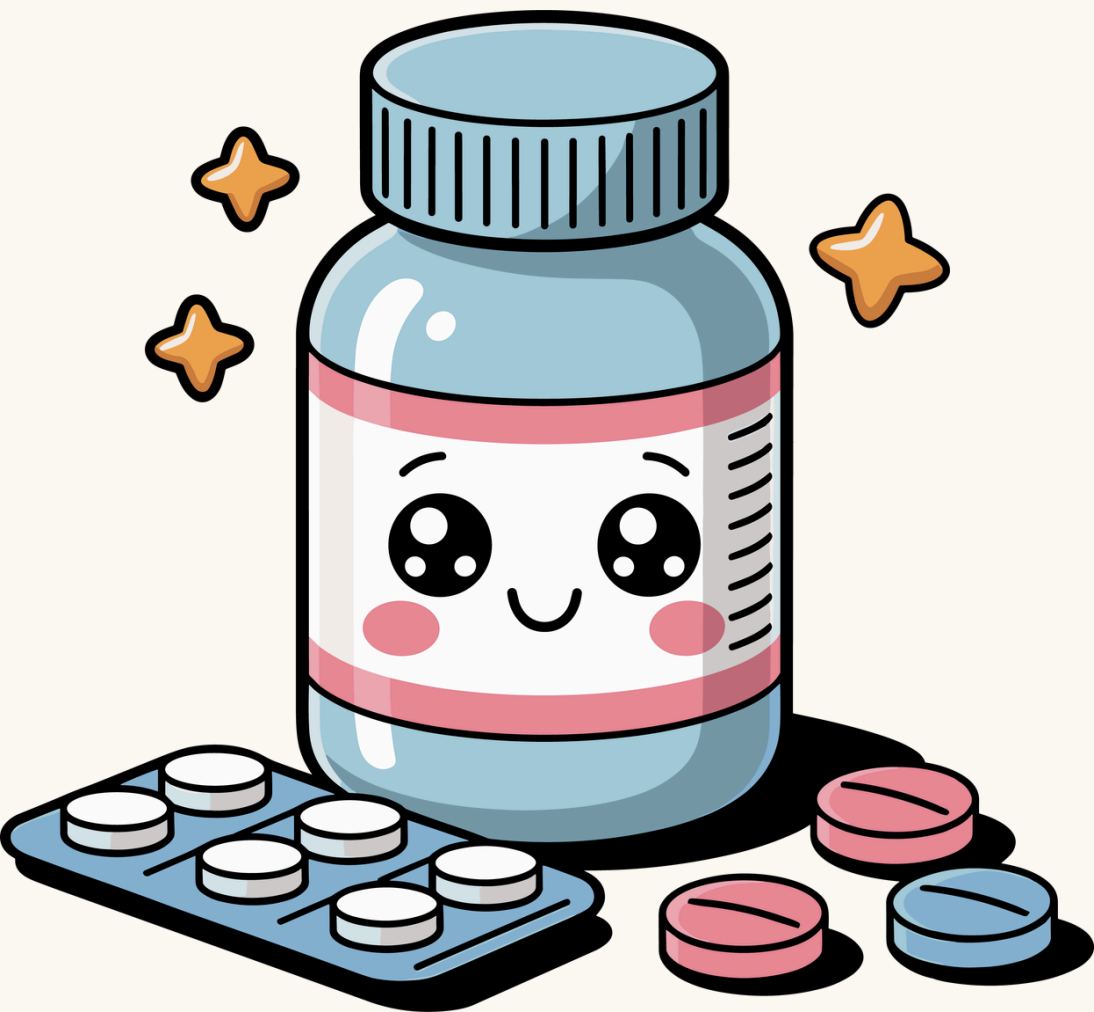


ALERGIA À DROGAS



Giovana Germano Tose
R4- Pneumologia pediátrica



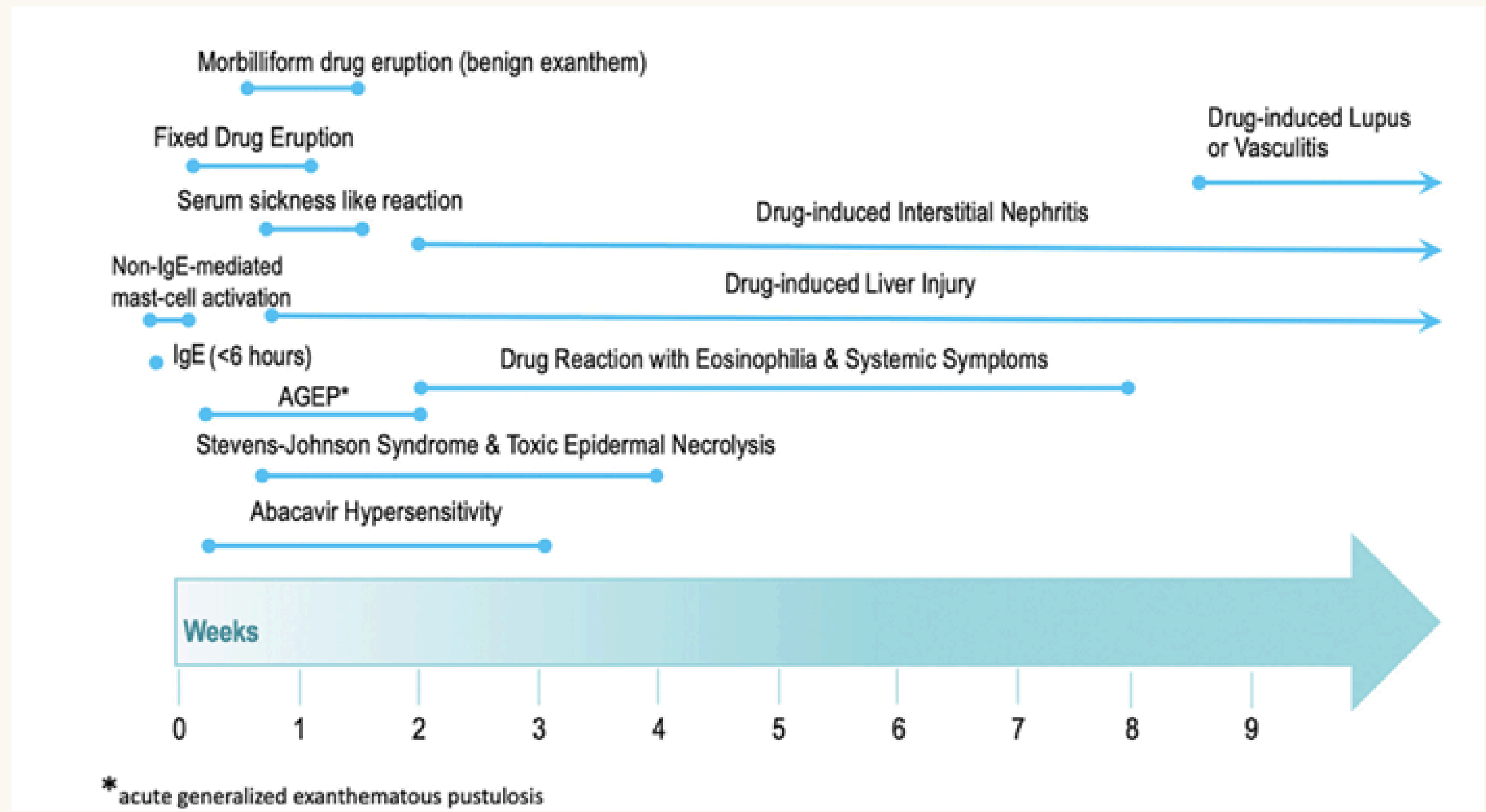
Introdução e Classificação

- Resposta imune anormal a medicamentos
- Classificação baseada em:
 - Cronologia
 - Mecanismo imunológico
 - Fenótipos clínicos

Tipos

- Reações imediatas
 - Início: 1 a 6 horas após a exposição
 - Mecanismo: geralmente mediadas por IgE
 - Manifestações comuns:
 - Urticária, angioedema
 - Anafilaxia
- Reações tardias
 - Início: > 6 horas (dias ou semanas depois)
 - Mecanismo: geralmente mediadas por células T
 - Manifestações comuns:
 - Exantema benigno (máculo-papular)
 - Reações cutâneas graves: DRESS, SSJ, NET

Divisão cronológica



Mecanismo

- Reação de hipersensibilidade tipo IV
- Reação tardia
- Mediada por células T específicas para o fármaco
- Predomínio de linfócitos T CD4 > Migração para a pele

Amoxicilina

- Fármaco mais associado
- Ocorre em 7% das crianças
- Mimetismo viral: Infecção viral concomitante ou Interação vírus-antibiótico
- Não é alergia verdadeira

Período de latência

- Dias a semanas após o início da exposição ao fármaco
- Mais frequentes no início da 2 semana de TTO

Desrotulamento

- Histórico de exantema benigno = desrotulamento proativo
- Sem sintomas sistêmicos: provocação oral direta

Clínica

- Erupção máculo-papular eritematosa
- Não apresentam sinais de gravidade sistêmica ou envolvimento de órgãos internos

Tratamento

- Medicação for essencial + reação leve: com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos
- Suspende e reavaliar se surgirem sinais de alerta (vesículas ou lesões em alvo)

Exantema Benigno

```
graph TD; EB[Exantema Benigno] -.-> M[Mecanismo]; EB -.-> A[Amoxicilina]; EB -.-> PL[Período de latência]; EB -.-> D[Desrotulamento]; EB -.-> C[Clínica]; EB -.-> T[Tratamento]; M -.-> PL; PL -.-> C; C -.-> T; T -.-> D; D -.-> A; A -.-> M;
```


Exantema Benigno



Definição

- Lesões cutâneas recorrentes no mesmo local anatômico
- Reaparecem a cada reexposição ao medicamento causador
- Erupções fixas ou bolhosas: manchas eritematosas ou hiperpigmentadas que podem evoluir para bolhas

Principais causas

- AINES: derivados de oxicam (meloxicam, piroxicam), diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno. O acetaminofeno (paracetamol) também é um culpado comum.
- Antibióticos: sulfonamides (bactrin), quinolonas, metronidazol e, ocasionalmente, macrolídeos

Mecanismo

- Reação de hipersensibilidade do tipo IV
- Células T específicas para o fármaco que permanecem "estacionadas" na pele afetada

Diagnóstico

- Patch test in situ: aplicado no local da lesão prévia; sensibilidade < 50%
- Provocação oral: considerada se patch test negativo; realizar com cautela

Cronologia

- >6 horas após a ingestão do fármaco,
- Pode se manifestar dias ou semanas após o início de um novo tratamento

Manejo

- Suspensão definitiva do fármaco responsável
- Reatividade cruzada: pode ocorrer entre AINEs da mesma classe química, mas não é universal
- Variante grave: FDE bolhosa generalizada, com bolhas extensas
 - Provocação oral contraindicada: alto risco de recorrência severa

Erupção Fixa Medicamentosa

Erupção Fixa Medicamentosa



Definição

- Manifestações clínicas semelhantes à doença do soro clássica
- Difere da forma clássica mediada por imunocomplexos
- Immunopatologia ainda não totalmente esclarecida

Clínica

- Tríade: lesões cutâneas, inflamação das articulações (artralgia ou artrite) e febre
- Lesões de Pele: tipo urticária (>24h) ou semelhantes ao eritema multiforme
- Diferença da Doença do Soro Clássica: nefrotoxicidade e a hipocomplementemia são raras

Cronologia

- > 6h após a exposição
- Dias a semanas após o início do tratamento
- Tipicamente no início da segunda semana
- Costuma ser autolimitado após a suspensão do fármaco culpado

Principais causas

- Antibióticos Betalactâmicos (amoxicilina).
- Cefalosporinas: cefaclor e o cefprozil.
- Agentes Biológicos: rituximabe, infliximabe e omalizumabe.
- Outros: Há relatos com metronidazol, insulina e alopurino

Diagnóstico

- Clínico: baseado na história de exposição e no padrão de sintomas

Manejo

- Evitação do fármaco é a recomendação geral
- Reexposição pode ser considerada por decisão compartilhada, avaliando riscos e benefícios
- Estudos recentes: chance de tolerar o fármaco novamente é alta, especialmente em pediatria

Reação tipo Doença do Soro

Reação tipo Doença do Soro

Característica	Doença do Soro Clássica	Doença do Soro Like (SSLR)
Mecanismo	Hipersensibilidade Tipo III (Imunocomplexos)	Provável Hipersensibilidade Tipo IV (Células T); mecanismo exato incerto
Tríade Clínica	Febre, artralgia/artrite e lesões cutâneas	Febre, artralgia/artrite e lesões cutâneas
Lesões de Pele	Urticária ou eritema multiforme	Urticária (que persiste >24h) ou eritema multiforme
Envolvimento Renal	Comum (Nefrotoxicidade)	Raro
Complemento	Hipocomplementemia (C3/C4 baixos)	Níveis geralmente normais
Gatilhos Comuns	Proteínas estranhas, soros heterólogos, insulinas, alguns biológicos	Antibióticos (Cefaclor, Cefprozil, Amoxicilina) e Biológicos (Rituximabe, Infliximabe, Omalizumabe)
Prognóstico	Potencialmente grave devido ao dano orgânico	Geralmente benigno e autolimitado; alta taxa de tolerância em reexposição (pediatria)

Reação tipo Doença do Soro



Definição

- Ativação direta de mastócitos (reação pseudoalérgica)
- Independente de IgE e sem sensibilização prévia
- Desencadeada por certos fármacos que induzem degranulação mastocitária

Receptor MRGPRX2

- Encontrado na superfície dos mastócitos
- Ativado diretamente por diversas drogas com motivos químicos específicos
- Permite liberação imediata de mediadores no primeiro contato com a substância

Características clínicas

- Podem ocorrer no primeiro contato com o fármaco,
- Gravidade: depende da dose total e da velocidade de administração
- A reação pode não ocorrer de forma repetida ou consistente no mesmo indivíduo ao longo do tempo
- Sintomas: <1 hora após a exposição, ocorrendo frequentemente dentro de minutos
- Semelhantes à anafilaxia

Principais causas

- Antibióticos: Vancomicina (síndrome do homem vermelho), fluoroquinolonas
- Opioides: Morfina, codeína e meperidina
- Bloqueadores Neuromusculares: atracúrio e mivacúrio
- Agentes de Contraste Radiológico
- Outros: Icatibanto, propofol

Diagnóstico

- Testes cutâneos: podem apresentar resultados falsos-positivos se não forem realizados em concentrações muito diluídas
- Baseia-se fortemente no histórico clínico e na observação da taxa de infusão

Marcadores

- Histamina: liberada imediatamente, com meia-vida de 15 a 30 min
- Triptase: padrão para confirmar anafilaxia sistêmica
 - Negativa ou normal em reações de ativação direta

Ativação de Mastócito não IgE mediada

Definição

- Hipersensibilidade imediata
- Resposta imune anormal
- Produção de IgE específicos contra um fármaco ou seus metabólitos

Características clínicas

- Cutâneos: Urticária, angioedema, prurido e rubor.
- Respiratórios: Broncoespasmo, falta de ar, tosse, rinite e congestão nasal.
- Gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.
- Sistêmicos: Anafilaxia (envolvimento de múltiplos órgãos)

Mecanismo

- Fármaco se degrada e se liga à proteínas
- Formação de complexos: haptenos
- Após primeiro contato: produção de IgE específicos
- Reexposição: cross-linking
- Degranulação e liberação de mediadores: histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas

Diagnóstico

- Testes cutâneos: maior valor em histórico de anafilaxia ou reações recentes
- Provocação oral: padrão-ouro para confirmar/excluir alergia quando risco clínico é baixo ou testes negativos
- Perda de sensibilidade: pode desaparecer com o tempo

Cronologia

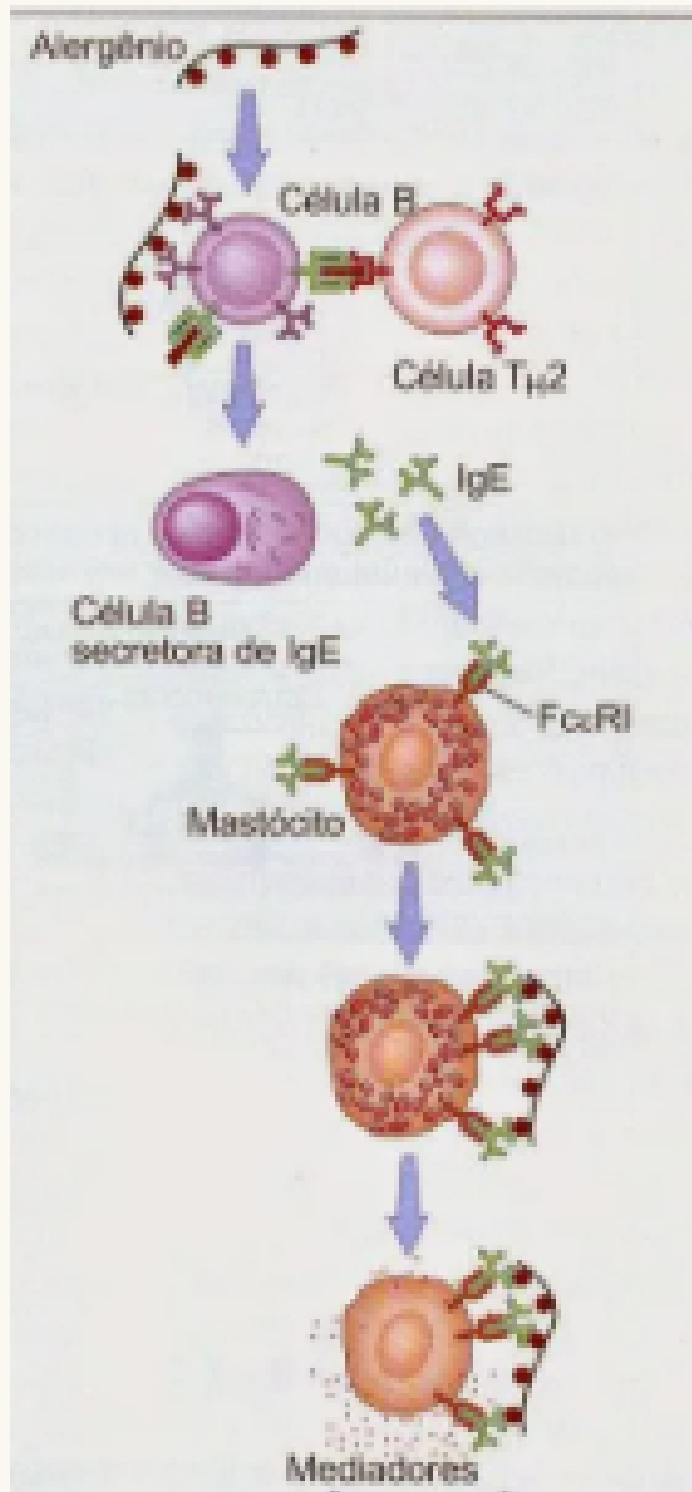
- Requer período prévio de sensibilização
- Dentro de 1 hora ,alguns casos podem se manifestar em até 6 horas

Manejo

- Suspender o fármaco e usar opções sem reatividade cruzada
- Dessensibilização: quando o fármaco é essencial e insubstituível, com doses progressivamente crescentes para induzir tolerância temporária

IgE mediada

IgE mediada



Dor abdominal



Vômito



Dispneia, tosse



Exantema

Cronologia

- Início Rápido
- Geralmente em menos de 2 dias (ou até poucas horas) após o início do fármaco

Características clínicas

- Surgimento súbito de pústulas pequenas, estéreis e não foliculares sobre uma base de eritema
- Frequentemente acompanhada de febre alta.
- Diferencial: devido a sua rapidez pode às vezes ser confundida com reações imediatas, mas a presença de pústulas é o marcador clínico distintivo

Principais causas

- Antibióticos: principais causadores, principalmente amoxicilina e a ceftriaxone.
- Outros Fármacos: Há relatos associados ao uso de clindamincina

Diagnóstico

- Padrão-ouro: diagnóstico clínico, com auxílio de biópsia de pele
- Testes in vivo: Patch test para identificar o fármaco culpado (positividade ~58%)
- Testes intradérmicos: leituras tardias podem ser usadas se o patch test for negativo

Manejo

- Suspensão do Fármaco e cuidados de suporte.
- Teste de provocação é estritamente contraindicado devido alto risco de recorrência severa.
- Dessensibilização: não é recomendada

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

Pustuloșe Exantemãtica Generalizãda Aguda

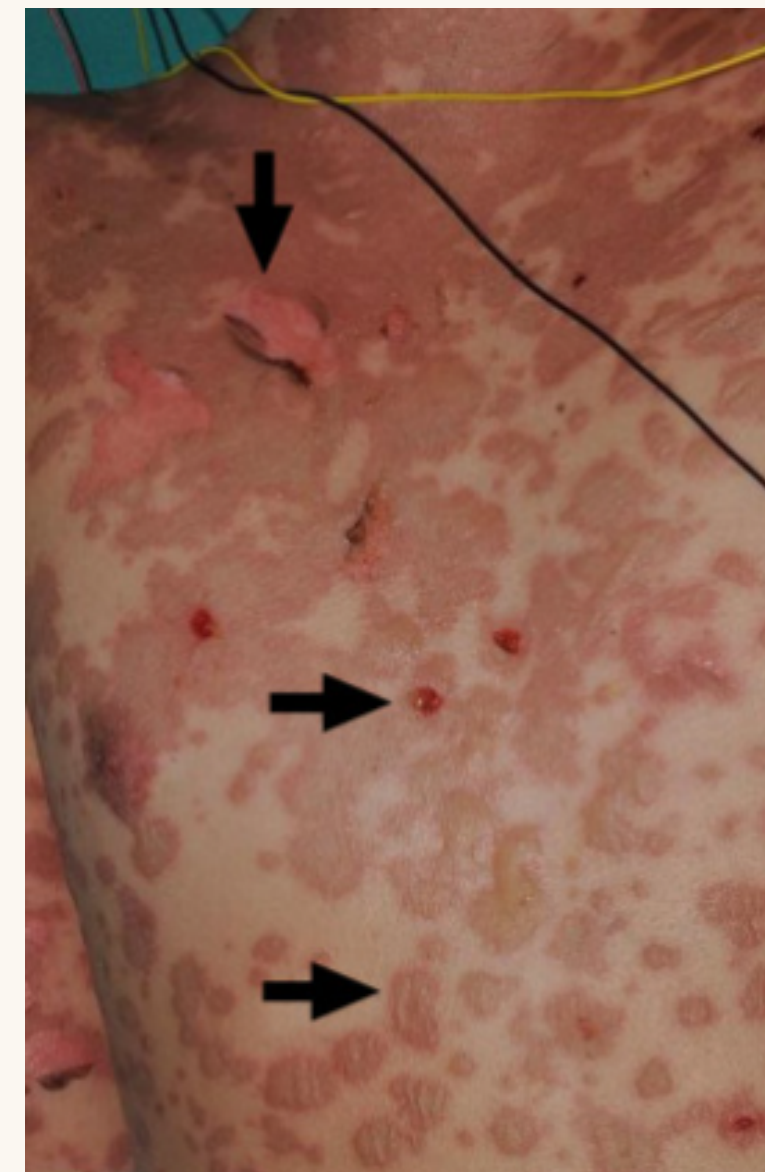


Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica

- Pertencem ao mesmo espectro clínico
- Diferenciadas pela extensão da superfície corporal atingida
- Categoria intermediária: sobreposição SJS/NET, quando a área afetada coloca o paciente em uma transição entre os dois diagnósticos

Característica	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)	Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)
Definição / Extensão	Forma menos extensa do espectro de necrose epidérmica	Forma mais grave, disseminada e extensa
Mecanismo Imunológico	Hipersensibilidade tipo IV mediada por células T citotóxicas	Hipersensibilidade tipo IV mediada por células T citotóxicas
Cronologia (Latência)	4 dias a 8 semanas após início do fármaco	4 dias a 8 semanas após início do fármaco
Sintomas Cutâneos	Eritema escuro, dor intensa, bolhas e descolamento limitado	Dor extrema, bolhas extensas e descolamento massivo
Envolvimento de Mucosas	≥ 2 mucosas acometidas (boca, olhos, genitais)	Quase universal e frequentemente severo
Sintomas Sistêmicos	Febre alta, mal-estar, prostração	Febre alta, mal-estar intenso, rigores, vômitos
Mortalidade	Elevada, porém menor que na NET	Muito elevada
Fármacos Culpados Comuns	Alopurinol, anticonvulsantes, sulfonamidas, AINEs (oxicams)	Alopurinol, anticonvulsantes, sulfonamidas, AINEs (oxicams)
Provocação / Dessensibilização	Estritamente contraindicadas	Estritamente contraindicadas

Síndrome de Stevens- Johnson



Necrólise Epidérmica Tóxica



Cronologia

- Tipicamente entre 2 a 8 semanas (no mínimo 2 a 3 semanas) após o início do uso do medicamento

Características clínicas

- Cutâneas: exantema extenso $\pm$ edema facial
- Hematológicas: eosinofilia $\pm$ linfocitose atípica
- Sistêmico: acometimento de órgãos (fígado, rins, pulmões, coração), com febre alta e linfadenopatia

Principais causadores

- Anticonvulsantes Aromáticos: Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e lamotrigina.
- Alopurinol
- Antibióticos: Vancomicina, sulfonamidas, clindamicina e minociclina.
- Agentes Antirretrovirais: raltegravir e a nevirapina

Mecanismo

- Mediada por células T específicas para o fármaco.
- Associações genéticas que aumentam o risco
 - O alelo HLA-A*32:01: ligado à DRESS causada pela vancomicina.
 - O alelo HLA-B*58:01: ligado à DRESS por alopurinol

Diagnóstico

- Diagnóstico clínico: com apoio de exames laboratoriais $\pm$ biópsia de pele
- RegiSCAR: sistema de pontuação para padronização diagnóstica
- Patch test ou intradérmico tardio para identificar o fármaco em polifarmácia
 - $\geq$ 6 meses após cura completa (risco de recaída/reativação viral)

Manejo

- Suspensão imediata do fármaco e, frequentemente, o uso de corticosteroides sistêmicos.
- Testes de provocação oral e procedimentos de dessensibilização são estritamente contraindicados

Síndrome DRESS

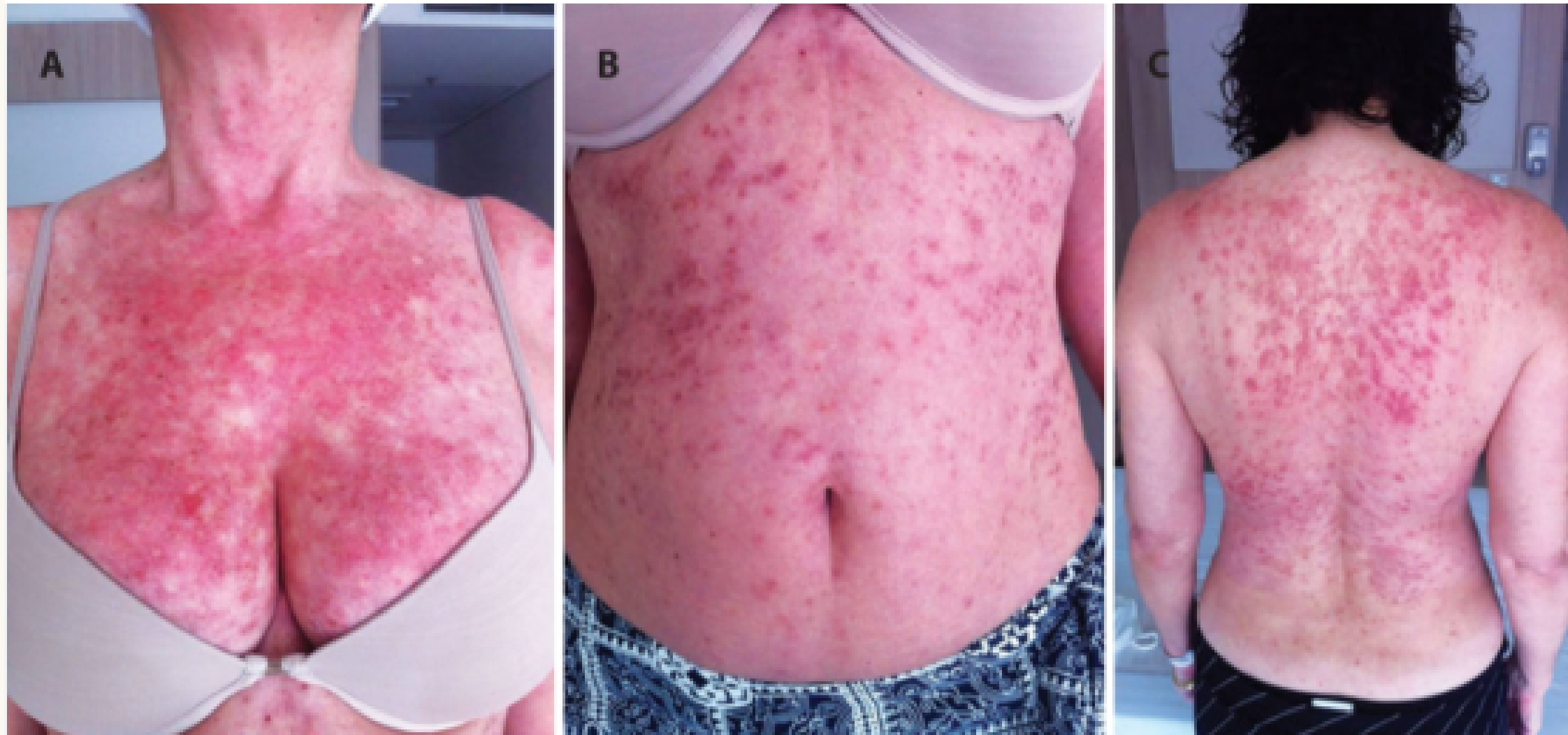
Síndrome DRESS

RegiSCAR DRESS Diagnosis criteria. [2].			
Feature	No	Yes	Unkn
Fever> 38.5°C	-1	0	-1
Enlarged lymph nodes	0	1	0
Skin rash Edema, infiltration, scaling	0	1	
>50% body surface	-1	1	
Biopsy suggestive of DRESS	-1	0	
Organ involvement*			
One	0	1	0
Two or more		2	
Resolution in >15 days	-1	0	-1
Atypical lymphocytes	0	1	0
Blood eosinophilia	0	1	
10-19.9% or 700-1499		2	
>20% or >1500			
Evaluation of other potential causes**	0	1	0
If none positive and ≠ 3 negative			
Unk.: unknown; * heart, liver, kidney, muscle, pancreas or other. ** ANA, ANCA, HIV serologies; Score 1-3: possible; 4-5: probable; 6 or higher: definite.			

Pontuação RegiSCAR (Total de -4 a 9):

- < 2: Sem caso de DRESS.
- 2 - 3: Caso possível de DRESS.
- 4 - 5: Caso provável de DRESS.
- > 5: Caso definitivo de DRESS

Síndrome DRESS



Alergia a Betalactâmicos

- Afeta cerca de 10% da população.
- Mais de 90% dos pacientes rotulados como alérgicos demonstram tolerar penicilinas
- A remoção desse rótulo é uma prioridade clínica, pois acabam recebendo antibióticos menos eficazes, mais tóxicos ou mais caros

Mecanismo imunológico

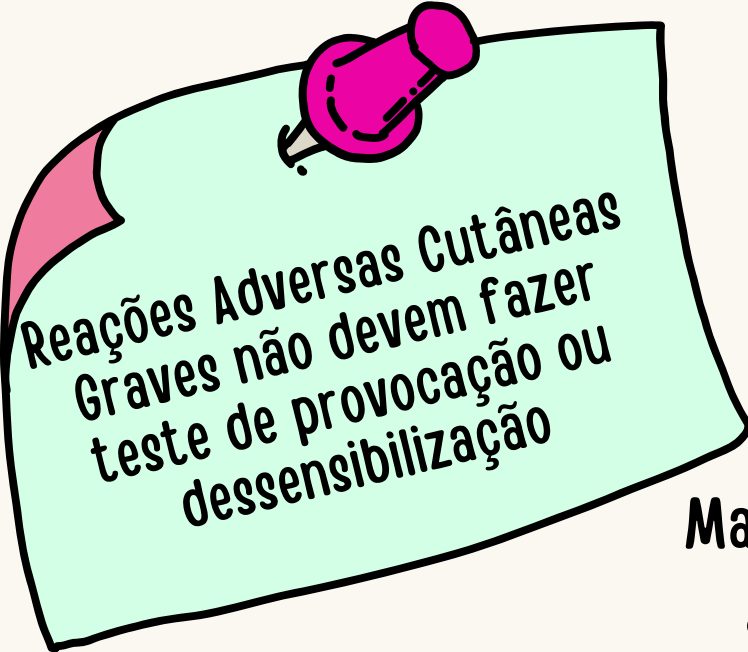
- Reconhecimento pode ocorrer no anel betalactâmico ou nas cadeias laterais (R1)
- Reatividade cruzada é mais provável entre fármacos com R1 idênticas ou semelhantes

Imediata

- Mediadas por IgE específico
- Betalactâmicos atuam como haptenos, ligando-se a proteínas do corpo
- Reação ocorre por cross-linking de IgE em mastócitos e basófilos
- Desencadeia degranulação imediata com liberação de histamina e triptase

Tardias

- São mediadas por células T específicas para o fármaco (incluindo células TH1, TH2 e células T citotóxicas)
- Exantema Benigno (Morbiliforme): É o fenótipo mais comum,



Alergia a Betalactâmicos

Manejo e Diagnóstico

- estratificação de risco baseada no fenótipo da reação anterior e na cronologia dos sintomas

Baixo risco

- Candidatos à provocação oral direta, sem testes cutâneos prévios
- Critérios clínicos:
 - Reações cutâneas benignas (exantema morbiliforme, prurido sem urticária)
 - Reações antigas (> 5–10 anos)
 - Crianças com exantema/urticária associados a infecção viral
 - Sintomas não imunológicos (cefaleia, náusea, diarreia) ou apenas histórico familiar

Alto risco

- Maior risco de reação grave
- Obrigatório iniciar com testes cutâneos (prick e intradérmico) antes de exposição oral
- Critérios clínicos:
 - Histórico de anafilaxia
 - Reações imediatas graves (angioedema, broncoespasmo, laringoespasmo)
 - Reações recentes (< 1 ano)

Alergia a Betalactâmicos

Uso de cefalosporinas em alergia à penicilina

- Reação não anafilática à penicilina: cefalosporinas podem ser usadas sem testes prévios
- Histórico de anafilaxia: preferir cefalosporinas com cadeias laterais R1 diferentes (ex.: cefazolina)

Alergia a Betalactâmicos

Manejo

- Evitação e alternativas: suspender o fármaco culpado e betalactâmicos com reatividade cruzada
- "Treating Through": se o fármaco for essencial e a reação for exantema leve, com anti-H1 e corticoide tópico concomitante
- Interrupção imediata: diante de sinais de gravidade (lesões em alvo, bolhas, dor cutânea, mucosas ou órgãos internos)

Alergia a Betalactâmicos

Dessensibilização

- Indicação: reações Tipo I (IgE-mediadas), quando o fármaco é essencial e sem substituto
- Mecanismo: doses progressivamente crescentes até atingir a dose terapêutica
- Protocolos:
 - Via oral: múltiplos passos com intervalos curtos
 - Via IV: esquema em etapas com diluições sucessivas
- Caráter temporário: tolerância mantida apenas durante uso contínuo (perda após >48 h sem o fármaco)
- Segurança: realizar exclusivamente em ambiente monitorado, com suporte de emergência

Alergia a AINES

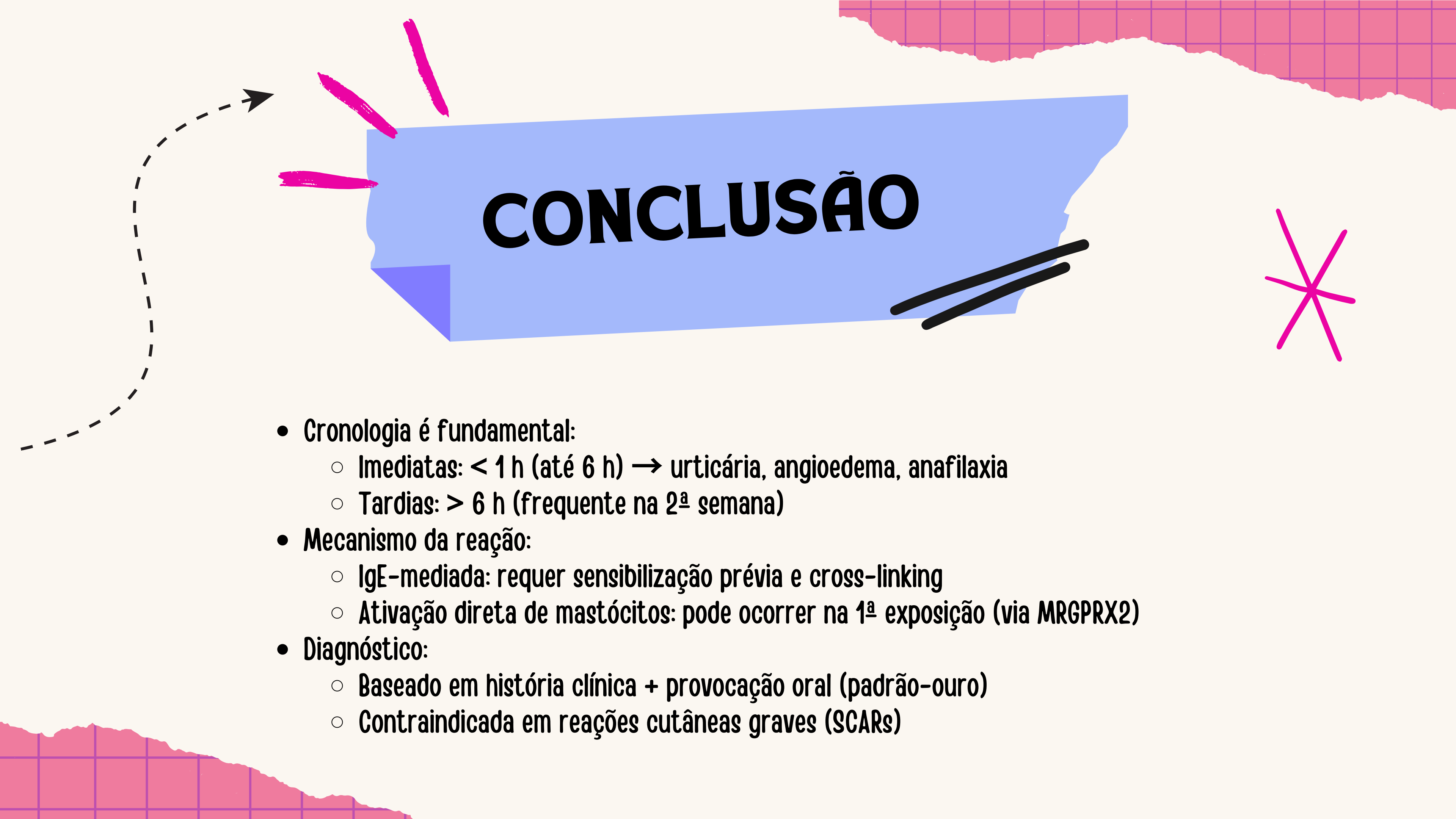
- Espectro clínico: reações cutâneas, respiratórias até anafilaxia
- Classificação: 4 fenótipos → reatividade cruzada vs reação a AINE único
- Fenótipos com Reatividade Cruzada (Inibidores da COX-1)
 - Mecanismo:
 - Não IgE mediado
 - inibição da COX-1 → ↑ leucotrienos
 - Reação a vários AINES estruturalmente diferentes
 - Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina: asma + rinossinusite com pólipos + broncoespasmo/congestão (15–180 min)
 - Doença Cutânea Exacerbada por AINES : piora de urticária crônica e angioedema
 - Urticária/Angioedema Induzidos por AINES : urticária/angioedema sem doença de base

Alergia a AINES

- Reatores a AINE Único (Seletivos)
 - Reação a um fármaco específico; tolera outros AINES
 - Imediatas: urticária, angioedema ou anafilaxia (provável mediada IgE)
 - Tardias: reações raras (meningite asséptica, pneumonite, nefrite, SCARs) – mediadas por células T

Diagnóstico e manejo

- Padrão-ouro: história clínica + provocação oral (testes cutâneos pouco validados)
- Alternativas seguras: COX-2 seletivos e paracetamol em doses baixas
- Dessensibilização: indicada sobretudo na EREA quando aspirina é necessária
- Tratar através: possível em erupções benignas com anti-histamínicos/corticoides



CONCLUSÃO

- **Cronologia é fundamental:**
 - Imediatas: < 1 h (até 6 h) → urticária, angioedema, anafilaxia
 - Tardias: > 6 h (frequente na 2ª semana)
- **Mecanismo da reação:**
 - IgE-mediada: requer sensibilização prévia e cross-linking
 - Ativação direta de mastócitos: pode ocorrer na 1ª exposição (via MRGPRX2)
- **Diagnóstico:**
 - Baseado em história clínica + provocação oral (padrão-ouro)
 - Contraindicada em reações cutâneas graves (SCARs)

REFERÊNCIAS

1. Atualização de Parâmetros de Prática (2022) KHAN, David A. et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. Journal of Allergy and Clinical Immunology, [S. l.], v. 150, n. 6, p. 1333–1393, dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.028>.
2. Guia Prático de Hipersensibilidade a Drogas Específicas (2020) BROYLES, Ana Dioun et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, [S. l.], v. 8, n. 9, p. S16–S116, out. 2020. Suplemento. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>.

OBRIGADA

