

Hospital de Dia na hipersensibilidade a fármacos: Segurança das provas de provocação

Drug hypersensitivity reactions in an outpatients' hospital: safety of drug provocation tests

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (6): 485-497

Susana Palma-Carlos¹, Susana Carvalho¹, Teresa Almeida², Carlos Braga², Miguel Borrego³, Ana Margarida Romeira³, Ângela Gaspar³, Paula Leiria Pinto⁴, José Rosado Pinto⁵

¹ Interna do Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, Lisboa / *Resident, Allergy and Clinical Immunology Unit, Hospital Dona Estefânia, Lisbon*

² Especialista em Imunoalergologia / *Specialist, Allergy and Clinical Immunology*

³ Assistente Hospitalar Eventual do Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, Lisboa / *Specialist, Allergy and Clinical Immunology Unit, Hospital Dona Estefânia, Lisbon*

⁴ Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, Lisboa / *Specialist Consultant, Allergy and Clinical Immunology Unit, Hospital Dona Estefânia, Lisbon*

⁵ Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, Lisboa / *Director, Allergy and Clinical Immunology Unit, Hospital Dona Estefânia, Lisbon*

RESUMO

Fundamentos: As provas de provocação medicamentosa, consideradas o *gold standard* no diagnóstico de hipersensibilidade, devem ser sempre efectuadas em meio hospitalar e respeitando os princípios orientadores estabelecidos pelo grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica e pela Rede Europeia de Alergia Medicamentosa. Deste modo, o Hospital de Dia tem um papel cada vez mais preponderante na abordagem da hipersensibilidade a fármacos, quer na confirmação diagnóstica, quer na obtenção de alternativas terapêuticas adequadas. **Objectivos:** Avaliar a segurança e os riscos associados às provas de provocação medicamentosa efectuadas em regime de Hospital de Dia. **Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo, no qual foram incluídas todas as provas realizadas entre Janeiro de 2001 e Junho de 2005 e recolhida informação referente à idade na prova; sexo; fármaco utilizado; objectivo da prova; resultados e caracterização das reacções positivas (tipo, manifestação clínica, terapêutica). **Resul-**

tados: Durante o período em estudo foram efectuadas 209 provas em 160 indivíduos. A idade média foi de 19,3 anos, com um desvio padrão de 18,7 anos, sendo que 59% dos indivíduos tinham menos de 15 anos. Os fármacos testados foram na grande maioria β -lactâmicos (48,8%) e anti-inflamatórios não esteróides (39,7%). Cerca de 65% das provas foram efectuadas com o intuito de diagnóstico (confirmação ou exclusão), sendo que as restantes 35% se destinavam à escolha de alternativa terapêutica. Houve 9,6% (n=20) provas positivas e uma inconclusiva. Todas as provas positivas ocorreram com β -lactâmicos ou com anti-inflamatórios não esteróides, à excepção de uma que ocorreu com tramadol. Em 65 % das provas positivas as reacções foram imediatas, tendo as restantes sido do tipo intermédio e ocorrido nas 36 horas subsequentes ao início da prova. As principais manifestações clínicas foram mucocutâneas (70%) e gastrointestinais (35%). Houve um caso de anafilaxia. Para controlo da maioria das situações a terapêutica instituída foi o anti-histamínico H_1 (80%), tendo nalguns casos sido necessário recorrer a corticóide sistémico (15%) e/ou anti-histamínico H_2 (10%). No caso de anafilaxia foi também administrada adrenalina. **Conclusões:** A incidência de reacções de hipersensibilidade em 9,6% das provas, a facilidade de controlo das mesmas e a ausência de internamentos hospitalares permitem-nos concluir que a metodologia utilizada na realização das provas de provocação em regime de Hospital de Dia foi adequada e segura.

Palavras-chave: Hospital de Dia, provas de provocação medicamentosa, segurança.

ABSTRACT

Background: Drug provocation tests, considered the gold standard in diagnosing hypersensitivity, should always be performed in a hospital environment and follow the general principles and guidelines proposed by the European Network for Drug Allergy and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology drug hypersensitivity interest group. Drug hypersensitivity is becoming increasingly more assessed on an outpatient basis, both to confirm the diagnosis and to find safe alternative treatment options.

Objective: To evaluate the safety and risks of drug provocation tests performed on an outpatient basis. **Methods:** The authors present a retrospective study that included all drug provocation tests performed between January 2001 and June 2005. Gender, age at test, drug tested, aims of the test, results and the characteristics of positive tests (type, clinical manifestation, treatments) were analysed. **Results:** 209 tests were performed on 160 patients during the study period. The average age was 19.3 years old, with a standard deviation of 18.7 years and 59% of patients were less than 15 years old. The drugs tested were mainly β -lactams (48.8%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (39.7%). Sixty-five per cent of the tests were performed either to confirm or exclude the diagnosis and the remaining 35% were designed to choose a safe alternative regimen. There were 9.6% (n = 20) positive tests and one test was inconclusive. All but one positive test occurred with β -lactams or NSAIDs, the exception being tramadol. Sixty-five per cent of positive tests had an immediate reaction with the remaining having the intermediate type, occurring within the first 36 hours of the test. The reactions were mainly mucocutaneous (70%) and gastrointestinal (35%). There was one case of anaphylaxis. While most of the reactions were controlled with H_1 antihistamine (80%), there were cases that required a systemic corticosteroid (15%) and/or an H_2 antihistamine (10%). Adrenalin was used in the anaphylactic reaction. **Conclusion:** In view of the low incidence of drug hypersensitivity reactions found during the drug provocation tests (9.6%), their prompt and easy control, and the absence of hospital admissions, the authors conclude that performing drug provocation tests on an outpatient basis is not only correct but safe.

Key-words: Drug provocation tests, outpatient hospital, safety.

Abreviaturas:

AINE: anti-inflamatórios não esteróides;
EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology;
ENDA: European Network for Drug Allergy
RAM: reacções adversas medicamentosas

Abbreviations used.

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs;
EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology;
ENDA: European Network for Drug Allergy
ADR: adverse drug reactions

INTRODUÇÃO

De acordo com definição consensual recentemente publicada, as reacções de hipersensibilidade a fármacos são reacções adversas medicamentosas (RAM) imprevisíveis que ocorrem com doses habitualmente bem toleradas pela maioria dos indivíduos. Podem ser do tipo imune (alérgicas) ou do tipo não imune¹.

Atendendo às dificuldades diagnósticas das RAM, quer na obtenção de um diagnóstico definitivo, quer na ausência de validação da maior parte dos métodos de diagnóstico, as taxas de mortalidade e morbilidade existentes têm um valor limitado. Cerca de um terço das RAM que ocorrem em doentes hospitalizados são de hipersensibilidade¹. Numa meta-análise de Lazarou e colaboradores, incluindo 33 estudos prospectivos nos EUA, a incidência de RAM hospitalares foi de 15,1% (6,7% graves) e os internamentos hospitalares relacionados com RAM variaram entre 3,1% e 6,2%. Impicciatore e colaboradores reportaram uma incidência de 1,46% de RAM numa meta-análise de estudos que envolviam populações pediátricas em ambulatório². Num estudo efectuado no Porto por Gomes e colaboradores encontrou-se uma prevalência de 7,8% de casos de auto-avaliação de alergia medicamentosa na população adulta³.

Dependendo das metodologias utilizadas para avaliar a dimensão do problema das RAM, encontramos uma subvalorização em trabalhos cujo diagnóstico se baseia nas notificações e uma sobrevalorização quando as mesmas resultam de auto-avaliação⁴.

De acordo com as recomendações do grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica e da Rede Europeia

INTRODUCTION

According to the recently published consensual definition, hypersensitivity drug reactions are unpredictable adverse drug reactions (ADR) in response to doses that are usually well tolerated by the majority of people. They can be of the immune (allergic) or the non-immune types¹.

In view of the difficulty both in obtaining a definitive diagnosis of ADR and in validating the majority of the diagnostic tools, the existing mortality and morbidity rates are of limited value. Around a third of ADR which occur in in-patients are hypersensitivity reactions¹. The Lazarou et al meta-analysis of 33 prospective USA studies reported a rate of hospital setting ADR of 15.1% (6.7% severe) and ADR-related hospital admissions varying from 3.1% to 6.2%. Impicciatore et al reported a 1.46% ADR rate in a meta-analysis of studies in outpatient paediatric populations². The Gomes et al Oporto study found a 7.8% incidence in self-assessment cases of drug allergy in an adult population³.

Depending on the methodologies used to assess the extent of the ADR problem, we find an under-reporting in notification-based studies and an over-reporting in self-assessment of ADRs⁴.

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the European Network for Drug Allergy (EAACI-ENDA) recommend taking a thorough clinical history and detailed objective exam in cases of suspected hypersensitivity, followed by (a) skin tests, when available and validated; (b) laboratory exams, when appropriate or (c) drug provocation test. The latter is

de Alergia Medicamentosa (EAACI-ENDA), perante a suspeita de uma reacção de hipersensibilidade deve proceder-se a uma história clínica e exame objectivo detalhados, seguidos de pelo menos um dos seguintes exames: (a) testes cutâneos (quando disponíveis e validados); (b) exames laboratoriais (quando aplicável) ou (c) prova de provocação medicamentosa (considerada o *gold standard* na confirmação ou exclusão do diagnóstico de hipersensibilidade)⁵.

As provas de provocação medicamentosa, definidas como a administração controlada de um fármaco com o objectivo de diagnosticar reacções de hipersensibilidade, devem ser sempre efectuadas em meio hospitalar, tendo sido estabelecidos, em 2003, pelo grupo de trabalho referido, os princípios orientadores da sua utilização.

São quatro as principais indicações para a realização das provas de provocação medicamentosa: exclusão de reacções de hipersensibilidade em casos pouco sugestivos; exclusão de reactividade cruzada; confirmação do diagnóstico no caso de história sugestiva com testes negativos/inconclusivos/não disponíveis e obtenção de alternativa terapêutica segura.

As provas de provocação têm como contra-indicações relativas principais: gravidez; infecções agudas; patologia renal/ hepática/cardiaca e asma mal controlada. Já em casos de reacções adversas graves potencialmente fatais, como anafilaxia, reacções imunocitotóxicas, vasculites, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, síndromes de hipersensibilidade com eosinofilia, necrólise epidérmica tóxica ou doenças auto-imunes induzidas por fármacos, a contra-indicação é absoluta⁵.

À excepção dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), beta-lactâmicos e anestésicos locais, os protocolos disponíveis relativos a provas de provocação medicamentosa são escassos^{5,6}.

OBJECTIVO

O objectivo deste estudo foi avaliar a segurança e os riscos associados às provas de provocação medicamentosa efectuadas em regime de hospital de dia.

considered the gold standard to confirm or exclude hypersensitivity⁵.

Drug provocation tests, defined as the controlled administration of a drug in order to diagnose hypersensitivity reactions, should always be carried out in a hospital setting. The EAACI-ENDA interest group established the main drug hypersensitivity guidelines in 2003.

The 4 main reasons for performing drug provocation tests are: excluding hypersensitivity reactions in non-suggestive histories; excluding cross-reactivity; establishing a firm diagnosis in suggestive cases with negative/inconclusive/unavailable tests and to obtain a safe alternative therapy.

There are several relative contraindications for the provocation test, such as pregnancy, acute infections, renal/hepatic/cardiac conditions and poorly controlled asthma. In cases of potentially fatal severe adverse reactions, such as anaphylaxis, immunocytotoxic reactions, vasculitis, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, eosinophilia hypersensitivity syndromes, toxic epidermal necrolysis or drug-induced auto-immune diseases, the contraindication is absolute⁵.

With the exception of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), beta-lactams and local anaesthetics, there are few sets of guidelines on drug provocation tests available^(5,6).

AIM

This study aims to evaluate the safety and the risks associated with drug provocation tests performed on an outpatient basis.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study of all the tests performed between January 2001-June 2005.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo, onde se incluíram todas as provas realizadas entre Janeiro de 2001 e Junho de 2005.

Os doentes foram submetidos a um questionário de alergia medicamentosa, elaborado de acordo com as recomendações do grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos da EAACI-ENDA⁷.

A todos os doentes foi fornecida informação referente ao objectivo da prova de provocação medicamentosa e aos benefícios e riscos associados, tendo sido assinado o respectivo consentimento informado.

As provas decorreram no espaço reservado ao hospital de dia, tendo sido administradas doses progressivas do fármaco até atingir a dose terapêutica ou reacção adversa (objectiva). Os doentes permaneceram em observação até pelo menos 2 horas após a administração da última dose, nos casos em que não ocorreram quaisquer reacções adversas, ou até 2 horas após as mesmas estarem controladas. No entanto, em casos raros de anafilaxia pode ser necessário prolongar esse período.

Foram registados os sinais vitais em todos os doentes no início e no final das provas, tendo sido efectuadas espirometrias sempre que tal se justificou.

Nos casos de indivíduos com doença alérgica de base (asma/rinite/urticária/eczema atópico), esta encontrava-se estabilizada no dia da prova.

Os doentes medicados com anti-histamínico suspenderam atempadamente este fármaco, salvo nos casos em que a toma do mesmo fazia parte dos objectivos da prova, ou seja, sempre que se pretendia avaliar a protecção conferida por esta medicação.

Sempre que possível e adequado, optou-se pela via oral para a administração dos fármacos durante a prova.

Nos casos de suspeita de hipersensibilidade a aminopenicilinas, e de acordo com as recomendações do grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos da EAACI-ENDA⁸, foi previamente efectuado doseamento de IgE específicas para penicilina G, penicilina V e amoxicilina, sendo que: (i) quando

The patients filled in a questionnaire on drug allergy which had been drawn up in line with the EAACI-ENDA drug hypersensitivity interest group's guidelines⁷.

All patients were informed as to the aim of the drug provocation test and its attendant risks and benefits. Patients gave prior informed signed consent.

The tests were performed on an outpatient basis. Progressive drug doses were administered until the therapeutic dose or the adverse (objective) reaction was arrived at. Patients were observed for at least 2 hours following the administration of the last dose if no adverse reaction occurred, or for 2 hours after any such reactions were controlled. Should anaphylaxis occur, this period could be prolonged as necessary.

All patients' vital signs were recorded at test-beginning and test-end. Spirometry was used whenever needed.

Individuals with asthma, rhinitis, urticaria or atopic eczema-type allergic diseases had to be clinically controlled on test day.

Patients taking antihistamines stopped this drug prior to the test, except in cases where it was part of the test's aims, that is, whenever the protection that this medicine confers was being tested.

The drugs were administered orally during the test whenever possible and suitable.

In cases of suspected hypersensitivity to aminopenicillins, and in line with the EAACI-ENDA drug hypersensitivity interest group's guidelines⁸, prior measurements of specific IgE for penicillin G, penicillin V and amoxicillin were performed: (i) In positive cases and when the clinical history suggested hypersensitivity, an alternative drug was selected via skin prick and intradermal tests with cephalosporin (preferably 2nd generation, cefuroxime axetil). If this was negative, the oral provocation test with the cephalosporin in question was performed; (ii) when specific IgE were negative, skin prick and intradermal tests were performed for the major determinants (PPM) and minor (MDM) of penicillin (Allergopen[®]), amoxicillin, amoxicillin and clavulanic

positivos e perante uma história clínica sugestiva de hipersensibilidade, procedeu-se no sentido da escolha de fármaco alternativo, com teste cutâneo (por picada e intradérmico) com cefalosporina (preferencialmente de 2.^a geração – cefuroxima axetil), se este fosse negativo, prova de provocação oral com a cefalosporina em causa; (ii) perante doseamentos de IgE específicas negativos, efectuaram-se testes cutâneos (por *prick* e intradermo-reacção) para os determinantes *major* (PPM) e *minor* (MDM) da penicilina (Allergopen®), amoxicilina, amoxicilina e ácido clavulânico e cefalosporina (preferencialmente cefuroxima axetil), seguidos de provocação oral com o fármaco suspeito quando estes foram negativos, ou com o fármaco alternativo quando eram positivos.

Nos casos de histórias pouco sugestivas de hipersensibilidade, procedeu-se a provas de provocação com objectivo de exclusão/confirmação de diagnóstico, utilizando o fármaco suspeito. Perante suspeita de hipersensibilidade a AINE efectuou-se prova de provocação com um fármaco alternativo, tendo em consideração o tipo de reacção, o grupo etário e o objectivo de utilização do mesmo.

Recolheu-se toda a informação disponível referente a: sexo, idade na prova, fármaco utilizado, objectivo da prova, resultados, caracterização das reacções positivas (tipo, manifestação clínica, terapêutica).

Consideraram-se imediatas as reacções que ocorreram na primeira hora após o início da prova e intermédias as que ocorreram entre a primeira hora e as 72 horas subsequentes. As restantes reacções foram classificadas como tardias.

RESULTADOS

Incluíram-se 160 indivíduos (F=88; M=72), correspondendo a um total de 209 provas. Houve 36 doentes que realizaram mais do que uma prova, sendo que o número máximo de provas por indivíduo foi de quatro.

A idade média dos doentes foi de 19,3 anos (mínimo 0,33 e máximo 70 anos), com um desvio-padrão de 18,7 anos; 59% dos indivíduos tinham menos de 15 anos.

acid and cephalosporin (preferably cefuroxime axetil). This was followed by the oral provocation test with the suspected drug if these were negative, or with an alternative drug if these were positive.

In cases of non-suggestive histories of hypersensitivity, provocation tests with the suspected drug were conducted to exclude/confirm a diagnosis. When there was suspected hypersensitivity to NSAIDs, provocation tests with an alternative drug were conducted, with the type of reaction, age group and aim of the procedure in mind.

We gathered together all the available information on gender, age at time of test, drug used, aim of test, results, description of positive reactions (type, clinical manifestation, treatment).

Reactions considered immediate were those occurring within one hour of test-beginning and intermediate reactions were those occurring between 1-72 hours. The remaining reactions were classed as delayed.

RESULTS

The study comprises 160 patients (F = 88; M = 72) with a total 209 tests performed. Thirty-six patients underwent more than one test, with four being the maximum carried out on any one patient.

The mean age of patients was 19.3 years (range: 0.33-70), with standard deviation 18.7 years. Fifty-nine per cent of the patients were under 15 years of age.

The majority of drugs tested were β -lactams (102 tests – 48.8%) and NSAIDs (83 tests – 39.7%). The remaining drugs were β_2 -agonists (n = 3 – 1.4%), macrolides (n = 2 – 1%); local anaesthetics (lidocaine) (n = 1 – 0.5%); and others (n = 18 – 8.6%), namely tricyclic anti-depressants, corticoids, tiocolchicoside, metoclopramide, tramadol, rocaltrol, fluoride, diprophylline, allopurinol and cotrimoxazole (Figure 1).

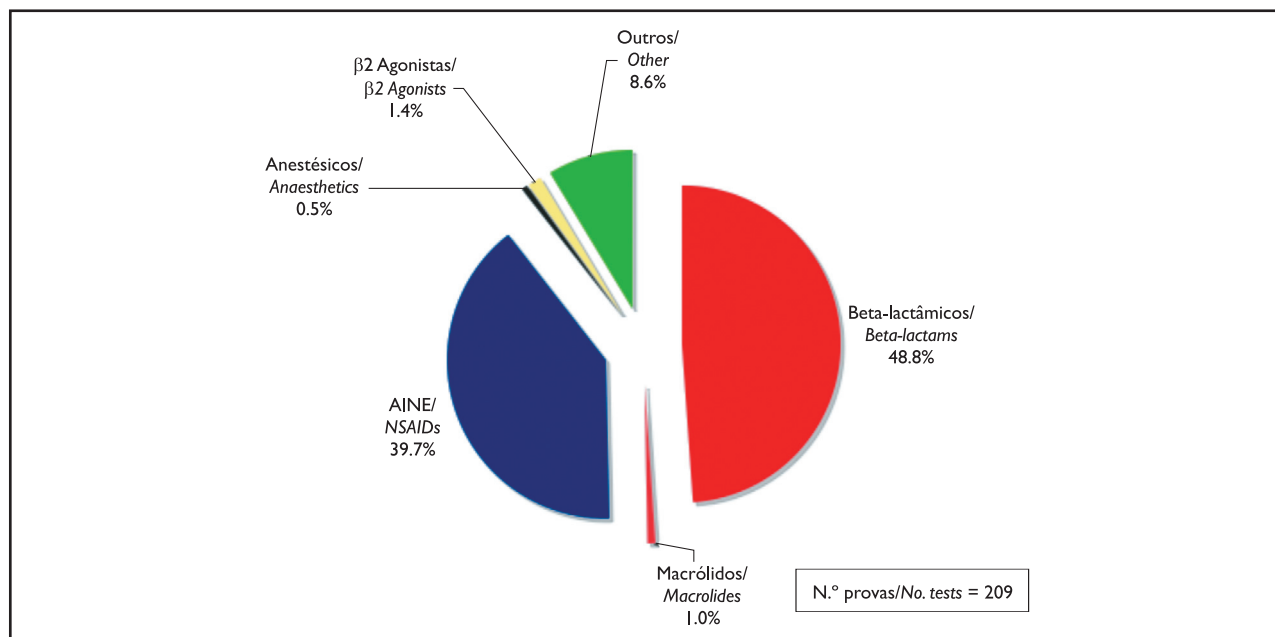


Figura I. Fármacos testados nas provas de provocação
Figure I. Drugs tested in the provocation tests

Os fármacos testados foram na grande maioria β-lactâmicos (102 provas – 48,8%) e AINE (83 provas – 39,7%). Os restantes fármacos corresponderam a β₂-agonistas (n=3 – 1,4%), macrólidos (n=2 – 1%); anestésicos locais (lidocaína) (n=1 – 0,5%); e outros (n=18 – 8,6%), nomeadamente antidepressivos tricíclicos, corticóides, tiocolquicosido, metoclopramida, tramadol, rocaltrol, flúor, diprofilina, alopurinol e cotrimoxazol (Figura I).

Não foram efectuadas provas com o fármaco suspeito nas situações em que havia contra-indicação absoluta para tal⁵.

Todas as provas realizadas foram abertas.

Cerca de 65% (n=135) das provas foram efectuadas com o objectivo de diagnóstico (confirmação ou exclusão), sendo que as restantes 35% (n=74) tinham como propósito a escolha de alternativa terapêutica.

Em 90% (n=188) das provas o resultado foi negativo, tendo havido 9,6% (n=20) provas positivas e uma inconclusiva, esta última correspondendo a um caso de agravamento de urticária de base com nimesulide (a prova foi repetida posteriormente com o mesmo fármaco e

No tests were run with a suspected drug when it was categorically contraindicated⁵.

All the tests were open label.

Approximately 65% (n = 135) of the tests were performed to reach a diagnosis (confirmation or exclusion) with the remaining 35% (n = 74) conducted in order to select alternative treatment.

The tests were negative in 90% of patients (n = 188), positive in 9.6% (n = 20) and inconclusive in one case of nimesulide-related worsened urticaria. Here, the test was repeated later with the same drug (nimesulide) and was negative. All the positive tests were with β-lactams or NSAIDs, except for one which occurred with tramadol (Tables I and II)

The tests were as follows for these two main groups drugs:

- (i) **β-lactam Group** – 102 tests were performed: 11.8% positive (n = 12), with 72% (n = 73) undertaken for diagnosis confirmation/exclu-

Quadro I. Provas de provocação efectuadas e respectivos resultados (Total)
Table I. Provocation tests performed and their results (Total)

Grupos de fármacos / / Classes of drugs	Fármacos / Drugs	Provas/ Tests n	Provas positivas / / Positive tests	
			n	%
β-lactâmicos / / β-lactams	Amoxicilina / Amoxicilin	39	4	10.3
	Amoxicilina + Ácido clavulânico / Amoxicilin + Clavulanic acid	33	7	21.2
	Cefuroxima axetil / Cefuroxime axetil	29	1	3.4
	Cefradina / Cefradine	1	–	–
	Subtotal / Subtotal	102	12	11.8
AINE / NSAIDs	Etoricoxibe / Etoricoxib	6	2	33.3
	AAS / ASA	5	1	20.0
	Ibuprofeno / Ibuprofen	22	2	9.1
	Diclofenac / Diclofenac	2	–	–
	Nimesulide / Nimesulide	11	2	18.2
	Paracetamol / Paracetamol	19	–	–
	Ácido niflúmico / Niflumic acid	1	–	–
	Naproxeno / Naproxen	1	–	–
	Rofecoxibe / Rofecoxib	15	–	–
	Meloxicam / Meloxicam	1	–	–
	Subtotal / Subtotal	83	7	8.4
β₂-Agonistas / β₂-Agonists	Salbutamol / Salbutamol	3	–	–
Macrólidos / / Macrolides	Eritromicina / Erythromycin	1	–	–
	Claritromicina / Clarithromycin	1	–	–
Anest locais / Local anaesth	Lidocaína / Lidocaine	1	–	–
Outros / Others	Tramadol / Tramadol	2	1	50.0
	Alopurinol / Allopurinol	2	–	–
	Alprazolam / Alprazolam	2	–	–
	Betametasona / Betamethasone	1	–	–
	Diprofilina / Diprophylline	1	–	–
	Flúor / Fluoride	1	–	–
	Metoclopramida / Metoclopramide	1	–	–
	Prednisolona / Prednisolone	2	–	–
	Rocaltrol / Rocaltrol	1	–	–
	Tramazepam / Tramazepam	1	–	–
	Tiocolquicosido / Thiocolchicoside	1	–	–
	Cotrimoxazol / Cotrimoxazole	1	–	–
	Trazodona / Trazodone	1	–	–
	Venlafaxina / Venlafaxine	1	–	–
	Subtotal / Subtotal	24	1	4.1
	TOTAL / TOTAL	209	20	9.6

Quadro 2. Provas de provocação efectuadas e respectivos resultados (distribuição por grupos etários)

Table 2. Provocation tests performed and their results (divided into age groups)

Grupos de fármacos / / Classes of drugs	Grupo etário / / Age group	Provas / Tests n	Provas positivas / Positive tests	
			n	%
β -lactâmicos / β -lactams	≤ 15 anos / years	76	9	11.8
	> 15 anos / years	26	3	11.5
AINE / NSAIDs	≤ 15 anos / years	41	5	12.2
	> 15 anos / years	42	2	4.8
β_2 -Agonistas / β_2 -Agonists	≤ 15 anos / years	3	0	0
	> 15 anos / years	0	0	0
Macrólidos / Macrolides	≤ 15 anos / years	0	0	0
	> 15 anos / years	2	0	0
Anestésicos locais / Local anaesthetics	≤ 15 anos / years	0	0	0
	> 15 anos / years	1	0	0
Outros / Other	≤ 15 anos / years	4	0	0
	> 15 anos / years	14	1	7.1

resultou negativa). Todas as provas positivas ocorreram com β -lactâmicos ou com AINE, à excepção de uma que ocorreu com tramadol. (Quadros 1 e 2).

Relativamente aos dois principais grupos de fármacos testados, temos:

- (i) **Grupo β -lactâmicos** – Realizaram-se um total de 102 provas, 11,8% das quais foram positivas (n=12), tendo 72% das provas sido efectuadas com o objectivo de exclusão/confirmação de diagnóstico (n=73). Destas, houve 15% de provas positivas (n=11). Em relação às provas efectuadas com objectivo de obtenção de alternativa terapêutica (n=29), houve 3,4% (n=1) de provas positivas.
- (ii) **Grupo AINE** – Efectuaram-se um total de 83 provas, 8,4% das quais foram positivas (n=7), tendo 48% das provas sido realizadas com o objectivo de exclusão/confirmação de diagnóstico (n=40). Destas, hou-

sion. Of these, 15% were positive (n = 11). Of the tests conducted to obtain a therapeutic alternative (n = 29), there was one positive result (3.4%).

- (ii) **NSAIDs Group** – 83 tests were performed, 8.4% positive (n = 7), with 48% undertaken for diagnosis confirmation/exclusion (n = 40). Of these, 7.5% (n = 3) were positive. Of the tests conducted to obtain a therapeutic alternative (n = 43), there were 9.3% (n = 4) positive results.

In the cases which had positive results (n = 20), the main clinical manifestations were mucocutaneous (70%, n = 14) and gastrointestinal (35%, n = 7). There was one case (5%) with respiratory manifestations and one case of type III anaphylaxis to an acetylsalicylic acid (ASA) test. This latter case was an 11-year-old patient with asthma and allergic rhinitis who had developed

ve 7,5% (n=3) de provas positivas. Das provas efectuadas com objectivo de obtenção de alternativa terapêutica (n=43), houve 9,3% (n=4) de positivas.

Quando analisamos os casos em que a prova foi positiva (n=20), as principais manifestações clínicas foram mucocutâneas (70%, n=14) e gastrointestinais (35%, n=7), tendo havido um caso (5%) com manifestações respiratórias. Tivemos um caso de anafilaxia tipo III numa prova com ácido acetilsalicílico (AAS). Tratou-se de uma doente de 11 anos, com asma e rinite alérgica, que havia desenvolvido angioedema da mucosa oral e da glote cerca de 1 hora após ingestão de 500 mg de Aspegic®. A prova com AAS foi realizada para confirmação de diagnóstico, com manifestações predominantemente cutâneas e respiratórias altas e baixas cerca de 50 minutos após administração da dose cumulativa de 250 mg (Figura 2).

Em nenhuma prova ocorreram manifestações de tipo tardio. A maioria das reacções foi de tipo imediato (65% – n=13), sendo as restantes 35% (n=7) intermédias, tendo estas últimas ocorrido nas primeiras 36 horas. Em relação às reacções intermédias, três delas ocorreram fora do ambiente hospitalar (um caso de urticária, outro de exantema e um de vômitos e dor abdominal – todas

angioedema of the oral mucosa and glottis within approximately one hour of ingesting 500 mg of Aspegic®. The test with ASA was performed to confirm diagnosis; it induced mainly cutaneous symptoms but also upper and lower respiratory tract manifestations within approximately 50 minutes of a cumulative 250 mg dose (Figure 2).

No test gave rise to delayed reactions; the majority were immediate (65% – n = 13), and the remaining (35% – n = 7) intermediate, occurring within the first 36 hours. Three of the intermediate reactions occurred outside the hospital setting (one urticaria, one exanthema and one of vomiting and abdominal pain), all with β -lactams and all reproducible. They were controlled with medication prescribed for outpatients and there was no need for hospital ER services.

There were no admissions to hospital.

Treatment was mainly H₁ antihistamines (80%, n = 16), with some need to use systemic corticoids (15%, n = 3) and/or H₂ antihistamine (10%, n = 2) or bronchodilator. Adrenaline was also given in the ASA anaphylaxis case, with the patient monitored for 8 hours. There was no hospital admission.

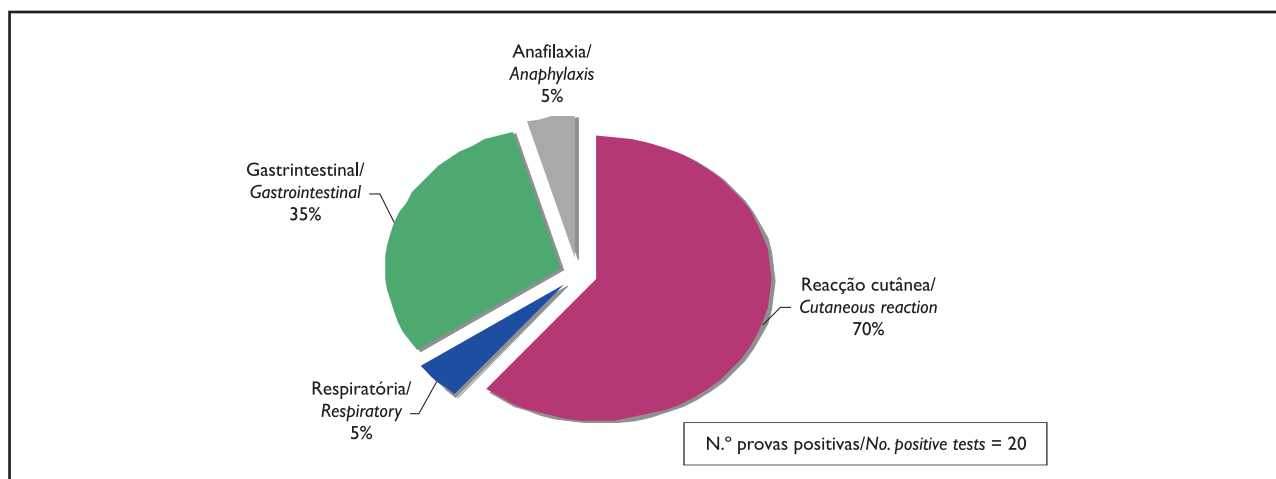


Figura 2. Manifestações clínicas das provas de provocação
Figure 2. Clinical manifestations in the provocation tests

com β -lactâmicos e todas reprodutíveis) e foram controladas com terapêutica prescrita para ambulatório, sem necessidade de recurso ao serviço de urgência.

Não houve necessidade de proceder a nenhum internamento hospitalar.

A terapêutica instituída para controlo da maioria das situações foi o anti-histamínico H_1 (80%, n=16), tendo em alguns casos sido necessário recorrer a corticóide sistémico (15%, n=3) e/ou anti-histamínico H_2 (10%, n=2) ou bronco-dilatador. No caso de anafilaxia ao AAS foi também administrada adrenalina, tendo a doente ficado sob vigilância médica durante 8 horas, sem necessidade de internamento.

DISCUSSÃO

Com este estudo pretendeu-se avaliar a segurança das provas de provocação medicamentosa, ferramenta fundamental para o “diagnóstico” de hipersensibilidade. A reduzida positividade (<10%) por nós encontrada com este procedimento vem reforçar as recomendações do grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos da EAACI-ENDA⁵ sobre a necessidade de realização de provas de provocação, permitindo deste modo suspender evicções desnecessárias e contribuir para uma importante redução de custos⁹.

Sendo certo que a elevada percentagem de provas negativas pode, por um lado, atribuir-se ao facto de não ser possível a reprodução de todas as condições existentes na altura da reacção suspeita (quer do ambiente, quer do indivíduo, nomeadamente situações infecciosas/ inflamatórias, situações exantemáticas, interacção vírus-fármaco), ou à eventual indução de tolerância durante a prova, será certamente útil a clarificação destes aspectos em análises futuras dos mesmos doentes em termos de reexposição ao fármaco em causa.

Apesar de ser pertinente questionarmo-nos acerca da morbilidade que estas provas poderão induzir, o que limitaria o recurso a este tipo de procedimento, o facto de as reacções graves terem sido raras (1 em 209 provas – 0,5%), sido facilmente controladas e não terem condicionado internamento

DISCUSSION

This study aimed to assess the safety of drug provocation tests, a fundamental tool in diagnosing hypersensitivity. The low positivity (< 10%) we saw using this technique underlines the drug hypersensitivity interest group EAACI-ENDA⁵ guidelines on the need to carry out provocation tests. These allow unnecessary suspensions to be done away with and contribute to an important reduction in costs⁹.

The high number of negative tests can be attributed to the impossibility of reproducing all the conditions existing at the time of the suspected reaction. These could be environmental or individual, the latter including infections, inflammations, exantematic and virus-drug interaction. Another reason could be the possible induction of tolerance during the test. It would be useful to clear up these aspects in future analyses of the same patients in terms of re-exposure to the drug in question.

Although we must not forget that these tests can induce morbidity, which would limit the use of this type of procedure, the fact that severe reactions were rare (1 in 209 tests – 0.5%), easily treated and did not lead to hospital admission underlines the safety of the tests.

In terms of methodology, selecting open provocation tests (a choice considering outpatients' time constraints), was a good option, as the total percentage of positive tests was similar to that of a series of blinded tests⁹.

Relative analysis of the two main groups of drugs tested showed that the reduced number of positive tests for confirmation/exclusion of diagnosis seen with the NSAIDs underlines the over-diagnosis of hypersensitivity. In addition, the difference found in the number of positive tests with NSAIDs in the ≤ 15 and > 15 years age groups (12.2% vs. 4.8%) reflects the lack of therapeutic alternatives available in the first years of life.

The reduced number of positive tests for β -lactam alternatives (3.4%) confirms the high negative predictive

hospitalar, vem reforçar a segurança das mesmas. Em relação à metodologia, o recurso (também questionável) a provas de provocação abertas, opção que teve em linha de consideração a rentabilidade do hospital de dia, revelou-se uma boa escolha, uma vez que a percentagem total de provas positivas é semelhante à de séries que recorreram à ocultação⁹.

Da análise relativa aos dois principais grupos de fármacos testados resulta que, em relação aos AINE, a reduzida positividade encontrada nas provas para confirmação/exclusão de diagnóstico reforça mais o sobre-diagnóstico de hipersensibilidade. Também a diferença verificada na positividade de provas com AINE entre os grupos etários ≤ 15 anos e > 15 anos (12,2% vs 4,8%) reflecte a existência de menos alternativas terapêuticas nos primeiros anos de vida.

A reduzida positividade das provas para alternativa com β -lactâmicos (3,4%) confirma o elevado valor preditivo negativo dos testes cutâneos, uma vez que só se procedeu à realização da prova quando estes foram negativos.

A distribuição do número de provas realizadas, tendo em conta o grupo etário, reflecte o padrão de utilização destes fármacos, com os β -lactâmicos a predominarem abaixo dos 15 anos de idade e os AINE a serem mais utilizados acima dos 15 anos.

CONCLUSÕES

A reduzida incidência de reacções adversas ($< 10\%$) das provas, a facilidade de controlo das mesmas e a ausência de internamentos hospitalares permite-nos concluir que a metodologia utilizada na realização das provas de provocação em regime de hospital de dia foi adequada e segura, fornecendo uma resposta clara aos doentes acerca de evicções (des)necessárias e alternativas terapêuticas, optimizando a gestão de recursos e o incremento da qualidade dos serviços prestados. Note-se que no caso dos antibióticos as evicções desnecessárias levam a um aumento do consumo de fármacos de segunda linha, o que se reflecte num possível aumento de resistências microbianas, com impacto visível na saúde pública.

value of the skin-prick tests as the provocation test was only used when the skin-prick test was negative.

The distribution of the number of tests performed per age group mirrors the pattern of use of these drugs, with the β -lactams predominating in the under-15 group and the NSAIDs more used in the over-15 group.

CONCLUSIONS

The reduced rate of adverse reactions ($< 10\%$) in the tests, their easy control and the absence of hospital admissions allow us to conclude that the methodology used in the provocation tests performed on an outpatient basis was suitable and safe. It gave a clear answer to patients about (un)necessary evictions and therapeutic alternatives, maximising resource management and the increased quality of services rendered. It should be noted that in the case of antibiotics, unnecessary evictions lead to increased consumption of second line drugs, which is reflected in a possible increase in microbial resistance, with a visible impact on public health.

BIBLIOGRAFIA / BIBLIOGRAPHY

1. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:345-56.
2. 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.
3. Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-16.
4. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:177-81.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, *et al.* for 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.
6. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
7. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J *et al.* for ENDA and the EAA-CI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-97.
9. Wohrl S, Vigl K, Stingl G. Patients with drug reactions – is it worth testing? *Allergy* 2006;61:928-34.