

Internamentos em crianças com registo de alergia às penicilinas

Hospitalizations in children with registry of penicillin allergy

Data de receção / Received in: 24/10/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/12/2016

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (3): 165-171

Bernardo Sousa-Pinto^{1,2,3}, Alberto Freitas^{2,3}, Luís Araújo^{1,3,4}

¹ Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

² MEDCIDS – Departamento de Medicina Comunitária, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

³ CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Universidade do Porto

⁴ Instituto CUF – Unidade de Imunoalergologia, Porto

Prémio SPAIC-Diater 2016 (ex-aequo)

RESUMO

Fundamentos: A alergia às penicilinas é amplamente sobrediagnosticada. Contudo, este fenómeno pode associar-se a consequências negativas, incluindo maior risco de infeções por agentes multi-resistentes e custos económicos superiores.

Objetivos: Comparar os internamentos ocorridos em crianças com e sem registo de alergia às penicilinas no que diz respeito às características dos doentes, tempo de internamento, mortalidade intra-hospitalar e custos das hospitalizações.

Métodos: Foi utilizada uma base de dados contendo todos os internamentos ocorridos nos hospitais públicos portugueses ao longo de um período de 15 anos (2000-2014), tendo sido identificados todos os episódios ocorridos em crianças e com registo de alergia às penicilinas nesse período. Estes episódios foram comparados, quanto às comorbilidades dos doentes, tempo de internamento, mortalidade intra-hospitalar e custos estimados das hospitalizações, com internamentos sem registo de alergia às penicilinas equiparados para a idade, sexo e diagnóstico principal.

Resultados: Os internamentos ocorridos em crianças com alergia às penicilinas foram em média significativamente mais longos e associaram-se a um índice de comorbilidades médio significativamente superior. Apesar de os custos médios das hospitalizações serem tendencialmente mais elevados no grupo que registava alergia às penicilinas, a diferença não foi estatisticamente significativa. **Conclusões:** As crianças com registo de alergia às penicilinas evidenciam internamentos mais longos, com mais comorbilidades e tendencialmente com custos mais elevados.

Palavras-chave: Alergia a fármacos, criança, economia, hospitalar, hipersensibilidade, hospitalização, penicilinas.

ABSTRACT

Background: Overdiagnosis of penicillin allergy is a common problem, and has been associated with higher risk of antibiotic-resistant infections and increased use of hospital resources. **Objectives:** We aimed to compare hospitalizations occurring in children with and without registry of penicillin allergy concerning patients' characteristics, length of stay, in-hospital mortality and hospitalizations costs. **Methods:** We identified episodes occurring in children with registry of penicillin allergy in Portuguese public hospitals (2000-2014), and compared them (in regards to patients' comorbidities, length of stay, in-hospital mortality, and estimated hospitalizations costs) with a sample of age-, sex- and main diagnosis-matched episodes without that record. **Results:** Hospitalizations occurring in Portuguese public hospitals of children with registry of penicillin allergy were associated with a significantly higher average length of stay, and with increased burden of comorbidities. Episodes with registry of penicillin allergy were tendentially associated with higher costs than the remainder, although the difference was not significant. **Conclusions:** Children with reported penicillin allergy present hospitalizations with significantly higher length of stay and comorbidities and slightly higher indirect costs.

Keywords: Child, drug allergy, economics, hypersensitivity, hospital, hospitalization, penicillins.

INTRODUÇÃO

Os β -lactâmicos constituem os antibióticos mais frequentemente usados em crianças^{1,2}, incluindo, entre outros, as penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas. A alergia às penicilinas pode evidenciar uma grande variabilidade no que diz respeito à sua apresentação clínica, visto poderem traduzir diferentes mecanismos imunopatológicos subjacentes, incluindo desde reações minutos após a administração, do tipo imediato (mediadas por IgE), a fenómenos do tipo retardado (mediadas por células T)^{3,4}. Enquanto as reações do tipo imediato se manifestam, mais frequentemente, por urticária e anafilaxia, as reações do tipo retardado manifestam-se preferencialmente por exantema maculopapular^{5,6}.

Estima-se que cerca de 8 % da população norte-americana reporte história de alergia às penicilinas⁷. Todavia, de acordo com uma meta-análise recente, apenas 3 % dos indivíduos com registo de reações adversas às penicilinas evidenciam alergia confirmada por testes cutâneos ou testes de provocação; tal discrepância pare-

ce ser mais evidente na população pediátrica, onde a frequência de reações alérgicas confirmadas é inferior a 2 %⁸. Este fenómeno parece resultar do facto de, sobretudo em crianças, a atribuição do diagnóstico de "alergia às penicilinas" se basear frequentemente apenas na história clínica^{5,9,10}. Nesse sentido, o sobrediagnóstico é particularmente evidente para reações não imediatas, onde exantemas víricos em crianças inadequadamente tratadas com antibióticos são frequentemente confundidos com exantemas de causa alérgica^{5,8}.

Apesar de comum, o sobrediagnóstico de alergia às penicilinas cursa com consequências negativas. De facto, a atribuição de um diagnóstico de alergia às penicilinas leva a que infeções nas quais as penicilinas constituem antibióticos de primeira escolha passem a ser tratadas com antibióticos alternativos, com subsequente aumento do risco de infeções por *Clostridium difficile* e por agentes multi-resistentes¹¹. Estes efeitos poderão evidenciar também um impacto negativo sob o ponto de vista económico e de gestão hospitalar. Neste sentido, neste estudo procuramos comparar os internamentos pediátricos ocorridos em hospitais públicos portugueses, em casos

com e sem registo de alergia às penicilinas, no que diz respeito ao tempo de internamento, mortalidade intra-hospitalar, frequência de comorbilidades e custos indiretos de internamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos à análise de uma base de dados administrativa fornecida pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), a qual continha um registo de todas as hospitalizações decorridas em hospitais públicos de Portugal continental entre 2000 e 2014. Cada episódio dispunha de informação relativa ao diagnóstico principal, até 20 diagnósticos secundários e até cinco causas externas de lesões e intoxicações – tanto os diagnósticos como as causas externas encontravam-se codificados de acordo com a *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*.

Procedemos inicialmente a uma seleção dos episódios decorridos em crianças (doentes com idade inferior a 18 anos), tendo, contudo, sido excluídos os episódios relativos ao nascimento das mesmas. De entre os internamentos pediátricos, selecionamos todos os episódios com registo de alergia às penicilinas, os quais foram identificados pela presença dos códigos do ICD-9-CM V14.0 (como diagnóstico principal ou secundário) ou E930.0 (como causa externa de intoxicação). Estes episódios foram comparados com um igual número de internamentos pediátricos sem registo de alergia às penicilinas no que diz respeito à idade, género e diagnóstico principal dos doentes. No que diz respeito a este último parâmetro, os diagnósticos foram comparados após terem sido agrupados em 259 categorias clinicamente homogêneas e mutuamente exclusivas, tendo por base o *Clinical Classification Software*¹².

Subsequentemente, procedemos a um *propensity score matching*¹³, de modo a identificar um número semelhante de episódios sem registo de alergia às penicilinas equiparáveis aos internamentos com esse registo no que

diz respeito ao género, idade e diagnóstico principal dos doentes. Estes dois grupos foram comparados no que diz respeito aos tempos de internamento, mortalidade intra-hospitalar, frequência de comorbilidades e custos das hospitalizações. A existência de comorbilidades foi avaliada através do índice de comorbilidades de Charlson – este índice possibilita um cálculo de um *score* preditor de mortalidade e utilização de recursos hospitalares tendo por base os diagnósticos codificados pela ICD-9-CM¹⁴. Por sua vez, os custos das hospitalizações foram avaliados de modo indireto, tendo por base o sistema de classificação em Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH)¹⁵.

Os dados são apresentados sob a forma de frequências absolutas e percentagens para as variáveis categóricas e sob a forma de médias e desvios-padrão ou medianas e âmbitos interquartis para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram analisadas através dos testes do qui-quadrado e exato de Fisher, enquanto as variáveis contínuas através do teste Mann-Whitney U. Foi utilizado um nível de significância de 0.05. Todos os procedimentos de análise estatística foram levados a cabo através do SPSS, versão 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

RESULTADOS

Entre 2000 e 2014 registaram-se 1718 internamentos pediátricos com registo de alergia às penicilinas. O ano de 2000 foi aquele no qual se observou um número mais reduzido de episódios com esse registo ($n=72$), enquanto o maior número de episódios se verificou no ano de 2004 ($n=138$) (Figura 1).

A idade mediana das crianças internadas com registo de alergia às penicilinas foi de 11 anos, sendo significativamente superior à idade mediana das restantes crianças (5 anos) ($p<0,001$). O sexo masculino representou, respetivamente, 52 % e 57 % dos episódios com e sem registo de alergia às penicilinas ($p=0,006$). O diagnóstico de amigdalite (aguda ou crónica) constituiu o diagnóstico

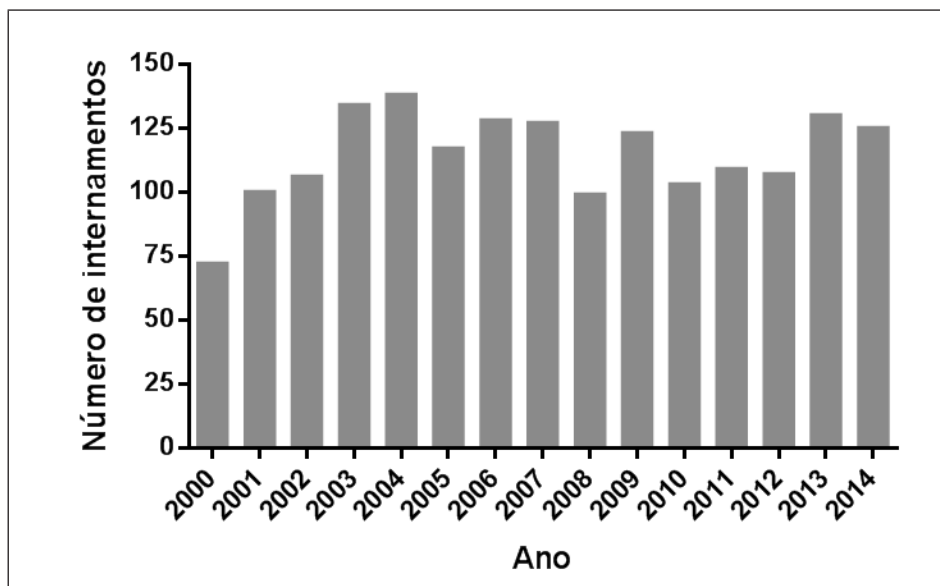


Figura 1. Número de internamentos anuais em crianças (<18 anos) com registo de alergia às penicilinas decorrentes em hospitais públicos de Portugal Continental entre 2000 e 2014

principal, mais comum tanto nos episódios com como nos episódios sem registo de alergia às penicilinas (representando 17,6 % e 7,6 % dos mesmos, respetivamente).

Quando comparados com episódios equiparados para o género, idade e diagnóstico principal (Quadro I), os internamentos com registo de alergia às penicilinas evi-

denciaram um tempo de internamento médio significativamente superior, por comparação com restantes (4,5 dias versus 4,0 dias; $p=0,027$), não obstante o tempo mediano ser similar (2 dias). Por contraponto, não se verificam diferenças significativas na mortalidade intra-hospitalar entre os dois grupos – de facto, a percentagem de inter-

Quadro I. Comparação dos episódios com registo de alergia às penicilinas com episódios equiparados para o género, idade e diagnóstico principal, mas sem esse registo

	Episódios com registo de alergia às penicilinas (N= 1718)	Episódios sem registo de alergia às penicilinas (N=1683)	Valor p
Género – N.º de homens (%)	893 (52,0)	875 (52,0)	0,995*
Idade (anos) – Média (DP)	10,0 (5,4)	10,0 (5,4)	0,842**
Dias de internamento – Média (DP)	4,5 (9,3)	4,0 (7,1)	0,027**
N.º de mortes intra-hospitalares (%)	3 (0,2)	1 (0,1)	0,625†
Score de comorbilidades de Charlson – Média (DP)	0,11 (0,39)	0,09 (0,45)	<0,001**
Custos indiretos da hospitalização (€) – Média (DP)	2071,0 (3748,9)	1798,7 (2703,2)	0,123**

*Teste quiquadrado; ** teste Mann-Whitney U; † teste exato de Fisher

namentos com desfecho fatal foi de 0,2 % entre os episódios com registo de alergia às penicilinas e de 0,1 % no grupo sem esse registo ($p=0,625$).

No que diz respeito às comorbilidades, os doentes com registo de alergia às penicilinas evidenciaram um índice de comorbilidades de Charlson médio significativamente superior (0,11 versus 0,09; $p<0,001$) (Quadro 1). Contudo, considerando apenas os doentes com, pelo menos, uma comorbilidade ($n=227$), verifica-se um índice de Charlson médio significativamente superior nos doentes sem registo de alergia às penicilinas ($n=84$), por comparação aos restantes ($n=146$) (1,80 versus 1,26, respetivamente; $p<0,001$).

Apesar de o custo mediano ter sido semelhante entre os dois grupos (1251 Euros), o custo médio das hospitalizações foi superior no grupo com registo de alergia às penicilinas (2071 versus 1798 Euros), embora sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,123$) (Quadro 1).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que, nas crianças, um registo de alergia às penicilinas associa-se a internamentos mais longos, com maior frequência de comorbilidades e tendencialmente associados a custos mais elevados.

Entre 2000 e 2014 registaram-se apenas 1718 internamentos pediátricos com registo de alergia às penicilinas, totalizando menos de 1 % de todas as hospitalizações decorridas em crianças nesse período de tempo. Esta proporção é consistente com a registada em outros estudos que utilizam bases de dados administrativas¹⁶, mas bastante inferior à reportada em estudos que têm por base outras metodologias (incluindo verificação de registos médicos), os quais estimam que entre 8-10 % da população geral e 15,6 % dos doentes hospitalizados evidenciam história de alergia às penicilinas^{7,17,18}. Esta discrepância parece resultar não tanto da execução generalizada de um correto diagnóstico (com subsequente menor taxa de falsos positivos), mas sobretudo de uma subnotificação

dos episódios com registo de alergia às penicilinas. De facto, a subnotificação das reações de hipersensibilidade a fármacos constitui um fenómeno comum, embora não seja incompatível com a existência de sobrediagnóstico das mesmas¹⁹. Não obstante, a subnotificação de alergia às penicilinas poderá constituir um problema *per se*, pelo que seria fundamental compreender, pelo menos, até que ponto um doente com registo de alergia às penicilinas mantém esse registo em internamentos subsequentes.

Por outro lado, o reduzido número de internamentos com registo de alergia às penicilinas poderá também traduzir uma incorreta codificação, nomeadamente a escolha de códigos menos específicos (a título de exemplo, códigos que não identifiquem a classe de fármacos implicada no desenvolvimento de reações alérgicas)²⁰. De facto, sabe-se que tal fenómeno é frequente no contexto da alergia a fármacos e alergia alimentar²⁰.

Em termos etários, observou-se que os episódios com registo de alergia às penicilinas ocorreram em doentes significativamente mais velhos que os restantes. Neste sentido, deverá ser tido em conta não só o efeito cumulativo relativo à idade, mas também a possibilidade de os doentes que requeiram um maior número de internamentos ao longo da vida sejam mais expostos às penicilinas, evidenciando assim um maior risco de desenvolvimento de alergia a estes antibióticos²¹.

Quando comparados com internamentos equiparados para a idade, sexo e diagnóstico principal, os episódios com registo associado de alergia às penicilinas evidenciaram maior duração média e custos de hospitalizações tendencialmente mais elevados. Estes dois fenómenos poderão estar relacionados, na medida em que os custos mais elevados podem em parte refletir um tempo de internamento mais prolongado. Por outro lado, vários estudos têm demonstrado que os antibióticos usados no tratamento de infeções em doentes com alergia às penicilinas evidenciam um custo médio significativamente superior ao registado nos restantes^{22,23}. De facto, em doentes com registo de alergia às penicilinas, é frequentemente proceder a terapia empírica com antibióticos

não pertencentes à classe dos β -lactâmicos (incluindo fluoroquinolonas, clindamicina, e vancomicina), os quais se associam a maior taxa de falência, maior risco de infeções por *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, e custos mais elevados^{11,18}. Alternativamente ao uso de outras classes de antibióticos, é possível proceder a testes cutâneos em doentes hospitalizados com registo de alergia às penicilinas; todavia, tal poderá atrasar o início da terapia empírica, o que poderá resultar em internamentos de maior duração e maior mortalidade¹⁸. Revela-se, assim, fundamental estabelecer um diagnóstico correto de alergia às penicilinas *ad initium*, o que nem sempre se revela fácil, dada a baixa sensibilidade dos testes cutâneos, sendo frequentemente necessário recorrer a testes de provocação²⁴.

No que diz respeito às comorbilidades, verificou-se que os doentes com registo de alergia às penicilinas evidenciavam mais frequentemente comorbilidades do índice de Charlson que os restantes. Todavia, analisando o universo das crianças com, pelo menos, uma comorbilidade, o índice de Charlson médio foi significativamente superior nos doentes sem registo de alergia às penicilinas. É importante ter em conta que, embora já tenha sido usado em alguns estudos pediátricos, o índice de comorbilidade de Charlson ainda não foi validado para crianças, não tomando em consideração comorbilidades exclusivas desta população²⁵.

Algumas das limitações deste estudo já foram abordadas, sendo a principal a aparente sub-identificação dos casos nos quais é registada alergia às penicilinas. Esta subidentificação limita ainda a possibilidade de comparação de variáveis potencialmente interessantes, como a frequência de infeções por *Clostridium difficile* ou agentes multirresistentes. Adicionalmente, o facto de a análise se ter cingido a internamentos decorridos em doentes em idade pediátrica poderá limitar a utilidade de comparações relativas à mortalidade intra-hospitalar (tendencialmente baixa *per se* nas crianças) ou à presença de comorbilidades características da

população pediátrica). Não obstante, o uso de bases administrativas no estudo de reações adversas a fármacos (incluindo reações alérgicas) evidencia algumas vantagens por comparação com outros métodos, incluindo as notificações espontâneas (que tendem a cursar com sub-notificação e registos de qualidade heterogénea) e a revisão de registos médicos (bastante mais demorada e dispendiosa)^{16,26}.

CONCLUSÕES

Este estudo sugere que a presença de um registo de alergia às penicilinas acarreta consequências deletérias sob o ponto de vista clínico e económico, nomeadamente cursando com internamentos mais longos e tendencialmente mais caros. Neste sentido, é fundamental que o diagnóstico de alergia às penicilinas seja mais criteriosamente atribuído e registado, não tendo apenas por base a história clínica, mas também testes cutâneos ou de provocação realizados na sequência de uma suspeita desse diagnóstico.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Professor Luís Delgado a discussão crítica do projeto e dos seus resultados e a revisão do manuscrito. Agradecem ainda à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) o envio dos dados analisados, bem como ao Doutor Fernando Lopes por esclarecimentos relativos aos mesmos.

Apoios financeiros: Nenhum

Declaração de conflito de interesses: Nenhum

Contacto

Bernardo Sousa-Pinto
Serviço e Laboratório de Imunologia
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

REFERÊNCIAS

1. Berroa F, Callero A, Fuentes-Aparicio V, Infante S, Alonso-Lebrero E, Zapatero L. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:369-70.
2. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castel-Branco MG, Rodrigues J. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests—the value of specific IgE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:117-9.
3. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;43:84-97.
4. Santos N, Cernadas JR. Imunogenética das reações alérgicas a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:247-58.
5. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
6. Lopes I, Falcão H, Vaz M. Alergia à penicilina. *Rev Port Imunoalergologia* 1992;1:167-73.
7. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:476.
8. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med* 2016:1-6.
9. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013;68:1057-64.
10. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
11. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
12. HCUP CCS. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). [page on the Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; [updated 2016 May; cited 2016 July]. Available from: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/ccs/ccs.jsp>.
13. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424.
14. Concept: Charlson Comorbidity Index [page on the Internet]. Winnipeg: Manitoba Centre for Health Policy, University of Manitoba, Canada; [updated 2016 January; cited 2016 July]. Available from: <http://mchp-appserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?conceptID=1098>.
15. Diário da República. Portaria n.º 567/2006 de 12 de Junho. [Cited 2016 July]. Available from: http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Port_567_2006_12%20de%20Junho.pdf.
16. Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases—a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:907-13.
17. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, et al. Hypersensitivity reactions to beta-lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:12-25.
18. Jeffers MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148-53.
19. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
20. Saff RR, Camargo CA, Jr., Clark S, Rudders SA, Long AA, Banerji A. Utility of ICD-9-CM codes for identification of allergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015.
21. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
22. Picard M, Begin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:252-7.
23. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33:501-6.
24. Araújo L, Demoly P. Provocation tests in drug allergy. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:315-22.
25. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PloS one* 2014;9:e112479.
26. Hougland P, Nebeker J, Pickard S, Van Tuinen M, Masheter C, Elder S. Using ICD-9-CM codes in hospital claims data to detect adverse events in patient safety surveillance. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, Grady ML (Eds.). *Advances in patient safety: New directions and alternative approaches (Vol I: Assessment)*. Rockville (MD)2008.