



Destaques do I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças

Highlights from the I Workshop on Drug Allergy in Children

**Mara Morelo Rocha Felix, MD, MSc¹; Luis Felipe Chiaverini Ensina, MD, MSc²;
Gladys Reis e Silva de Queiroz, MD, MSc³; Maria Inês Perelló, MD, MSc⁴;
Cristiane de Jesus Nunes dos Santos, MD⁵; Carolina Sanchez Aranda, MD, MSc⁶**

RESUMO

Em novembro de 2015 foi realizado o I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças no Brasil. Este encontro científico foi organizado pelo Grupo de Assessoria em Alergia a Medicamentos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), com o objetivo de discutir os aspectos mais relevantes e peculiares das reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) em crianças. A hipersensibilidade a drogas em crianças é pouco conhecida. Muitos algoritmos utilizados em adultos são replicados em crianças, sem pesquisas específicas nesta faixa etária. As crianças com suspeita de RHM devem ser avaliadas através da história clínica que irá orientar quanto à necessidade da realização de exames complementares (testes *in vivo* e *in vitro*). As infecções podem atuar como cofatores ou como diagnósticos diferenciais. Existem protocolos desenvolvidos especificamente para essa faixa etária. Um exemplo é a investigação dos exantemas benignos não imediatos associados ao uso de beta-lactâmicos (BLs). Nesses casos, o teste de provocação oral (TPO) é uma ferramenta fundamental para o diagnóstico. Na hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o TPO também pode auxiliar no diagnóstico e na busca de uma alternativa segura. A abordagem dos pacientes com reações vacinais constitui outra importante área da alergia pediátrica. Nesses casos, o conhecimento da relação risco vs. benefício pode evitar exclusões desnecessárias. O presente artigo foi elaborado a partir das discussões ocorridas durante o Workshop. Seu objetivo é apresentar os principais pontos ressaltados nas aulas e fazer algumas recomendações relacionadas à hipersensibilidade a medicamentos na faixa etária pediátrica.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas, diagnóstico, criança.

ABSTRACT

In November 2015, the I Workshop on Drug Allergy in Children (I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças) was held in Brazil. This scientific meeting was organized by the Advisory Group on Drug Allergy of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI) with the goal of discussing the most relevant and unique aspects of drug hypersensitivity reactions (DHR) in children. Knowledge of drug hypersensitivity in children is limited. Many algorithms used in adults are replicated in children without specific research in this age group. Children with suspected DHR should be evaluated for their clinical history, which will reveal the need for complementary tests (*in vivo* and *in vitro*). Infections may act as cofactors or as differential diagnoses. There are protocols developed specifically for this age group. One example is the investigation of non-immediate benign skin rashes associated with the use of beta-lactam antibiotics (BLs). In these cases, oral provocation tests (OPT) are important tools or diagnosis. In cases of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), OPT can also assist in the diagnosis and search for a safe treatment option. The management of patients with vaccine reactions is another important field in pediatric allergy. In these cases, knowledge of the risk-benefit ratio may avoid unnecessary exclusion recommendations. This article was prepared based on discussions taking place at the workshop. The aim was to present the highlights of the sessions and provide recommendations on how to manage DHR in the pediatric population.

Keywords: Drug hypersensitivity, diagnosis, child.

¹ Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ.

² Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro, UNISA, São Paulo, SP.

³ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE.

⁴ Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, HUPE-UERJ, Rio de Janeiro, RJ.

⁵ Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ICR-HCFMUSP, São Paulo, SP.

⁶ Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP.

^{1,3} Membros do Grupo de Assessoria em Alergia a Medicamentos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI.

Correspondência para:

Mara Morelo Rocha Felix
Email maramorelo@gmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 10/05/2016,
aceito em: 16/10/2016.

Em novembro de 2015 foi realizado o *I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças*, em São Paulo. Este encontro científico foi organizado pelo Grupo de Assessoria em Alergia a Medicamentos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) com o apoio da Diretoria da ASBAI. O objetivo deste encontro foi discutir os aspectos mais relevantes e peculiares das reações de hipersensibilidade a medicamentos em crianças.

A hipersensibilidade a drogas em crianças é pouco conhecida e, por isso, reuniões e novos estudos nessa área são de suma importância. Há necessidade de pesquisas científicas em áreas como a epidemiologia, manifestações clínicas e métodos diagnósticos¹. Muitos algoritmos utilizados em adultos são replicados em crianças¹, sem avaliações específicas nesta faixa etária. Os testes cutâneos, particularmente os testes intradérmicos, são dolorosos e pouco tolerados por crianças pequenas¹. Assim, sua eficácia deve ser determinada nesta população, em especial nos casos de exantemas benignos associados ao uso de beta-lactâmicos (BLs).

O diagnóstico correto da hipersensibilidade a medicamentos é importante não só para evitar reações graves ou até mesmo fatais, mas também para reduzir a restrição desnecessária de drogas, afetando o tratamento dos pacientes e aumentando os custos médicos. A confirmação da hipersensibilidade medicamentosa deve ser criteriosa e baseada numa investigação completa. As alternativas terapêuticas são mais escassas em crianças¹. Portanto, a exclusão de um medicamento como um BL ou anti-inflamatório não esteroideal (AINE) é mais difícil e pode ter um impacto maior em crianças quando comparado aos adultos¹.

AS REAÇÕES A MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS SÃO REALMENTE ALÉRGICAS?

Cerca de 10% dos pais relatam hipersensibilidade a pelo menos um medicamento em seus filhos. Entretanto, após uma investigação diagnóstica completa, apenas uma pequena parcela destas crianças terão o diagnóstico confirmado^{2,3}.

A avaliação de crianças com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos requer uma história detalhada. A partir da anamnese, será possível definir se a reação foi do tipo imediato (quando ocorre em até 1h após a administração do medicamento) ou não imediato (após 1h da administração). Nas reações imediatas, poderão ser indicados testes cutâneos de leitura imediata (puntura e intradérmico de leitura imediata), testes *in vitro* (dosagem de IgE específica e teste de ativação basofílica) e testes de provocação oral (TPO)¹. Nas reações não imediatas, poderão ser

realizados testes cutâneos de leitura tardia (intradérmico e de contato), testes *in vitro* (dosagem de citocinas, teste de transformação linfocítica) e TPO (somente em exantemas leves sem manifestações sistêmicas)¹.

Dados da literatura na população pediátrica sugerem que os BLs são as medicações mais frequentemente envolvidas nas reações de hipersensibilidade, seguidos pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antibióticos não beta-lactâmicos (NBLs)²⁻⁴. No entanto, em estudo recente realizado em 22 Centros de Alergia de 11 países latino-americanos (incluindo o Brasil), os AINEs foram os medicamentos mais comumente relatados em todas as faixas etárias, inclusive em crianças⁵.

As apresentações clínicas compreendem as manifestações do tipo imediato (p. ex. urticária, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia) e do tipo não imediato (p. ex. exantemas maculopapulares, nefrite, hepatite, pneumonite, doença do soro-símile e farmacodermias graves, como Síndrome Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS))¹.

Os fatores de risco e comorbidades variam conforme a idade¹. Por exemplo, as infecções virais e bacterianas associadas aos exantemas são muito mais frequentes em crianças pequenas⁶. As crianças com fibrose cística e portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem maior incidência de reações adversas a medicamentos¹.

As infecções podem funcionar como cofatores, estimulando a resposta imune desencadeada pelo medicamento, como ocorre no DRESS, onde já foi observada a reativação dos vírus do grupo herpes, em especial o herpes vírus 6 (HHV-6)⁷. Outro exemplo clássico é o exantema que ocorre em pacientes com mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e uso de aminopenicilinas. Os estudos mais antigos relatavam uma incidência de exantema em torno de 90 a 100% dos pacientes tratados com ampicilina e infecção pelo EBV^{8,9}. Atualmente, a incidência relatada é bem menor, cerca de 30%, e ocorre principalmente com a amoxicilina¹⁰.

Recomendações do Workshop

- A avaliação de crianças com suspeita de reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) deve ser criteriosa e baseada em uma anamnese detalhada.
- A indicação de testes diagnósticos depende do tipo de reação (imediato ou não imediato).
- A investigação de possíveis fatores infecciosos durante a fase aguda pode auxiliar no diagnóstico.
- O falso rótulo de alergia medicamentosa pode ter graves consequências.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS COM SUSPEITA DE HIPERSENSIBILIDADE A BETA-LACTÂMICOS

Os BLs são os antibióticos mais frequentemente envolvidos nas RHM em crianças e constituem a principal causa de reação de hipersensibilidade mediada por mecanismo imune²⁻⁴.

Os testes cutâneos com BLs são padronizados e possuem elevada especificidade, com uma boa sensibilidade¹¹. No Brasil, não há disponibilidade dos reagentes clássicos da penicilina (PPL e MDM), portanto recomenda-se a utilização da penicilina G potássica, amoxicilina e o BL suspeito nas concentrações sugeridas pela literatura internacional e adotadas no nosso meio¹². As concentrações para crianças e adultos são as mesmas^{11,12}. Caso haja história de anafilaxia, a concentração para o teste intradérmico (TID) deve ser mais diluída (1:1000 a 1:100) em relação à utilizada no teste de punção (TP), que deve ser realizado antes¹¹.

Existem alguns trabalhos que avaliaram crianças com suspeita de hipersensibilidade a BLs. Caubet e colaboradores realizaram estudo prospectivo observacional em crianças de 0 a 16 anos que apresentaram exantema maculopapular ou urticariforme de início tardio após uso de BL¹³. Os pacientes com exantemas tipicamente virais (ex. varicela, rubéola) ou com doenças graves (SSJ, NET, DRESS) foram excluídos. As crianças foram investigadas quanto à presença de infecções virais através de sorologias ou PCR. Além disso, foram submetidas a investigação completa com testes cutâneos, testes *in vitro* (dosagem de IgE específica) e TPO. Foi observado que apenas 6 (6,8%) das 88 crianças investigadas apresentaram TPO positivos. Por outro lado, 54 pacientes (65,9% do grupo com TPO negativo) apresentaram pelo menos um estudo viral positivo. Concluiu-se que a alergia a BLs é claramente superestimada em crianças com história de exantemas tardios, e que as infecções virais podem ter um papel fundamental na etiologia destes exantemas¹³.

Outro grupo de pesquisadores europeus estudou 1865 crianças através de testes cutâneos (TP, TID e de contato) e TPO para avaliação de suspeita de hipersensibilidade a BLs¹⁴. Houve confirmação em 50 de 162 pacientes com história de reações imediatas (30,9%) e 177 de 1087 com reações não imediatas (16,7%) ($p < 0,001$). Os testes cutâneos diagnosticaram 86% das reações imediatas e 31,6% das não imediatas. O número de crianças diagnosticadas como alérgicas diminuiu com o tempo entre a reação e a avaliação. Sexo, idade e atopia não foram fatores de risco para hipersensibilidade a BLs. Concluiu-se que poucas crianças com suspeita de hipersensibilidade a BLs são realmente alérgicas e a probabilidade de alergia aumenta se a reação for imediata e/ou grave¹⁴.

Esses e outros estudos realizados em crianças com exantemas benignos não imediatos associados a BLs não demonstraram reações graves durante a realização dos TPO^{15,16}. Além disso, o TPO foi a ferramenta mais importante para o diagnóstico¹³⁻¹⁶. Assim, tem sido proposta a realização de TPO sem testes cutâneos prévios nestes casos^{1,17}. De toda forma, esta abordagem requer evidências suficientes por parte do especialista de que a reação foi leve e não imediata. Caso haja dúvida, a melhor estratégia é a realização dos testes cutâneos anteriormente ao TPO^{1,17}. Em qualquer cenário, o TPO deve ser realizado em ambiente hospitalar com equipe treinada e material de suporte para reversão de uma eventual reação anafilática.

Recomendações do Workshop

- Os testes cutâneos com BLs são padronizados e úteis para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade aos BLs. As mesmas concentrações são utilizadas em adultos e crianças.
- Nos casos de exantemas benignos não imediatos associados ao uso dos BLs, os últimos consensos propõem a realização de TPO sem realização prévia de testes cutâneos.
- O TPO deve ser realizado em ambiente hospitalar com equipe treinada e material de suporte para reversão de uma eventual reação anafilática.

REAÇÕES A ANTIBIÓTICOS NÃO BETA-LACTÂMICOS

Na população geral, a prevalência de reações a antibióticos não beta-lactâmicos (NBL) é de 1 a 3%¹⁸. Em crianças, é a terceira causa de reações adversas a medicamentos e pode variar de 2,8 a 5,4%, com representatividade de 10 a 20% das reações¹⁸. Sulfametoxazol/trimetopim (SMX/TMP), macrolídeos e rifampicina são os mais implicados em ordem de frequência¹⁸. As reações a quinolonas e tetraciclina são raras¹⁸. O diagnóstico pode ser confirmado somente em 7,8 a 36% dos casos, por testes cutâneos ou TPO¹⁸. Protocolos de dessensibilização têm sido utilizados em casos selecionados.

Atualmente, as sulfonamidas antibióticas têm seu uso limitado pelo alto índice de resistência bacteriana e efeitos colaterais tóxicos¹⁹. Na população pediátrica, as reações de hipersensibilidade imunológica ao SMX/TMP têm incidência de 0,2 a 2,2%¹, enquanto em pacientes infectados pelo HIV pode chegar a 44 a 83%²⁰. As reações de hipersensibilidade imunológica imediatas (urticária e anafilaxia) são raras. As manifestações tardias são mais frequentes e relacionadas à metabolização hepática do radical arilamina (acetilação, oxidação e conjugação pelas glutatonas). São elas: eritema

maculopapular (EMP), urticária, eritema pigmentar fixo (EPF) e reações cutâneas graves (SCAR). A baixa acetilação ou conjugação deficiente pelas glutatona leva ao acúmulo de metabólitos tóxicos e citotoxicidade direta e/ou sensibilização do sistema imunológico²¹. A alta prevalência de reações em pacientes infectados pelo vírus HIV pode ser explicada por “sinais de perigo” e pela deficiência sistêmica de glutatona neste grupo²⁰. Múltiplos haptenos e/ou metabólitos não testados são responsáveis pela baixa sensibilidade dos testes cutâneos. O TPO é o padrão ouro para confirmação. Sulfadiazina, sulfasalazina e inibidores de proteases (amprenavir e fosamprenavir) contêm o radical arilamina e devem ser evitados¹⁸. Entretanto, não há comprovação de reações cruzadas com as sulfonamidas não antibióticas²². O benefício para a utilização da sulfa no tratamento de *Pneumocystis jiroveci* e profilaxia de toxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) pode superar o risco da dessensibilização com o medicamento¹⁹.

Os antibióticos macrolídeos são o grupo de antibióticos NBL que mais causa reações adversas na infância, depois da SMX/TMP. Sua prevalência baseada em relatos dos pais é de 0,07 a 0,7%¹. Em geral, as reações imediatas ou tardias são de leve intensidade. Anafilaxia e reações cutâneas graves podem ocorrer²³. A sensibilidade dos testes cutâneos é baixa e o TPO confirma a reação em 2,7 a 27% dos adultos e 12% das crianças¹⁸. As reações cruzadas são improváveis.

A frequência de reações de hipersensibilidade a quinolonas aumentou em paralelo com seu consumo, principalmente às custas de reações de hipersensibilidade imediata (urticária e anafilaxia)²⁴. As reações de hipersensibilidade tardia (EMP, fotossensibilidade, EPF e SCAR) são menos comuns. Os testes cutâneos podem apresentar resultados falso-positivos por liberação inespecífica de histamina²⁵. O TPO é a forma mais confiável para confirmação diagnóstica. As reações cruzadas são imprevisíveis²⁶.

Os aminoglicosídeos estão divididos em dois grupos: estreptidina (estreptomina) e desoxiestreptidina (kanamicina, amicacina, gentamicina, tobramicina e neomicina). A anafilaxia é rara e quando ocorre geralmente envolve a estreptomina. No grupo da desoxiestreptidina, a dermatite de contato é a manifestação mais frequente e a neomicina o sensibilizante mais comum, com ocorrência de reações cruzadas em 50% dos casos²⁷. Podem ser realizados TPO, TID ou de contato, de acordo com o tipo de reação. Recomenda-se evitar o grupo.

As tetraciclina são causas raras de hipersensibilidade na criança, pelo pouco uso. As manifestações clínicas podem variar de reações imediatas (urticária e anafila-

xia) a reações tardias (eritema fixo, fotossensibilidade e DRESS). O uso da minociclina em adolescentes para tratamento de acne tem sido relacionado ao DRESS¹⁸.

A vancomicina (glicopeptídeos) é causa rara de anafilaxia¹⁸. A reação mais comum é a de natureza não imunológica (síndrome do homem vermelho) relacionada com a concentração utilizada e velocidade de infusão²⁷. Testes cutâneos podem ser realizados nas concentrações sugeridas¹⁸.

As drogas antituberculose podem causar reações de hipersensibilidade do tipo I ao tipo IV, no entanto, as reações adversas mais comuns são de causa não imunológica. Dependendo da gravidade da reação adversa, a opção por manter o esquema associado aos anti-histamínicos pode ser feita^{27,28}.

Recomendações do Workshop

- As reações aos NBLs são a terceira causa de reações adversas a medicamentos em crianças. Entretanto, haverá confirmação da hipersensibilidade em uma pequena parcela dos pacientes.
- Os testes cutâneos para NBLs são menos padronizados e, muitas vezes, o TPO será necessário para o diagnóstico.
- O procedimento de dessensibilização poderá ser útil em casos selecionados de pacientes alérgicos com SIDA e necessidade do uso da sulfa para tratamento de *P. jiroveci* e profilaxia de toxoplasmose.

HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS EM CRIANÇAS: EM BUSCA DE ALTERNATIVAS SEGURAS

Os AINEs são amplamente utilizados no mundo inteiro, sendo uma das principais causas de reações a medicamentos em muitos países^{5,29-31}.

Existem dois grandes grupos de reações de hipersensibilidade por AINEs: (1) hipersensibilidade seletiva (HS), induzida por mecanismo imunológico; e (2) hipersensibilidade não seletiva (HNS), mais prevalente e relacionada à ação da droga no metabolismo do ácido araquidônico^{32,33}.

As manifestações clínicas mais comuns de hipersensibilidade aos AINEs em crianças e adolescentes são a urticária e o angioedema. Os testes cutâneos *in vivo* e os testes *in vitro* são de limitado valor diagnóstico. A história clínica é fundamental e, quando consistente e clara, pode ser útil para estabelecer o diagnóstico. O TPO é considerado o padrão ouro para o diagnóstico e pode auxiliar na escolha de uma alternativa segura^{29,34}.

Na literatura mundial, há um número menor de trabalhos sobre hipersensibilidade aos AINEs na infância quando comparado aos adultos. Uma das principais

razões para isso é a dificuldade em desenvolver projetos sobre este tema em crianças^{29,35,36}. Alguns artigos recentes sugerem alternativas terapêuticas para crianças com HNS aos AINEs. Entretanto, eles foram baseados somente na história clínica, que possui uma acurácia menor que o TPO^{34,37-39}.

Alguns autores investigaram a hipersensibilidade aos AINEs através da história clínica e TPO. Zambonino e colaboradores avaliaram 63 crianças de 6 a 11 anos de idade com suspeita de hipersensibilidade aos AINEs por um período de 5 anos³⁵. Foram realizados TPO com as medicações suspeitas e o ácido acetilsalicílico (AAS), considerado um inibidor forte da enzima ciclooxigenase. O TPO positivo ao AINE suspeito e ao AAS caracterizou as crianças como HNS e o TPO positivo apenas ao AINEs suspeito, como HS³⁵. Foi observado que 68,2% tiveram confirmação da hipersensibilidade usando TPO, sendo 58,1% classificadas como HNS e 41,9% como HS. A maior parte dos testes foi positiva para ibuprofeno e, em segundo lugar, AAS. O angioedema foi a manifestação clínica mais frequente (86,3%)³⁵.

O mesmo grupo de pesquisadores publicou outro estudo com crianças acima dos 9 anos de idade, avaliadas por um período de 8 anos⁴⁰. Nesse trabalho, além do TPO com droga suspeita e com o AAS, foram realizados TPO com paracetamol, meloxicam e etoricoxibe. O resultado evidenciou não haver reação ao TPO para o paracetamol e etoricoxibe nas crianças estudadas. Nessas crianças, o meloxicam não foi tolerado em cerca de 5%⁴⁰.

Algumas crianças classificadas como HNS aos AINEs também podem apresentar reação de hipersensibilidade ao paracetamol (mais de 25%), representando um desafio para o pediatra⁴¹. Nessas situações, há uma grande limitação para o tratamento de processos inflamatórios e febris. Geralmente, as reações ao paracetamol estão relacionadas à dose utilizada. O TPO com uma dose menor de paracetamol é seguro e frequentemente bem tolerado.

Recomendações do Workshop

- Atualmente, a alternativa mais segura para hipersensibilidade aos AINEs em crianças é, sem dúvida, o paracetamol.
- A história clara tem muito valor no manejo dos pacientes.
- Há necessidade de protocolos melhores de TPO para obtenção de alternativas terapêuticas anti-inflamatórias para estas crianças.
- Novos estudos em crianças são imprescindíveis para melhorar o conhecimento deste tipo de reação de hipersensibilidade cada vez mais frequente nesta população.

REAÇÕES VACINAIS: DIAGNÓSTICO E CONDUTA

Avacinação rotineira trouxe benefício indiscutível na redução de morbimortalidade por inúmeras doenças. Reações adversas a vacinas são raras, porém podem ser fatais. Cabe ao alergista estratificar o risco de sua administração, evitando exclusões excessivas.

A maioria das reações vacinais é local (dor, hipermemia e edema no membro da injeção, nódulos subcutâneos, eczema, etc.) e não contraindicam futuras doses. Administração separada de vacinas, uso de agulhas com tamanho adequado e escolha do local de aplicação minimizam sua ocorrência⁴².

As reações sistêmicas, mais raras, têm gravidade variável. Algumas delas, embora não alérgicas, são graves e contraindicam novas doses, como a síndrome de Guillain-Barré, encefalopatia pós pertussis e encefalite/doença viscerotrópica associada à vacina da febre amarela. Reações alérgicas imediatas são raras (1-3/1.000.000 de doses)⁴³.

Além do próprio agente imunizante, componentes das vacinas podem ser responsáveis por reações imediatas. Os principais são: gelatina, leveduras, látex (risco teórico pela presença de látex nas seringas e ampolas das vacinas), proteína do leite de vaca, antibióticos, alumínio, timerosal e formaldeído. Com isso, duas situações podem ser trazidas ao alergista: paciente com história de reação sistêmica após receber uma ou mais vacinas, e paciente alérgico a um componente vacinal⁴⁴.

Para pacientes com antecedente de reação sistêmica vacinal, é mandatória a ponderação entre risco e benefício de administração de novas doses da vacina. Dosagem de anticorpos específicos contra o agente da vacina pode ser útil nessa decisão. Níveis protetores estão estabelecidos para algumas vacinas, embora a duração da proteção seja incerta quando esquemas com menos doses são utilizados⁴⁵.

Quando nova dose da vacina é necessária ou para investigar reação a componentes comuns a outras vacinas, testes cutâneos devem ser realizados. Inicia-se com TP com o componente/vacina pura (se histórico de reação anafilática, começar com diluição 1:10), em caso negativo, prossegue-se para TID na diluição 1:100. Se testes cutâneos negativos, administrar vacina em dose habitual, observando o paciente por 30 minutos. Nos casos de testes positivos, administrar a vacina em doses crescentes (dessensibilização), sob supervisão médica, e observar o paciente por 30 minutos⁴⁵.

Para os pacientes já sabidamente alérgicos a um componente da vacina, dá-se preferência a preparações sem o componente, quando disponíveis. Testes cutâneos podem ser realizados e seguem a mesma interpretação e conduta dos testes para reações vacinais⁴⁴.

O ovo é o único componente para o qual pacientes com alergia confirmada não necessitam de testes cutâneos e a conduta depende da quantidade de proteína do ovo por vacina. Ela é baixa na vacina tríplice viral, sendo sua administração segura mesmo em pacientes anafiláticos. É elevada na vacina da febre amarela, devendo ser administrada na forma de dessensibilização. As recomendações para a vacina contra influenza sofreram alterações nos últimos anos, com condutas cada vez mais liberais. Estudos conduzidos com mais de 4300 alérgicos a ovo (656 anafiláticos), demonstraram baixa incidência de reações leves e ausência de reações graves. Com isso, a maioria das associações internacionais e a ASBAI recomendam vacinação nas doses habituais, com observação por 30 minutos, sem necessidade de testes prévios ou dessensibilização^{45,46}.

Recomendações do Workshop

- As reações adversas a vacinas são raras, porém podem ser fatais.
- É importante ponderar o risco vs. benefício após um antecedente de reação vacinal.
- Nos pacientes alérgicos ao ovo, a vacina tríplice viral pode ser aplicada; a da febre amarela somente através de dessensibilização; e a da influenza pode ser aplicada nas doses habituais, seguida de observação por 30 minutos.

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA A IMUNOBOLÓGICOS E DESSENSIBILIZAÇÃO EM CRIANÇAS

Com o avanço da medicina, novas tecnologias foram desenvolvidas e muitas doenças, como as infecções, foram controladas. O aumento na prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as doenças oncológicas e imunológicas, está sendo observado⁴⁷. Mudanças nos hábitos de vida que aconteceram nas últimas décadas tentam explicar esse novo paradigma.

Diante disso, diferentes tratamentos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de cura e melhora da qualidade de vida desses novos pacientes. Dentre um vasto arsenal terapêutico, os agentes biológicos (AB) merecem destaque, principalmente na população pediátrica. Os AB, como os anticorpos monoclonais (Mabs), as vacinas (anteriormente discutidas), as imunoglobulinas humanas (Ig) e as enzimas recombinantes, são considerados uma das maiores descobertas das últimas décadas. A partir desse novo conceito, o de terapia-alvo, um grande número de doenças pode ser tratado com grande eficácia e diminuição de efeitos colaterais.

Devido ao seu crescente uso, reações de hipersensibilidade induzidas pelos AB têm sido cada vez mais frequentes. É importante conceituar que os AB são macromoléculas, de origem animal, quimérica, humanizadas ou humanas, que podem não ser reconhecidas como próprias pelo paciente⁴⁸.

As reações são imediatas, quando acontecem do início até 24h após o término da infusão da droga. Geralmente são do tipo I, mediadas por IgE. Outros mecanismos imunológicos não clássicos podem estar envolvidos, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a hiperexcitação linfocitária, decorrentes de infecções, principalmente agudas, que podem confundir o sistema imunológico e levar a reações adversas⁴⁹.

Para o diagnóstico de hipersensibilidade mediada por IgE aos AB, os testes cutâneos devem ser utilizados. Orienta-se aguardar um período de duas a quatro semanas para realização dos mesmos, para que os estoques de IgE possam ser refeitos e os testes não tenham resultados falso-negativos. Inicialmente o TP deve ser realizado. Caso o resultado seja negativo, recomenda-se a realização de TID com concentrações crescentes do produto. Existem concentrações descritas para realização de testes cutâneos com infliximabe, rituximabe e trastuzumabe⁴⁸.

Para os medicamentos que são considerados como única opção terapêutica, sem equivalentes com a mesma eficácia, diversos protocolos de dessensibilização estão sendo desenvolvidos para o paciente que apresentou reações de hipersensibilidade. Ela é baseada num processo de indução do estado de tolerância temporária no paciente sensibilizado por exposição sequencial a doses crescentes do fármaco⁴⁸. Não confere tolerância a longo prazo para a droga, de modo que administrações futuras exigem novas dessensibilizações⁵⁰. Os mecanismos envolvidos nesse processo são pouco elucidados. Parece haver uma alteração da ligação entre o alérgeno e a IgE concomitante à internalização dos receptores de alta afinidade de IgE (FcERI) e outras alterações da sinalização dos processos alérgicos. *In vitro*, a dessensibilização previne a degranulação de mastócitos e basófilos⁴⁸. Deve-se ressaltar que toda dessensibilização deve ser individualizada, respeitando a diluição dos AB e orientações da velocidade descritas em bula. Com isso, protocolos mais longos, com mais etapas, podem ser necessários para o sucesso terapêutico. Apesar da escassa literatura, as dessensibilizações também podem ser realizadas na população pediátrica.

Recomendações do Workshop

- Devido ao seu crescente uso, reações de hipersensibilidade induzidas pelos agentes biológicos (AB) têm sido cada vez mais frequentes.

- Para o diagnóstico de hipersensibilidade mediada por IgE aos AB, os testes cutâneos devem ser utilizados.
- Para reações de hipersensibilidade imediata aos medicamentos que são considerados como única opção terapêutica, sem equivalentes com a mesma eficácia, protocolos de dessensibilização devem ser desenvolvidos e utilizados na prática clínica.

CONCLUSÕES

As reações de hipersensibilidade a medicamentos em crianças podem levar à significativa morbimortalidade e necessitam de uma abordagem diferenciada quando comparada àquela realizada em adultos. Novos debates e estudos nessa área propiciam uma melhor compreensão do tema e favorecem o manejo desses pacientes. Encontros científicos como o *I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças* podem ampliar a discussão de uma área ainda pouco conhecida, mas de grande relevância dentro da Alergia e Imunologia.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao Grupo de Assessoria em Alergia a Medicamentos da ASBAI – Biênio 2015-2016 (Dras. Gladys Reis e Silva de Queiroz, Inês Cristina Camelo Nunes, Loraine Farias Landgraf, Maria Fernanda Malaman, Tania Maria Tavares Gonçalves e Dr. Ullissis Pádua de Menezes); e à Dra. Fátima Rodrigues Fernandes, pela contribuição e participação no *I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças*.

REFERÊNCIAS

- Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
- Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):160-7.
- Rebello GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):191-8.
- Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergologica-2005. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 2):45-50.
- Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(3):282-9.
- Vega AT, Gil CM, Rodriguez Recio MJ, de la Serna HP. Incidence and clinical characteristics of maculopapular exanthemas of viral aetiology. *Aten Primaria*. 2003;32(9):517-23.
- Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*. 2014;69(6):798-805.
- Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*. 1967;40(5):910-11.
- Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet*. 1967;2(7527):1176-8.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-1427.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
- Malaman MF, Rodrigues AT, Felix MM, Menezes UP, Tanno LK, Camelo-Nunes I, Ensina LF, Solé D e Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011;34(6):257-62.
- Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):218-22.
- Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-8.
- Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-7.
- Veziir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):50-4.
- Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):300-27.
- Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(6):534-43.
- Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):221-8.
- Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):826-32.e5.
- Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):477-90.
- Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):3-12.
- Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, Corzo JL, Torres MJ. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):278-85.
- Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clin Biochem*. 2015;48(10-11):716-39.
- Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(4):275-81.
- Blanca-López N, Andreu I, TorresJaén MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):285-91.
- Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LFC, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):18.

28. Thong BYH. Update on the management of antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(2):77-86.
29. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):259-69.
30. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):507-24.
31. Ensina LF, Amigo MH, Koch T, Guzman E, Paoli R, Nunes IC. Drug hypersensitivity in students from São Paulo, Brazil. *Clinics (São Paulo).* 2010;65(10):1009-11.
32. Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(5):308-23.
33. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(3):211-21.
34. Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2011;66(11):1410-14.
35. Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(2):151-9.
36. Ferreira TR, Lopes LC. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(1):81-7.
37. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):S67-73.
38. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy.* 2013;68(12):1555-61.
39. Loh W, Lim HH, Rao R, Goh A, Ong LX, Chiang WC. Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(1):40-6.
40. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):725-9.
41. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):262-71.
42. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:394-403.
43. Caubet JC & Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:597-613.
44. Chung, EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3:50-7.
45. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:397-401.
46. The Joint Task Force on Practice Parameters. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:298-305.
47. Craig JM, Prescott S. Non-communicable diseases: early life is key to disease risk. *Nature.* 2014;512(7512):28.
48. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2015;35:335-48.
49. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wullemmin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):13-24.
50. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1259-66.