investigação clínica ORCA (*Odense Research Centre for Anaphylaxis*). Emprega 6 assistentes hospitalares, 15 enfermeiras e 3 auxiliares administrativas. Durante o período de estágio encontravam-se em formação 2 médicos em formação geral e 3 médicos em formação complementar. O Centro ocupa um edifício de três pisos, partilhado com o restan-

te Departamento de Dermatologia. Encontra-se dividido em duas secções, uma clínica e outra de investigação.

O centro serve uma população pediátrica e adulta, sendo centro de referência nacional nas áreas de alergia alimentar e medicamentosa, assim como de mastocitose, angioedema hereditário e dermatite de contato. A patologia alérgica respiratória é observada com menor frequência, já que a maior parte dos doentes são acompanhados apenas pelo médico assistente (sendo apenas referenciados para decisão de realização de imunoterapia).

O serviço apresenta uma produção científica significativa, tendo publicado 22 *papers* em revistas indexadas de especialidade em 2012. Durante o período do estágio, existiam no centro 8 estudantes de doutoramento a tempo inteiro. As principais áreas de investigação científica são no âmbito da anafilaxia, com grande ênfase na alergia alimentar e medicamentosa. O centro é também o coordenador do estudo populacional prospectivo de coorte DARC (*Danish Allergy Research Centre*) que inclui 562 crianças com eczema acompanhadas desde o nascimento.

O centro realiza cerca de 4000 consultas anuais e em 2012 realizou 1039 provas de provocação, das quais 692 foram alimentares e 347 medicamentosas.

Durante o estágio, assisti a mais de 200 provas de provocação, assim como a diversas consultas, e fui integrado em dois projetos científicos que decorriam na altura. Apesar da barreira linguística, foi possível comunicar com os doentes em inglês ou com o auxílio da enfermeira ou médico presentes.

A consulta ocupa 16 gabinetes e não tem um espaço dedicado a Hospital de Dia. Em vez disso as provas de provocação são realizadas em gabinetes individuais equipados com material de reanimação, após consulta pelo médico. As crianças permanecem habitualmente com os seus pais numa sala de grandes dimensões equipada com diversos brinquedos, filmes e jogos.

A duração de consultas é de 30 minutos para consultas iniciais e de 20 minutos para consultas subsequentes. É dada particular atenção à educação do doente e da sua família, sendo esta fornecida de forma verbal e de forma escrita em formulários pré-preparados. Observou-se uma elevada taxa de prescrição de adrenalina para autoadministração, sendo a sua técnica de administração revista invariavelmente em todas as consultas. Durante a consulta não existem registos escritos, sendo produzido um registo áudio no final da consulta que é posteriormente dactilografado por uma secretária do serviço. O registo permanece em sistema eletrónico comum ao hospital e centros de saúde.

Sempre que possível, são realizados testes cutâneos na primeira consulta. Estes são realizados no gabinete médico pela equipa de enfermagem. Existem baterias de aeroalergénios padrão para adultos e crianças. Todos os testes com alimentos são realizados por técnica *prick-prick* com os alimentos em natureza. Existem na copa, um frigorífico, congelador e dispensa, onde são guardados os diversos alimentos preparados de manhã, antes da realização dos testes. O Centro utiliza clara e gema líquidas pasteurizadas para a realização de testes e das provas de provocação. Todas as manhãs são também preparadas as diluições de fármacos para realização de testes intradérmicos, permitindo que estes sejam realizados de imediato, muitas vezes na primeira consulta. O centro dispõe também de alguns dos excipientes farmacológicos mais frequentemente utilizados, como o estearato de magnésio, polivinilpirrolidina ou dióxido de titânio que podem ser utilizados na preparação de testes cutâneos e intradérmicos.

Em termos de alergia respiratória salienta-se que os aeroalergénios mais prevalentes na região são os pólenes,

particularmente de bétula e de gramíneas, sendo significativamente mais frequentes que a sensibilização a ácaros. Em termos de alergia alimentar, nas sensibilizações em crianças predominam o leite e o ovo. Nos adultos, a sensibilização a amendoim, legumes, como o aipo e a cenoura, e frutos secos, como a avelã, parecem ter uma maior expressão do que em Portugal, devendo-se em parte à reactividade cruzada com alergénios PR-10 em doentes sensibilizados a bétula.

A administração de terapêutica subcutânea, como é o caso da imunoterapia ou de omalizumab, é realizada na sala de enfermagem. A utilização de extratos *depot*, o único tipo de imunoterapia específica participado pelo governo dinamarquês, é muito mais comum do que a administração de alergóides ou a administração sublingual.

Após observação em consulta, cabe à equipa de enfermagem efectuar as provas de provocação, não estando presentes médicos no decurso das mesmas. O doente é reobservado pelo médico no final da prova ou anteriormente, caso ocorra uma reacção. Realizam-se em média 5-6 provas por dia. Estes procedimentos são efectuados diariamente no período da manhã e duas vezes por semana à tarde.

É punccionado um acesso venoso pelos médicos a todos os doentes com mais de 16 anos. A maioria das provas com alimentos ocorreu sem ocultação ou em ocultação simples, para ocultar a aparência do alimento a pacientes pediátricos.

Observei um grande número de provas positivas, correspondendo a 33% das provas alimentares e 22% das provas medicamentosas. Entre estas contaram-se 15 anafilaxias, com envolvimento hemodinâmico em 47% dos casos. Estes números devem-se em parte ao facto de ser frequente a convocação para prova de doentes com possibilidade significativa de reacção, com o objectivo de estabelecer a dose total tolerada.

O Centro de Alergia de Odense é um dos principais centros europeus no estudo de anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos, tendo publicado em



2012, quatro artigos relacionados com esta temática. Existe uma sala destinada à sua investigação, equipada com uma passadeira eléctrica, assim como aparelhos para monitorização cardíaca, medição de lactatos e reanimação. Todas as provas realizadas são protocoladas. Trinta minutos após a ingestão do alimento, o doente corre durante 30 minutos a 85% da sua frequência cardíaca máxima (definida pela idade). Após um período de repouso de 20 minutos, em caso de reacção negativa, realiza-se

uma segunda fase de 20 minutos de exercício em carga crescente.

Das 17 provas com exercício observadas, 4 foram positivas, todas elas durante a primeira fase de exercício. Todas as reacções tiveram manifestações mucocutâneas. Em 2 casos, observou-se também rinoconjuntivite e dificuldade respiratória com pieira.

Este estágio foi uma experiência extremamente gratificante e de encontro aos meus objectivos, tanto de consolidação de conhecimentos clínicos como de contacto com a dinâmica de organização de um centro de excelência no estrangeiro.

Senti-me integrado no centro, acarinhado pelos colegas e, de uma forma geral, bem recebido pelo país e pelo povo. Tenho expectativas que o contacto que desenvolvi se possa prolongar e que tenha estabelecido uma ponte sólida de cooperação para o futuro.

Pedro Morais Silva

Internato complementar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria,
Centro Hospitalar Lisboa Norte