

Alergia a medicamentos em crianças: importância do diagnóstico e manejo corretos.

Fátima Rodrigues Fernandes¹

Resumo

Qualquer reação prejudicial e não intencional ocasionada por medicamentos ou drogas são denominadas reações adversas a drogas, segundo definição da Organização Mundial da Saúde. Elas podem ser previsíveis, se relacionadas a um efeito colateral pela ação farmacológica ou tóxica do medicamento, ou imprevisíveis, quando são reações idiossincrásicas ou de hipersensibilidade. Existem muitos exemplos de cada condição, sendo que muitos deles se manifestam na pele. Em crianças, o diagnóstico preciso é um desafio, visto que são mais susceptíveis do que os adultos a estas reações e, ainda, podem ser confundidas com outras doenças típicas da infância como por exemplo o exantema viral.

Entretanto, estas reações podem variar em termos de gravidade e o diagnóstico preciso e manejo adequado são fundamentais para um desfecho favorável. Esta revisão busca descrever as estatísticas, fatores de risco e características principais das reações alérgicas a medicamentos em crianças e os sinais de alerta para maior gravidade.

Palavras chave: alergia a drogas, hipersensibilidade, exantemas, urticaria, criança, reação adversa a drogas.

Fernandes, Fátima Rodrigues. "Alergia a medicamentos em crianças: importância do diagnóstico e manejo corretos", in **Anais do 2º. Congresso Internacional Sabará de Especialidades Pediátricas**

¹ Mestre em Pediatria pela UNIFESP, MBA em Gestão em Saúde pelo INSPER, Pós-graduada em Alergia e Imunologia pela UNIFESP e pela Universidade de Barcelona, Pós-graduada em Pesquisa Clínica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
Email: fatimamaestre@gmail.com

1. Epidemiologia e fatores de risco para Reações Adversas a Medicamentos em crianças

As reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças são frequentes e podem ser consideradas um importante problema de saúde pública. A falta de notificação e descrição adequada dos casos clínicos, dificulta o conhecimento abrangente do problema e a adoção de estratégias preventivas baseadas em evidências.

Em uma revisão sistemática publicada em 2001, Impicciatore et col. analisaram 17 estudos prospectivos, incluindo 6713 pacientes e observaram uma incidência média de RAM em crianças hospitalizadas de 9,5%, sendo destas 12,3% eram reações graves. A taxa de internação por RAM foi de 2,0% e 39,3% destas tinham risco de morte.

Em outro estudo, Santos & Coelho encontraram uma incidência variando entre 2,6 a 18,1% de incidência de RAM entre crianças.

Dentre os fatores de risco que ocasionam RAMs em crianças, destaca-se a polifarmácia, a imaturidade fisiológica, o tempo de internação prolongado e o uso de drogas off-label ou não licenciadas para crianças. Estima-se que entre 50 – 75% dos medicamentos disponíveis para uso clínico não foram testados em crianças. Isto indica a necessidade de mais estudos sobre a segurança dos medicamentos usados em pediatria.

As reações alérgicas a medicamentos compreendem uma menor proporção destas reações (cerca de 15%), entretanto, apresentam o potencial de maior morbidade e mortalidade, além do risco da recorrência das reações com a reexposição à mesma droga ou a outra droga com reatividade cruzada.

2. Tipos de Reações Adversas a Medicamentos

As reações podem ser previsíveis, mais comuns (80%) ou imprevisíveis (20%). Dentre as reações previsíveis incluem-se a superdosagem, efeitos colaterais, efeitos secundários e as interações medicamentosas. Por outro lado, as imprevisíveis podem ser por intolerância,

idiossincrasia ou hipersensibilidade imunológica ou não imunológica. As reações de hipersensibilidade imunológica referem-se a processos mediados por anticorpos (reações imediatas) ou células do sistema imune (reações tardias) e devem ser reconhecidas afim de prevenir subsequentes reações sérias ou mesmo com risco de morte, mas também para evitar restrições desnecessárias que podem afetar a saúde das crianças e acarretar aumento nos custos com assistência médica.

Reações imediatas: são reações que ocorrem tipicamente na primeira hora após exposição, são mediadas por anticorpos da classe IgE e o quadro clínico característico é a anafilaxia. Após a exposição inicial ao alérgeno, em um futuro contato o paciente apresenta comprometimento de dois ou mais dos seguintes sistemas: cutâneo, respiratório, cardiovascular, digestório ou nervoso. O quadro típico inclui o aparecimento de lesões cutâneas (urticária, angioedema, eritema), prurido cutaneomucoso, desconforto respiratório, sibilância, tonturas, desmaios, sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos ou diarreia), liberação de esfíncteres, queda da pressão arterial, podendo culminar com choque e óbito. Vários medicamentos podem ocasionar este quadro, dentre os mais frequentes os antibióticos betalactâmicos, insulina e bloqueadores neuromusculares.

Reações tardias: são reações que ocorrem após várias horas até semanas após início da exposição e tem a participação de linfócitos e outras células e citocinas inflamatórias. Recentemente, Pichler et col. descreveram subtipos das reações tardias, com diferentes mecanismos de resposta imunológica, envolvendo os linfócitos T. A intensidade das reações e a gravidade tem um grande espectro. A reação mais comum e menos grave é o Exantema Maculopapular (Figura 1) que representa 90% das erupções causadas por medicamentos, inicia-se cerca de dois dias após o início do uso e podem persistir por 2 a 3 dias após a suspensão do medicamento. As lesões aparecem em tronco, progredindo para extremidades e caracterizam-se por máculas eritematosas com pápulas infiltradas, acompanhadas de prurido e febre

baixa. Este quadro suscita o diagnóstico diferencial com os exantemas virais, muito comuns na infância. Por vezes, as infecções virais são tratadas com antibióticos, podendo inclusive aumentar o risco de reação cutânea, como no caso da mononucleose, e nestes casos, não está indicada a suspensão daquele antibiótico. Deve-se, portanto, proceder uma investigação cuidadosa para não limitar o arsenal terapêutico disponível para estes pacientes.

Por outro lado, outras reações tardias possuem características mais graves, são acompanhadas de febre e sintomas sistêmicos, como a Síndrome de Stevens-Johnsons (SSJ), a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), a Pustulose Exantemática Aguda (PEGA) e a Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a medicamentos, também conhecida pelo acrônimo DRESS (*Drug Reaction/Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome*) (Figura 2). A SSJ caracteriza-se por comprometimento menos extenso da pele e mais acentuado nas mucosas, podendo levar a sequelas oculares graves. Na NET ocorre um maior comprometimento cutâneo, com grande risco de infecção secundária e distúrbios metabólicos. A taxa de mortalidade é elevada, chegando a 40% em alguns estudos. Na DRESS ocorre comprometimento de outros órgãos como fígado, rins, pulmões e tireoide, levando a complicações mais crônicas ou grave acometimento do sistema imunológico. Esta reação é mais tardia e aparece após 2 a 3 semanas do início do medicamento e seu curso pode ser prolongado, mesmo após a suspensão da droga implicada. A taxa de mortalidade reportada em séries de casos é de 10%.

3. Sinais de alerta para Reações Alérgicas Graves

- ☐ Clínica: erupção cutânea comprometendo mais de 60% da superfície corpórea, edema facial, de úvula ou língua, lesões caracterizadas por púrpura, bolhas (Figura 3) ou necrose (Figura 4), lesões mucosas, destacamento cutâneo (sinal de Nikolsky)

(Figura 5), febre, dispneia, hipotensão, adenomegalia, artralgia, hematúria, icterícia.

☐ Laboratório: eosinofilia, linfocitose atípica, alteração de enzimas hepáticas, alteração da função renal.

Figura 1. Exantema maculopapular por cefalexina



Figura 2. Erupção maculopapular (DRESS)



Figura 3. Lesões em bolhas (NET)



Figura 4. Erupção com lesões em alvo e necrose cutânea central.



Figura 5. Síndrome de Stevens-Johnson: lesões purpúricas e destacamento cutâneo (sinal de Nikolsky).



4. Diagnóstico

Numerosas reações com sintomas sugestivos de alergia são frequentemente confundidas com alergias. A falta de confirmação do diagnóstico leva à supervalorização do diagnóstico de reações alérgicas a medicamentos. Cerca de 10 a 20% da população relata ter alergia à penicilina ou derivados e, após realização dos testes, 90% são capazes de tolerar o medicamento. O mito da alergia a penicilina leva ao aumento do uso de outros antibióticos como a vancomicina e cefalosporinas, aumentando o custo da assistência médica e o risco de resistência bacteriana.

O diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos inicia-se com a anamnese e exame físico detalhados, no intuito de estabelecer o diagnóstico sindrômico e a implicação da droga suspeita. Para tanto, sabemos que há uma tendência de reação específica para cada droga (Tabela 1).

Tabela 1. Tipo de reação e medicamento mais frequentemente implicado.

| | |
|------------------------|--|
| Anafilaxia | Betalactâmicos, quimioterápicos, insulina |
| Doença do Soro | Soro heterólogo, betalactâmicos |
| Autoimunidade | Hidralazina, procainamida, isoniazida |
| Vasculite | Diuréticos, penicilina, sulfa, tiouracil, alopurinol |
| Erupção exantemática | Betalactâmicos, sulfa |
| Urticaria e angioedema | Betalactâmicos, i-ECA, AINE |
| Dermatite de contato | Neomicina, benzocaína, etilenodiamina |
| Erupção fixa a droga | Sulfa, AINE, barbitúricos, fenolftaleína |
| SSJ – NET | Sulfa, carbamazepina, barbitúricos, dipirona, AINE, alopurinol, penicilina |
| DRESS | Sulfa, anticonvulsivantes, alopurinol, penicilina, dipirona |
| Fotosensibilidade | Sulfa, AINE, griseofulvina, fenotiazinas |

Os testes alérgicos são utilizados para complementar o diagnóstico e podem ser realizados por diferentes técnicas, de acordo com o tipo de reação: punção, intradérmico e por contato. A determinação de

anticorpos IgE é o método laboratorial mais utilizado para o diagnóstico das reações imediatas mas está disponível para um arsenal limitado de drogas (penicilina, insulina). Novos métodos laboratoriais, como teste de ativação de linfócitos ou basófilos, não estão disponíveis de rotina em nosso meio. A sensibilidade dos testes alérgicos é inferior a 100% e, portanto, em casos selecionados faz-se necessário o teste de provocação, por meio do qual realiza-se a exposição à droga suspeita, em geral, nos casos improváveis para liberar o uso da mesma.

5. Tratamento

O tratamento das reações consiste na retirada imediata da droga suspeita e das drogas com potencial reatividade cruzada. Nas erupções maculopapulares sem comprometimento sistêmico, o uso de anti-histamínicos e corticoides controlam os sintomas até remissão do quadro. Já nos casos de erupções mais graves como a DRESS, além da monitorização da função de órgãos internos, o principal tratamento é a terapia com corticoides em doses plenas e por tempo prolongado. Existe risco de reativação da síndrome, mesmo após a retirada da droga, possivelmente por reativação de vírus latentes como o Herpes vírus tipo 6 e 7.

Nas erupções bolhosas (SSJ e NET) a terapia com corticoides é controversa e, se usada, deve ser indicada por curto período e no início do quadro. Estudos recentes indicam benefícios com o uso de gamaglobulina humana em dose imunomoduladora, em especial se for usada no início do destacamento cutâneo.

6. Conclusões

Para melhorar o conhecimento sobre as RAMs em crianças, faz-se necessário relatos mais completos e estruturados que permitam levantamentos estatísticos precisos. Pediatras, farmacêuticos e todos os envolvidos no cuidado às crianças devem envolver-se nesse esforço, tendo

em mente que a informação, comunicação e educação relativa ao uso adequado de medicamentos em crianças é vital.

O manejo adequado das reações alérgicas em crianças implica em um diagnóstico preciso, acompanhamento do caso com monitoramento dos sinais de agravamento, suspensão das drogas suspeitas e com reatividade cruzada, tratamento da reação na fase aguda e notificação do caso aos órgãos de farmacovigilância e orientação aos cuidadores. Além disso, nos casos indicados, deve-se proceder à investigação da etiologia da reação por métodos *in vitro* ou *in vivo*.

English Title: Drug allergy in children: importance of correct diagnosis and management.

Abstract: Any harmful and unintended reaction caused by medications or drugs are called adverse drug reaction as defined by the World Health Organization. They may be predictable, if a side effect related to the pharmacological or toxic effect of the drug, or unpredictable, when idiosyncratic or hypersensitivity reactions occur. There are many examples of each condition, many of whom are manifested in the skin. In children, accurate diagnosis is a challenge, since they are more susceptible than adults are to these reactions and can be confused with other typical childhood diseases such as viral rash.

However, these reactions can vary in severity and accurate diagnosis and appropriate management are critical for a favorable outcome. This review seeks to describe the statistics, risk factors and key features of allergic drug reactions in children and warning signs for severe reactions.

Keywords: drug allergy; hypersensitivity; exanthems; urticaria; adverse drug reaction; child.

Referencias

1. Abonia JP, Castells M. Drug Allergy in Pediatric Patients. *Pediatric Annals* 2011; 40:4.
2. Barbaud A. Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29:517–535.
3. Caubet J-C, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 559–567

4. Caubet J-C, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:341–347.
5. Fernandes FR et al. Severe Cutaneous Drug Reactions: Description of a Serie Cases. Oral abstract session. WAC World Allergy Congress. Cancun Dec 6th 2012.
6. Fernandes FR, Taguchi MR, Cabral JEB, Ayres SS, Pimentel D, Sá LC, Baldaçara RPC, Aun WT, Mello JF. Toxic epidermal necrolysis in newborn period: case report. *Allergol. Immunopathol (Madr)*.2011; doi:10.1016/j.aller.2010.06.004
7. Heelan K, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in Children: An Update. *Paediatr Drugs*. 2013; 15(6):493-503.
8. 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: 77-83.
9. Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin N Am* 2014; 61: 403–426.
10. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 989–999.
11. Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:801–810.
12. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:S67-73.
13. Rosário NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(5 Supl):S181-8.
14. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*.1995; 333(24):1600-1607.
15. Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006; 15:635–640.
16. Scherer K, Bircher AJ. Danger Signs in Drug Hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2010; 94: 681–689.
17. Schnyder B. Approach to the Patient with Drug Allergy. *Med Clin N Am* 2010; 94: 665–679.