



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**ÂNGELA SOFIA RAMOS CARDOSO DA COSTA SANTOS**

***Alergias Medicamentosas na Infância***

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ANA MARIA PEGO TODO-BOM FERREIRA DA COSTA  
ANABELA MOTA PINTO

FEVEREIRO/2017

## ÍNDICE

RESUMO/ABSTRACT .....	3
PALAVRAS-CHAVE/KEYWORDS .....	5
INTRODUÇÃO .....	6
MATERIAIS E MÉTODOS .....	8
FISIOPATOLOGIA .....	9
EPIDEMIOLOGIA .....	12
SEMIOLOGIA .....	14
DIAGNÓSTICO.....	20
REATIVIDADE CRUZADA .....	27
EVICÇÃO E FÁRMACOS ALTERNATIVOS .....	29
TERAPÊUTICA.....	30
TABELAS E FIGURAS .....	37
DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÃO .....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47

## RESUMO

As doenças relacionadas com a administração de fármacos são consideradas complicações frequentes ao tratamento de uma doença, observando-se uma prevalência crescente e impacto significativo na população pediátrica. Com base neste facto, efetuou-se uma revisão dos conceitos relacionados com estas patologias, no âmbito da sua etiologia e mecanismos fisiopatológicos, epidemiologia, semiologia, abordagem diagnóstica, prevenção e terapêutica. Foi realizada uma pesquisa na base de dados do PubMed, com vista à obtenção de trabalhos científicos recentes, datados desde o ano de 2010. Os termos de pesquisa utilizados foram-se tornando mais específicos ao longo da progressão da mesma. As publicações pesquisadas foram selecionadas consoante a relevância e atualidade do conteúdo para os temas a descrever ao longo do trabalho. Estão descritas alergias associadas a um elevado número de fármacos, embora a grande maioria dos eventos clínicos ocorram após a administração de Antibióticos Beta-Lactâmicos, designadamente a Penicilina, e o Paracetamol e Anti-Inflamatórios Não Esteróides. As manifestações clínicas são, essencialmente, cutâneas e de intensidade ligeira, com resolução espontânea após a suspensão do fármaco desencadeante, podendo, raramente, resultar em quadros potencialmente letais. O tipo de teste de diagnóstico usado é escolhido de acordo com o mecanismo imunológico subjacente e o tipo de reação alérgica, bem como, o fármaco suspeito, sendo os Testes de Provocação o Oral o *Gold Standard*, após exclusão de contraindicações. O tratamento incide no controlo sintomático e na modificação da resposta imunitária exagerada ao alergénio, através da dessensibilização. Além da evicção baseada na informação clínica, uma das mais promissoras investigações é a avaliação da eventual contribuição da suscetibilidade genética nos casos de alergia de origem farmacológica, de modo a evitar a introdução terapêutica primária de um agente potencialmente lesivo. A frequência e a gravidade deste tipo de hipersensibilidade num grupo populacional tão vulnerável como as crianças, deverá continuar

a ser um grande impulsor para a investigação em todos os níveis de abrangência das reações alérgicas medicamentosas.

## **ABSTRACT**

Diseases related to drug administration are considered common complications of a certain treatment, with a rising prevalence and significant role on the paediatric population. Based on this fact, there has been made a review on the concepts related, particularly its ethology and pathological mechanisms, epidemiology, semiology, diagnosis approach, prevention and therapeutics. Search was centred on PubMed database in order to obtain recent scientific papers, published after 2010. The research terms used became more specific during this work development. Retrieved publications were selected according to relevance and innovation of it's containing on the themes described along this review. There have been described allergies to a great number of drugs, however, the majority of clinical events occurred after the ingestion of Beta-Lactam Antibiotics, namely Penicillin, Paracetamol and Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs. Clinical manifestations are, essentially, cutaneous and have a low intensity with spontaneous resolution after suspensions of the suspicious drug. Rarely, it can lead to potentially lethal syndromes. Decision on the type of diagnosis test is based on the immunological mechanism, type of allergic reaction, and also the suspicious drug. Drug Provocation tests are the Gold Standard, after exclusion of eventual contra-indications. Treatment addresses symptomatic control and alterations on the exacerbated immune response to the allergen, through drug desensitization. Apart from pharmacological eviction grounded by clinical information, one of the most promising investigations is the evaluation of the genetic susceptibility contribution to drug allergies, which can avoid the

primary introduction of a potentially harmful agent. Frequency and gravity of this kind of hypersensitivity in a group as vulnerable as children, should keep on promoting studies about all the subjects associated with the drug allergy approach.

#### **PALAVRAS-CHAVE/KEYWORDS**

Hipersensibilidade Medicamentosa; Criança; Alergia; Síndrome de *Stevens-Johnson*; Necrólise Epidérmica Tóxica; Testes de Provocação; Tolerância Imunitária.

*Drug hypersensitivity; Child; Allergy; Stevens-Johnson syndrome; Toxic Epidermal Necrolysis; Provocation tests; Immune Tolerance.*

## INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas constituem um problema cada vez mais prevalente a nível mundial, manifestando-se frequentemente nos primeiros anos de vida. Apesar da grande heterogeneidade associada ao seu conceito e à semiologia em si, a patologia alérgica pode ser definida como uma reação de hipersensibilidade motivada por um mecanismo imunológico. Este mecanismo condiciona o tipo de reação que se estabelece entre o sistema imune do indivíduo e o alérgeno e, desta forma, condicionará também as características das manifestações clínicas que se estabelecem.

No que concerne as hipersensibilidades a fármacos, estas enquadram-se no grupo das reações adversas medicamentosas imprevisíveis (Tipo B), podendo ainda ser classificadas como imediatas ou tardias consoante o tempo decorrido após o contacto com o fármaco desencadeante. São consideradas como complicações comuns e importantes ao tratamento de uma determinada doença, sendo expectável uma taxa mínima de cerca de 5% destes eventos durante qualquer terapêutica farmacológica (1). Este valor refere-se à probabilidade de ocorrência de reações adversas medicamentosas após a utilização de qualquer fármaco, tendo em conta variáveis como o fármaco usado, a doença em tratamento e as circunstâncias específicas do doente. O efeito antagónico do medicamento no organismo humano reflete-se num grande espectro clínico, observando-se respostas tanto localizadas a diferentes órgãos, como sistémicas. Estas podem ainda conduzir a situações de desfechos fatais, como são os casos do choque anafilático, a Síndrome de *Stevens-Johnson* ou a Necrólise Epidérmica Tóxica.

Apesar de todo o impacto económico, social e pessoal associado às reações alérgicas de origem farmacológica, o uso de medicação em pediatria é indispensável, o que se traduz numa grande prevalência das mesmas entre os 0 e os 4 anos. É de referir que o grupo terapêutico com maior número de prescrições médicas nas crianças são os antibióticos, sendo

que o número de prescrições destes fármacos aumenta em relação a outros, na faixa etária acima referida. Como seria expectável, são também os antibióticos que se exteriorizam num maior número de reações alérgicas na infância.

Na população pediátrica, qualquer reação adversa medicamentosa representa um complexo desafio diagnóstico. Em primeiro lugar, devido à grande heterogeneidade clínica que pode simular, na maioria dos casos, doenças cutâneas comuns nesta idade, nomeadamente exantemas de etiologia viral. Por outro lado, as crianças são mais suscetíveis a erros de posologia farmacológica, os quais podem resultar neste tipo de reações.

Com toda a morbidade e mortalidade associada à patologia alérgica, há que distinguir os processos que têm como base verdadeiras alergias e os que não o são. Para isso, é necessário conhecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e desenvolver testes de diagnóstico, bem como, abordagens clínicas e laboratoriais adequadas a cada alérgénio. Um diagnóstico rápido e preciso é essencial não só para evitar desfechos fatais, mas também para eliminar falsos positivos e, desta forma, impedir que uma determinada terapêutica medicamentosa seja excluída de casos em que seria efetivamente necessária e apropriada. Como exemplo, refere-se a alergia à penicilina num grande número de crianças que não o são de facto. Nestas situações, a utilização de fármacos alternativos poderá resultar num tratamento não otimizado e ainda na promoção da resistência aos antibióticos. Quando não estão disponíveis fármacos alternativos, deverá ser ponderado o recurso à dessensibilização, após revisão de eventuais contraindicações.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados do PubMed, com vista à obtenção de trabalhos científicos recentes, datados do ano 2010 até ao ano atual. A estratégia de pesquisa incluiu os termos “Hipersensibilidade Medicamentosa”, “Criança”, “Alergia” “Síndrome de *Stevens-Johnson*” e “Necrólise Epidérmica Tóxica”. Novas publicações de carácter relevante para este trabalho foram obtidas através da inclusão de novos termos de pesquisa, nomeadamente “Testes de Provocação” e “Tolerância Imunitária”. Não foram estabelecidas restrições de linguagem e, quando os artigos não se encontravam acessíveis, optou-se pelo contacto direto com os autores. As publicações pesquisadas foram selecionadas para inclusão na revisão sistemática, de acordo com o conteúdo relevante e mais recente para os temas a descrever ao longo do trabalho, incluindo outras revisões sistemáticas, artigos científicos, e casos clínicos.



## **FISIOPATOLOGIA**

As reações adversas medicamentosas são definidas pela OMS como qualquer efeito prejudicial, não propositado e indesejável por parte de um fármaco, em doses utilizadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento. Estas reações podem ser divididas em dois grupos, Previsíveis (Tipo A) e Imprevisíveis (Tipo B) (Figura 1).

As reações Previsíveis ocorrem mais frequentemente, representando 80% dos casos totais. O seu mecanismo fisiopatológico relaciona-se com as ações farmacológicas conhecidas do medicamento em questão num indivíduo previamente saudável, sendo geralmente, dose-dependente. Podem distinguir-se quatro categorias, nomeadamente, a Sobredosagem, os efeitos colaterais, os efeitos secundários e as interações farmacológicas (2).

Por outro lado, as reações Imprevisíveis não se relacionam com o mecanismo de ação do medicamento, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis, de forma independente da dose. Podem também dividir-se em quatro categorias:

1. Intolerância farmacológica: Trata-se de um efeito indesejável que ocorre associado a doses baixas e, por vezes, subterapêuticas do fármaco, sem que estejam presentes alterações do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade do mesmo.

2. Idiosincrasia farmacológica: Descrito como um efeito anormal ou inexplicável causado, geralmente, por perturbações do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade do medicamento.

3. Reações pseudoalérgicas ou anafilatóides: Têm origem na libertação direta de mediadores, a partir de mastócitos e basófilos, sem a presença de anticorpos IgE.

4. Reações alérgicas farmacológicas: Representam 6 a 10% de todas as reações adversas medicamentosas, estimando-se uma taxa superior na população pediátrica de 8,7%

em contexto hospitalar (3)(4). Resultam da ligação covalente dos antígenos farmacológicos a proteínas, com a indução subsequente de uma resposta imunitária. Estas reações variam quanto à sua natureza e severidade, sendo distinguidas em 4 tipos, segundo a Classificação de *Coombs e Gell*.

### **Classificação de *Coombs e Gell***

TIPO I: Reações imediatas mediadas por anticorpos IgE, que induzem a desgranulação de mastócitos e basófilos e a libertação de mediadores anafiláticos.

TIPO II: Resulta de mecanismos citotóxicos mediados por IgG ou IgM contra um determinado componente antigénico da membrana celular. Certos antibióticos, nomeadamente a Penicilina, as Cefalosporinas e a Estreptomicina podem associar-se a proteínas da membrana celular dos eritrócitos, formando um complexo que induz a formação de anticorpos. Estes ligam-se ao antígeno farmacológico do complexo e provocam lise celular. Assim, ocorre destruição celular com anemia hemolítica, leucopenia e/ou trombocitopenia.

TIPO III: Ativação do complemento por imunocomplexos circulantes, com lesão endotelial, que se manifesta regularmente por vasculite cutânea. Para além de algumas doenças autoimunes e infecciosas relacionadas com este mecanismo fisiopatológico, também a reação a determinados fármacos pode desencadear este tipo de eventos. É o exemplo da Penicilina e das Sulfonamidas.

TIPO IV: Reações tardias, cujo mecanismo subjacente permite a divisão em quatro grupos:

IVa: Ativação de macrófagos e resposta imunitária mediada pelo IFN-Gama e TNF-alfa

IVb: Interação de certas citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) com eosinófilos que resulta no aparecimento de Exantemas maculopapulares com eosinofilia.

IVc: Ativação de Células T citotóxicas e de células *Natural killer*, conduzindo a manifestações de Dermatite de Contacto, exantema maculopapular e situações graves como a Síndrome de *Stevens-Johnson/* Necrólise Epidérmica Tóxica.

IVd: Ativação de neutrófilos pelo CxCL8 e CSF-MG, com aparecimento de exantema generalizado agudo pustuloso.

Assim, as reações de hipersensibilidade farmacológica podem ser mediadas tanto por mecanismos imunológicos como não imunológicos. Os imunológicos incluem as reações alérgicas e os seus quatro tipos. Os não imunológicos compreendem diferentes e variados fatores causais, nomeadamente, a sobredosagem, efeitos colaterais, toxicidade cumulativa e tardia, interações farmacológicas, alterações no metabolismo e exacerbações de doença subjacente.

Conforme é visível pelas classificações apresentadas, a patogénese das hipersensibilidades de origem farmacológica tem vindo a ser esclarecida ao longo da última década, no entanto, mantém-se alguma controvérsia no que diz respeito a alguns mecanismos, principalmente nas hipersensibilidades tardias mediadas por células T.

Estão também reportados casos de Alergias Medicamentosas Múltiplas, que se traduzem numa propensão aumentada para a hipersensibilidade a fármacos diferentes e quimicamente sem relação, tendo sido estimada uma incidência de 11 a 40% na população pediátrica (3).

Ao longo desta revisão, serão focados os vários aspetos relacionados com as reações alérgicas medicamentosas (quarta categoria das reações adversas imprevisíveis) num grupo populacional específico, as crianças. Serão particularmente abordadas as reações mediadas por mecanismos imunológicos.

## **EPIDEMIOLOGIA**

De um modo geral, as reações adversas medicamentosas são frequentemente reportadas na população pediátrica, tanto a nível hospitalar, com uma prevalência de 10,2%, como a nível extra-hospitalar, com uma prevalência menos elevada de 1,5% (4). Globalmente, os casos de reações adversas atingem uma incidência de 15.1 por 1000 crianças (2). Foi também registada uma maior incidência na faixa etária dos 0 aos 4 anos de idade, com o valor de 43% (5).

No que concerne o grupo das reações alérgicas a fármacos, é particularmente difícil estimar uma taxa de incidência já que, muitas das vezes, não se trata de uma situação de hipersensibilidade mas sim de um outro tipo de reação adversa. Desta forma, apesar de serem reportados à admissão cerca de 10,2% de casos com suspeita alérgica, apenas 6% destes se confirmam em testes de diagnóstico laboratoriais. Assim, apesar de uma clínica e anamnese compatíveis com a presença de reação alérgica, cerca de 4% dos casos não são, de facto, alergias ao fármaco usado, mas sim outro tipo de reações adversas.

Especificando para a Penicilina, estão registados, aproximadamente, 6% de casos de crianças com suspeita de alergia. Porém, deste grupo, apenas 4 a 9% demonstram um resultado positivo nos testes cutâneos com reagentes do fármaco (6). Os restantes revelaram uma atenuação da alergia ou uma ausência prévia da suspeita inicial, sendo o resultado justificado pela ocorrência de efeitos colaterais à medicação não imunológicos ou apenas um

efeito adverso coincidente mas não relacionado com a administração da Penicilina. Deste modo, grande parte das crianças consideradas como alérgicas à Penicilina não o são verdadeiramente, o que favorece a necessidade de testar laboratorialmente, e de forma rigorosa, as suspeitas clínicas. Estes falsos positivos promovem a evicção inapropriada de toda uma classe completa de antibióticos, incluindo fármacos com possível reatividade cruzada associada. Em adição, a recorrência a grupos alternativos de antibioterapia conduz a uma diminuição da eficácia terapêutica e, ainda poderá promover a criação de mecanismos de resistência aos antibióticos.

Tendo estes factos em conta, no grupo pediátrico, descreve-se uma prevalência de 8,7% de casos de reações alérgicas medicamentosas em contexto hospitalar e de 1 a 8% em contexto extra-hospitalar (7).

De um modo geral, as crianças apresentam um risco de desenvolvimento de reações adversas medicamentosas igual ou superior à população adulta. Os vários fatores de risco interagem de forma sinérgica e incluem os extremos de idade e a consequente reduzida capacidade de excreção de órgãos como o fígado e os rins, a polimedicação, a administração de doses elevadas de um determinado fármaco, a ocorrência de reações adversas prévias a outras substâncias e alguns polimorfismos genéticos. Desta forma, pode-se associar um maior risco de hipersensibilidades medicamentosas a subpopulações pediátricas específicas, como é o caso dos recém-nascidos prematuros que constituem um extremo de idade. Pode também definir-se um outro subgrupo no qual as prescrições medicamentosas são superiores a 2 por ano e, portanto, ocorre uma polimedicação, eventualmente associada a maiores dosagens em relação às normalmente usadas. É o exemplo das crianças afetadas por doenças crónicas, como o cancro, onde o risco de eventos adversos farmacológicos é substancialmente superior em comparação com a população geral (1).

Quanto ao tipo de fármacos desencadeantes, há uma correlação com a maior utilização dos mesmos nesta população. Assim, num estudo recente foram registados 54,5% casos provocados pela administração de antibióticos Beta-lactâmicos (Penicilina, Amoxicilina, Amoxicilina-Ácido clavulâmico, Cefalosporina, Ampicilina-Sulbactam), 26,3% devido aos Anti-inflamatórios Não Esteróides (Ibuprofeno, Naproxeno, Ácido acetilsalicílico, Metimazol), 11,1% por antibióticos não beta-lactâmicos (Macrólidos, Trimetoprim) e 8,1% casos associados a outros fármacos (Anestésicos locais, vitamina B12, Metilprednisolona, Ocreótido, Lactulose, Fentanil e Pseudoefedrina) (8) (Tabela 1). Apesar de se tratar de um fármaco relativamente seguro e, portanto, usado, em larga escala por todo o mundo, o Paracetamol pode também estar associado a diversas reações alérgicas, embora na maioria dos estudos, a sua incidência se encontre associada aos AINEs (8). Contudo, existe registo de casos de alergia grave e potencialmente fatal após a administração deste medicamento (9).

Vários estudos reportam a Penicilina e os seus derivados como a principal causa de alergia medicamentosa em crianças. Esta atribuição deve-se tanto à frequência da prescrição do fármaco, como à sua composição que propicia estes eventos. Por outro lado, tem-se verificado uma diminuição da incidência deste tipo de alergias, devido à diminuição do uso do antibiótico através da via parenteral (6).

## **SEMILOGIA**

As manifestações clínicas subjacentes a uma alergia medicamentosa são extremamente variáveis, tanto a nível dos órgãos e sistemas afetados como pelo seu grau de intensidade. Podemos, assim, observar alterações localizadas e sistémicas.

De acordo com vários estudos recentes, na grande parte dos casos, isto é, em 97% destas alergias, podem encontrar-se manifestações cutâneas (2)(8). A maioria das alergias

com envolvimento cutâneo é ligeira e resolve com a suspensão do fármaco em causa. As principais manifestações cutâneas são o exantema macular ou maculopapular (43,9%), a urticária (29,3%) e o angioedema (23,7%). Porém, neste âmbito, estão descritos cerca de 25 padrões cutâneos distintos (10).

Os exantemas maculopapulares são as erupções cutâneas mais frequentes associadas à hipersensibilidade medicamentosa. Geralmente surgem após 7 a 14 dias da administração do fármaco, se o doente não teve contacto prévio com o mesmo. Caso esta sensibilização já tenha ocorrido, os primeiros sinais cutâneos podem surgir entre 6 a 12 horas após a toma. Os agentes causais incluem a Penicilina, as Sulfonamidas, as Cefalosporinas e os Antiepiléticos, sendo que a presença de infeções virais é um coadjuvante significativo para o desenvolvimento destas reações. Desta forma, o diagnóstico diferencial será constituído pelas infeções virais mais comuns durante a infância, nomeadamente pelo vírus Epstein-Barr em 33% dos casos e por Adenovírus. Existem ainda outras patologias com clínica semelhante que deverão ser abordadas ao longo do raciocínio diagnóstico, particularmente, infeções bacterianas pelo *Streptococcus pyogenes*, Artrite Juvenil Sistémica, Síndrome de Kawasaki e o Eritema Multiforme. O exantema maculopapular tem características morbiliformes e inicia-se, geralmente, no tronco, dispersando-se mais tarde para a face e extremidades, sem envolvimento das palmas das mãos e plantas dos pés. Pode acompanhar-se de febrícula e prurido. Todo este quadro evolui para a resolução em cerca de duas semanas, resultando em descamação cutânea.

A Urticária tem como principal etiologia a infeção, o que torna mais complexo o diagnóstico diferencial com a reação de hipersensibilidade a um determinado fármaco previamente administrado. Esta última ocorre nas primeiras duas semanas após o início da utilização do fármaco, sendo os principais agentes causais os Antibióticos beta-lactâmicos, as Sulfonamidas e os Anti Inflamatórios Não Esteróides. As manifestações de Urticária incluem

pápulas eritematosas e pruriginosas ou vesículas, que coalescem em placas de diferentes dimensões, durante 24 a 48 horas (10), voltando a surgir de forma intermitente e assimétrica. Normalmente, a resolução é auto-limitada e sem sequelas residuais e as crianças apresentam um bom estado geral. É de referir também que, neste grupo populacional, o prurido não é um sinal constante. Por outro lado, o angioedema é relativamente frequente, manifestando-se, associado à urticária ou isolado, pelo edema palpebral, mãos, pés e dos órgãos genitais. Trata-se, portanto, de uma condição ligeira e sem risco de mortalidade associado.

No que diz respeito à Penicilina, podem encontrar-se relatos de manifestações menos frequentes como é o caso da onicomadésia, descrita como a substituição completa do tecido ungueal (11). Apesar dessa relação com o fármaco, a onicomadésia pode estar presente após vários outros distúrbios, nomeadamente infecções e a doença de Kawasaki.

Os sintomas cardiovasculares (6,6%), respiratórios (5,1%) e gastrointestinais (4%) são também detetáveis nestas situações.

As alergias podem conduzir a desfechos fatais, sendo esta uma das maiores preocupações associadas. A anafilaxia é um exemplo significativo destas situações e ocorre com uma frequência, associada à administração de medicamentos, muito variável entre estudos, apontando-se para uma incidência de 9% em idades inferiores a 18 anos (2). Pode iniciar-se durante o curso da urticária, acrescendo semiologia sistémica como astenia, dispneia, hipotensão, dor abdominal, diarreia, vómitos e choque hipovolémico. Como tal, requer uma abordagem diagnóstica e terapêutica muito precoce.

Outras situações potencialmente fatais incluem reações mucocutâneas descamativas severas com sintomas sistémicos graves concomitantes, sendo consideradas emergências médicas. São elas a Síndrome de *Stevens-Johnson* e a Necrólise Epidérmica Tóxica, podendo



ainda existir uma síndrome de sobreposição das duas entidades. Apesar de fazerem parte de um único espectro clínico, estas reações são distintas em termos de extensão corporal afetada e morbidade e mortalidade associadas. A alta taxa de mortalidade resulta do desenvolvimento de complicações como infecções generalizadas e falência multiorgânica.

Estima-se uma incidência de 1,2 a 6 casos anuais por milhão para a Síndrome de *Stevens-Johnson*, de 0,4 a 1,9 casos anuais por milhão para a Necrólise Epidérmica Tóxica e de 1 a 2 casos anuais por milhão para a síndrome de sobreposição (2)(12). Podem ocorrer em qualquer grupo etário da faixa pediátrica.

Tendo em conta a baixa incidência (cerca de 2 a 7 casos anuais por milhão) das 3 formas descritas, torna-se difícil uma abordagem precisa da sua patogénese e, conseqüentemente, do diagnóstico e terapêutica. Mesmo assim, foi possível diminuir a mortalidade particularmente alta da NET, de 25 a 70%, através dos avanços na rapidez de admissão hospitalar e no tratamento de manutenção na população geral. Vários estudos demonstraram também uma menor taxa de mortalidade na população pediátrica em relação à população em geral (12).

Existem várias referências à associação da SJS/NET com a utilização de diferentes tipos de medicação sobreponíveis com os grupos farmacológicos responsáveis pela maioria das reações adversas medicamentosas. Assim, os fármacos considerados de alto risco para estas síndromes, em crianças, incluem antibióticos como as Sulfonamidas, Penicilina, Cefalosporinas e Macrólidos, antiepiléticos como o Fenobarbital, Valproato, Lamotrigina e Carbamazepina, e ainda as Benzodiazepinas e AINEs como os Salicilatos e o Paracetamol (2)(12)(13)(9).

É de referir que cerca de 4,5% dos casos de SJS estão associados a agentes infecciosos e foi reportada uma incidência três vezes superior em doentes portadores do VIH (12). No

entanto, não está esclarecido o mecanismo causal destes fatores, podendo existir uma relação direta ou funcionarem apenas como cofatores.

O intervalo de tempo entre a administração do fármaco e o início dos sintomas é de 6 dias a 2 semanas. Primeiramente, as manifestações são muito inespecíficas e passam por febre, astenia, cefaleias, irritação ocular e disfagia. Cerca de 1 a 10 dias depois, os doentes desenvolvem lesões eritematosas e máculas anulares purpúricas no tronco e na face. Estas regiões mucocutâneas afetadas tornam-se fragilizadas, ocorrendo erosões hemorrágicas e dolorosas, vesículas bolhosas e áreas de pele desnudada, como resultado da descamação epidérmica. A avaliação da descamação permite a distinção diagnóstica da patologia. Se a extensão da superfície corporal afetada é inferior a 10% trata-se de um SJS, e se a mesma for superior a 30% o diagnóstico é de NET. Entre os 10% e os 30% de superfície corporal afetada pela descamação, trata-se uma sobreposição entre SJS E NET.

A mortalidade está principalmente relacionada com as complicações progressivas do quadro, nomeadamente pelo desenvolvimento de insuficiência respiratória no curso de pneumonias ou de edema pulmonar, de lesão renal aguda, miocardite, insuficiência hepática ou sépsis. As sequelas oculares são também muito frequentes e estão associadas à morbidade resultante desta doença.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e a abordagem deve envolver, de forma rápida, a recolha de informação como a idade, presença de neoplasias, a extensão corporal afetada, a frequência cardíaca e parâmetros laboratoriais como a glicémia, a ureia e o bicarbonato séricos. A presença do sinal de Nikolsky, que se traduz pelo destacamento da epiderme após uma ligeira pressão transversal nas zonas eritematosas, é um indicador não específico da NET.

A Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é considerada como uma outra reação adversa medicamentosa potencialmente fatal, com uma

taxa de mortalidade de cerca de 10%. A sua fisiopatologia é desconhecida e, apesar de existirem outros fatores etiológicos, foram registados vários casos associados a fármacos. Neste grupo, 35% dos eventos resultaram da exposição a antiepiléticos, como a Carbamazepina, a Lamotrigina, o fenobarbital, a Fenitoína e o Valproato, 18% devido ao Alopurinol, 12% devido às Sulfonamidas e Dapsona e 11% como resultado de outros antibióticos (2). A grande associação desta síndrome à utilização de antiepiléticos em crianças está também descrita como a Síndrome da Hipersensibilidade aos Antiepiléticos (14).

A clínica desta síndrome inicia-se, geralmente 22 dias após o contacto com o fármaco, com um quadro inespecífico de astenia, prurido e febre que precedem em semanas um exantema maculopapular morbiliforme e generalizado. Esta manifestação cutânea ocorre em cerca de 95% dos doentes, com início na face e tronco superior e, posteriormente nos membros inferiores, adquirindo um tom violáceo. Em cerca de 25% dos eventos observa-se um adema facial intenso (2).

Estão também descritas várias manifestações sistémicas, entre elas, a presença de adenopatias, de eosinofilia e, por vezes, de linfocitose atípica. Podem ainda ocorrer múltiplas insuficiências orgânicas, sendo o fígado o mais afetado. Adicionalmente, pode desenvolver-se lesão renal aguda, insuficiência pulmonar, insuficiência cardíaca secundária a miocardite, meningite e encefalite. A gastroenterite e disfunção tiroideia e pancreática são também alterações associadas.

Tal como nas outras síndromes já descritas, requer uma abordagem diagnóstica e terapêutica célere.

Para além da divisão em sistemas, também é possível agrupar a semiologia alérgica de acordo com a relação temporal que se estabelece com o momento da administração do fármaco. Esta análise permite, de certa forma, distinguir o tipo de reação adversa que se estabelece no âmbito da classificação de *Coombs e Gell*.

Os sinais e sintomas que ocorrem até uma hora após a administração do fármaco são incluídos nas reações imediatas que são maioritariamente mediadas por IgE, isto é, do Tipo I. Pelo contrário, após este prazo passam a designar-se reações não imediatas, do tipo II, III ou IV e mediadas por células. É menos frequente a ocorrência de reações do tipo II ou III.

As reações imediatas incluem a Urticária e o Angioedema, bem como síndromes de envolvimento sistémico e respiratório, nomeadamente, a Anafilaxia mediada pelas IgE e outras reações anafilatóides não mediadas por estas imunoglobulinas (Tabela 2).

Nas reações não imediatas mais ligeiras observam-se exantemas maculopapulares incluídos em síndromes como o Eritema Multiforme e o Eritema Fixo Medicamentoso. Por outro lado, estas reações tardias podem ter um prognóstico mais reservado, afetando mucosas e membranas, articulações ou até gânglios linfáticos e podendo levar ao aparecimento de citopenia, hepatite, nefrite e vasculite. As síndromes associadas são muito variadas e passam pelo Síndrome DRESS, pela Pustulose Exantemática Generalizada Aguda, pela Síndrome Soro-like, por Dermatoses induzidas por fármacos e pela Síndrome *Stevens-Johnson* e Necrólise Epidérmica Tóxica (Tabela 2).

## **DIAGNÓSTICO**

Tal como nos outros grupos de patologias, a primeira abordagem às alergias medicamentosas assenta no raciocínio clínico com base na anamnese. A informação requerida inclui a idade, a doença em tratamento, a cronologia da exposição e do início e progressão dos

sintomas, o tipo e dose do fármaco em questão, as manifestações clínicas, a possibilidade de exposição a outros alérgenos de forma concomitante, a ocorrência de episódios prévios semelhantes e a eventual tolerância prévia à substância suspeita. Também o exame físico da criança será essencial na avaliação da clínica e da sua potencial gravidade.

Esta avaliação inicial permite, por um lado estabelecer um grau de suspeita em relação a determinado agente causal e, por outro lado, excluir parte das reações adversas não relacionadas com a medicação. No entanto, é necessário um estudo alergológico laboratorial mais aprofundado, baseado num esquema de abordagem diagnóstica e terapêutica.

No processo de escolha do teste a efetuar, deverão ser também considerados os diferentes mecanismos que estão na base da reação. Nas reações imediatas poderá ser realizado um teste *in vitro* de medição da IgE sérica ou um teste *in vivo* de Provocação Cutânea ou, eventualmente, Oral. Nas reações não imediatas, se os sintomas alérgicos se manifestarem de forma ligeira, a nível cutâneo ou associados a síndromes de gravidade menor, o próximo passo inclui a realização de Testes de Provocação Cutânea, ou Provocação Oral com doses cumulativas, em contexto clínico supervisionado. A administração do fármaco deverá ser continuada por um período de tempo determinado, de acordo com a medicação em causa. Por exemplo, no caso da antibioterapia, o tratamento poderá continuar durante 3 dias para permitir a observação das eventuais reações não imediatas e, em simultâneo, evitar a criação de mecanismos de resistência aos antibióticos. Caso os sintomas sejam desencadeados pelo teste, deverão ser aplicadas medidas de evicção do fármaco. Se não se observar reação à administração, a hipótese de reação adversa medicamentosa é excluída e o doente poderá usar o fármaco como terapêutica se indicado.

Contudo, existem situações em que os Testes de Provocação Oral são clinicamente contraindicados onde deve ser ponderada a relação risco-benefício da realização de Testes de

Provocação Cutâneos. Caso este método não seja apropriado, o fármaco suspeito deverá ser evitado, bem como agentes com reação cruzada já estabelecida ou do mesmo grupo estrutural ou funcional.

Podem ser realizados testes alergológicos sanguíneos e de provocação cutânea ou oral.

### **Testes Sanguíneos**

Os Testes *In vitro*, são particularmente importantes na detecção de reações graves de hipersensibilidade imediata a um medicamento suspeito, que contraindiquem a realização de testes de provocação *in vivo*.

Incluem um Teste Radioalergoabsorvente (RAST) para medição da presença de IgE sérica específica para o fármaco em análise. Há necessidade de melhorar a sensibilidade deste método, principalmente em doentes que apresentam Testes cutâneos negativos ou história prévia de choque anafilático. No caso da Penicilina, esta técnica não é particularmente específica, mas apresenta uma sensibilidade apropriada, que pode ser potenciada pela combinação com um Teste cutâneo ou, eventualmente, com um teste de provocação (1)(15). De referir que alguns estudos, não registam evidência de que o uso de Testes Sanguíneos isolados tenha valor diagnóstico (5).

Este tipo de testes *in vitro* também pode ser útil na avaliação da presença de défice da pseudocolinesterase em doentes com duração de efeito paralisante prolongado após a utilização de agentes como a Succinilcolina.

Os testes *in vitro* abrangem também o Teste de Ativação dos Basófilos que se baseiam na detecção, por citometria de fluxo, de marcadores CD63 e/ou CD203c na superfície celular dos basófilos sanguíneos. Estes marcadores são expressos em mastócitos ativados após a sua incubação *in vitro* com o medicamento suspeito. Este método apresenta uma sensibilidade de

cerca de 50% e uma especificidade de 93,3%, sendo considerado como uma técnica bastante útil na pesquisa de reações de hipersensibilidade imediata a antibióticos Beta-Lactâmicos, nomeadamente no caso das Cefalosporinas, a Antiinflamatórios Não Esteróides e Relaxantes musculares. As limitações passam pela baixa sensibilidade e uma difícil interpretação dos resultados, e por apenas poderem ser aplicados a um certo número de fármacos (15).

Para avaliação do risco de Hipersensibilidades Retardadas é possível recorrer aos Testes de Transformação dos Linfócitos Ativados. Numa situação de estímulo, com o fármaco em questão, num doente alérgico, ocorre proliferação diferencial de linfócitos. Esta proliferação pode ser quantificada pela incorporação linfocitária de um aminoácido marcado e comparação posterior entre células do doente e células de controlo. Contudo, este método não é usado frequentemente em contexto clínico, em parte por envolver técnicas bastante complexas. Para além disto, trata-se de um teste com uma janela temporal limitada para a sua realização. De referir que, mesmo na ausência dos linfócitos ativados, o doente corre risco da ocorrência da reação alérgica se for novamente exposto ao medicamento. Com todas estas limitações ao seu uso prático, esta técnica tem sido mais vantajosa para propósitos de investigação científica no âmbito da patogénese da hipersensibilidade farmacológica.

Uma outra técnica *in vitro* passa pelo Teste da Toxicidade Linfocitária que se baseia na comparação entre células de doentes sensibilizados e células de controlo, cuja produção de metabolitos medicamentosos reativos, após incubação com o fármaco suspeito, será diferente. As células usadas são, maioritariamente linfócitos T. A medição desta reatividade celular traduz-se em testes de viabilidade celular, particularmente através da citometria de fluxo e pelo teste do Tetrazólio. A sensibilidade e especificidade deste método apresentam uma alta variabilidade entre fármacos, sendo superiores no caso das Sulfonamidas e, muito menores para as alergias a Antibióticos Beta-Lactâmicos. De um modo geral, descreve-se uma sensibilidade de 40% e uma especificidade de 90% (1).

Apesar das vantagens dos testes de função linfocitária descritos, na população pediátrica a utilização destas técnicas está bastante limitada pela necessidade de uma amostra sanguínea de grande volume. Neste contexto, encontra-se em desenvolvimento uma abordagem diagnóstica *in vitro* que permite uma recolha da amostra mais exequível em crianças, através do estudo da Toxicidade Plaquetar e, sob os mesmos princípios, deteção da sua viabilidade celular. Para além disto, trata-se de uma técnica com sensibilidade superior e especificidade equivalente ao Teste da Toxicidade Linfocitária.

### **Testes de Provocação Cutâneos**

Este tipo de testes constituem a ferramenta de diagnóstico base, embora em casos de reações alérgicas severas seja recomendado o uso dos testes *in vitro*. Em todos eles há exposição do indivíduo ao fármaco suspeito, podendo, deste modo, desencadear reações semelhantes aos sintomas que motivaram o próprio estudo alergológico. No entanto, após o teste, esta semiologia não se manifesta de forma tão intensa. Mesmo assim, está reportada uma taxa de reações generalizadas significativas de 1,3% na população composta pelo conjunto dos doentes testados, e de 8,8% no grupo de doentes que apresentam teste cutâneo positivo para o fármaco em análise.

Os Testes Intraepidérmicos (*Prick Tests*) envolvem a realização de uma picada por uma lanceta com uma gota da substância em questão e leitura da reação 15 a 20 minutos depois. O teste é considerado positivo se ocorrer a formação de uma pápula com um diâmetro igual ou superior a 3 mm, associado a eritema e a um resultado negativo no teste controlo.

Os Testes Intradérmicos requerem a injeção intradérmica de 0,02 ml da substância em análise e observação da reação na zona marcada, após 20 minutos. Num teste positivo observa-se uma lesão eritematosa com diâmetro igual ou superior a 3 mm. Foram efetuados



estudos de comparação do valor diagnóstico deste tipo de testes para a alergia a Beta-lactâmicos e a Macrólidos, nomeadamente a Claritromicina. Estes estudos revelaram uma elevada especificidade (igual ou superior a 90%), mas um Valor Preditivo Positivo de apenas 33 a 36,4% (5).

Nos Testes Epicutâneos (*Patch Tests*) aplica-se a substância sobre a pele da região dorsal superior e observa-se o resultado às 48 horas e às 96 horas após a remoção da substância em contacto com a pele. O teste é considerado positivo quando se verifica a formação de uma induração eritematosa na zona de contacto, acompanhada por reações mais intensas com a formação de pápulas e vesículas.

Por serem mais seguros em relação aos outros tipos de testes, devem ser usados como primeira linha na investigação diagnóstica de reações de hipersensibilidade retardada (do Tipo IV). Apresentam uma maior especificidade do que os Testes Intradérmicos. No entanto, como teste isolado, a sua sensibilidade é baixa e muito variável de acordo com o tipo de erupção gerada e o fármaco envolvido. Os falsos negativos podem ocorrer por penetração insuficiente da substância em análise na epiderme, por dose insuficiente, pelo facto de o agente causal se tratar de um metabolito do fármaco administrado, ou ainda pela ausência, no momento do teste, de fatores adjuvantes como infeções virais (16).

### **Testes de Provocação Oral**

Os Testes de Provocação Oral consistem na administração em condições clinicamente controladas, de doses terapêuticas dos fármacos suspeitos da alergia, tendo em conta a modificação dessas doses de acordo com o peso da criança. A sua realização requer a execução prévia de Testes Cutâneos e a determinação de anticorpos IgE específicos. Caso estes demonstrem resultados negativos, o Teste de Provocação Oral deve ser aplicado, de

forma a confirmar o diagnóstico de reações de hipersensibilidade imediata. Contudo, se, em combinação com uma informação clínica compatível, os testes alergológicos anteriores provarem positividade da relação causal com o fármaco em análise, a administração não deverá ser feita devido ao risco alérgico associado.

Em suma, um resultado positivo perante a realização de um teste deste tipo previne a recorrência de reações alérgicas, enquanto um resultado negativo previne uma evicção desnecessária de um fármaco potencialmente útil.

Por apresentar uma elevada taxa de reprodutibilidade, bem como um alto valor preditivo negativo (94,1%) é considerado o *Gold Standard* para a confirmação do diagnóstico de alergias medicamentosas (5)(15). Porém, estes testes poderão ser contraindicados se a primeira dose do fármaco administrada desencadear situações de anafilaxia imediata, dispneia ou outros sintomas respiratórios ou síndromes alérgicas não imediatos e potencialmente fatais, como a Necrólise Epidérmica Tóxica, a Síndrome de *Stevens-Johnson* e o Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Para além das reações adversas severas e potencialmente fatais, como a Síndrome de *Stevens-Johnson*, a Necrólise Epidérmica Tóxica e o DRESS, existem ainda outras contraindicações à realização deste tipo de testes de diagnóstico. É o caso de manifestações hematológicas intensas, lesão grave de órgão-alvo e doenças autoimunes concomitantes.

Apesar das alterações cutâneas constituírem a maioria das manifestações de reações adversas medicamentosas, o envolvimento sistémico é comum. Desta forma, é necessária uma investigação mais completa para excluir o envolvimento de órgãos internos. Esta investigação compreende a realização de um hemograma sanguíneo, de análises bioquímicas de avaliação da função renal e hepática e de uma análise urinária. Os exames radiológicos de imagem não são geralmente necessários, exceto nas situações de suspeita de síndrome de dificuldade

respiratória severa. É o exemplo do quadro clínico DRESS, em que perante a probabilidade de derrame pleural ou pneumonite intersticial, deverá ser efetuada uma radiografia torácica ou uma tomografia computadorizada.

### **REATIVIDADE CRUZADA**

A reatividade cruzada entre diferentes fármacos define-se como uma reação similar após a exposição do indivíduo aos diferentes antígenos medicamentosos, devido à sua semelhança estrutural e conseqüente reconhecimento equivalente pelas células do doente alérgico.

O grau e os mecanismos de reatividade cruzada entre as Penicilinas e as Cefalosporinas têm vindo a ser amplamente estudados em diversos estudos com base na população pediátrica. Contudo, o risco de reação adversa à administração de uma cefalosporina em doentes com história prévia de alergia à Penicilina permanece por esclarecer.

Ambos os fármacos estudados pertencem ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos com um anel beta-lactâmico ligado a uma cadeia R1, por uma ligação amida que os distingue dos outros beta-lactâmicos, e um anel sulfúrico. Diferem em termos de estrutura pela composição do anel de enxofre que é uma 5' Tiazolidina na Penicilina e uma 6' Dihidrotiazina na Cefalosporina. As cefalosporinas contêm ainda um grupo R2 adicional na posição 3' do anel sulfúrico. As semelhanças encontradas são as responsáveis pela ocorrência de reatividade cruzada já que é encontrado um maior número de eventos adversos, em crianças com história pessoal alérgica à Penicilina, no caso das cefalosporinas com uma cadeia R1 equivalente. A reação decorrente é mediada por IgE, ou seja, do Tipo I, em que os

anticorpos dirigidos aos antígenos da Penicilina se ligam, de forma semelhante aos antígenos das Cefalosporinas.

Estudos diversos demonstraram uma prevalência de reatividade cruzada entre Penicilinas e Cefalosporinas que varia entre 0,3% e 23,9%, sendo superior no caso das Cefalosporinas com cadeia lateral semelhante (R1), nomeadamente as de primeira e segunda geração. Como seria de esperar, estes grupos de fármacos devem ser evitados em crianças com episódios prévios de alergia à Penicilina, mediada por IgE. No entanto, existem alguns dados controversos a esta afirmação, como é o caso do Cefuroxime. Trata-se de uma Cefalosporina de segunda geração como uma cadeia lateral distinta da dos fármacos anteriores que, por esse motivo, é bem tolerada pela população pediátrica em risco (4).

Também a reatividade cruzada entre diferentes classes de Cefalosporinas foi testada, observando-se uma taxa superior novamente para as de primeira e segunda geração, variando entre 0% a 68,8% (15).

Com o intuito de excluir qualquer reação adversa em crianças com necessidade de antibioterapia e com risco acrescido (por reação prévia à Penicilina), realizou-se, do mesmo modo, o estudo de reatividade cruzada após a administração de outros antibióticos beta-lactâmicos. Assim, chegou-se à conclusão de que o Meropenem apresenta uma reatividade de 0,9% e o Imipenem de 0,8% (4)(15). Estes fármacos têm, portanto, um baixo risco de reação adversa alérgica, neste contexto clínico.

## EVICÇÃO E FÁRMACOS ALTERNATIVOS

A principal medida de resolução destas patologias a longo prazo, passa pela ausência de contacto com os alérgenos conhecidos, ou seja, através da evicção dos fármacos comprovadamente responsáveis pela alergia. Esta restrição terapêutica pode, em grande parte dos casos, levar a um tratamento inapropriado das doenças associadas ao medicamento contraindicado.

Por este motivo, deve ser ponderada uma terapêutica alternativa para cada criança alérgica. Para que esta alternativa possa ser administrada, deverá cumprir os critérios de eficácia clínica e, por outro lado, não deverá provocar reatividade cruzada com qualquer uma das substâncias para as quais o doente reage adversamente. Como exemplos, para substituição dos antibióticos beta-lactâmicos poder-se-á recorrer à associação Trimetoprim-Sulfametoxazol, à Claritromicina ou Azitromicina.

Quando as reações adversas ocorrem num quadro de quimioterapia para neoplasias malignas, a evicção constitui um problema ainda mais significativo, já que estes fármacos são indispensáveis à sobrevivência da criança, não podendo ser retirados do esquema recomendado. Nestas situações, a solução passa pela manutenção da medicação, com recurso a dessensibilização, e tratamento sintomático da reação, geralmente cutânea. Como exemplo, nas reações acneiformes atribuídas aos inibidores do EGFR recorre-se ao tratamento com corticosteróides orais e com retinóides tópicos ou orais, ou ainda à administração profilática oral de doxiciclina ou minociclina antes e durante a quimioterapia (2). No entanto, se se tratar de um evento potencialmente fatal, a relação risco-benefício sugere a evicção do fármaco suspeito.

Assim, nem sempre estas alternativas estão disponíveis para o doente em questão, como por exemplo, quando o médico se encontra perante uma situação de infeção por

bactérias multirresistentes ou uma alergia a múltiplos antibióticos. Num contexto em que o fármaco seja indispensável ao bem-estar do doente, poder-se-á recorrer à readministração do fármaco previamente contraindicado, recorrendo à dessensibilização (abordada no capítulo seguinte).

## **TERAPÊUTICA**

A descontinuação do fármaco desencadeante, como já referido, é o principal objetivo terapêutico. Porém, nem sempre é possível fazê-lo ou, quando a evicção é viável, poderá ser necessário, da mesma forma, algum ato terapêutico a curto ou a longo prazo.

O tratamento instituído exige uma ponderação individualizada, de acordo com o tipo de reação e a sua gravidade. Pode ser dividido no tratamento da fase aguda ou das crises alérgicas e no tratamento de fundo, através da imunoterapia.

### **1. Terapêutica Aguda**

Dada a labilidade clínica destas reações, o controlo sintomático é essencial nestes doentes e difere consoante a intensidade manifestada. As reações semelhantes à urticária, bem como, exantemas maculopapulares morbiliformes ligeiros requerem apenas o uso de Anti-histamínicos para a atenuação do prurido, na maioria dos casos. Se se tratar de uma manifestação cutânea bastante mais sintomática, a administração de corticosteróides tópicos poderá ser útil na redução não só do prurido, mas também na diminuição do estado inflamatório. Para reações cutâneas moderadas a severas, considera-se a utilização de corticosteróides sistémicos, com a devida monitorização da resolução e retirada gradual destes fármacos.

Não existem abordagens terapêuticas com base em estudos randomizados controlados para as reações mais severas. Assim, as linhas orientadoras para estas situações assentam em estudos de coorte e em casos clínicos reportados.

Na síndrome DRESS, a abordagem varia consoante a resposta à suspensão do fármaco desencadeante e à gravidade do evento. Foram testadas diferentes opções, com diferentes resultados, nomeadamente, esteróides por via oral, Metilprednisolona intravenosa em bólus, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Imunoglobulina G intravenosa e plasmaferese (2).

De forma similar, também não existem *guidelines* definidas para o tratamento farmacológico da Síndrome de *Stevens-Johnson* e da Necrólise Epidérmica Tóxica em crianças. Contudo, está documentada uma diminuição na incidência de complicações e da taxa de mortalidade associadas a estas síndromes, quando se efetua um diagnóstico rápido e precoce, com suspensão do fármaco suspeito e com a transferência para unidades mais especializadas e adequadas para a implementação de tratamento (12). A abordagem em unidades de cuidados intensivos inclui a provisão de acessos vasculares centrais, a monitorização invasiva das funções vitais, a manutenção de condições assépticas, a prevenção de lesões oculares, o controlo de eventuais infeções, a analgesia e sedação, o suporte respiratório não invasivo ou invasivo, a conservação do equilíbrio hidro-electrolítico, a manutenção de uma temperatura ambiente adequada e a nutrição parenteral de acordo com as necessidades energéticas individuais. De referir que a profilaxia antibiótica não é recomendada, devendo apenas ser instituída antibioticoterapia após deteção do desenvolvimento de uma infeção.

Nas síndromes referidas, está generalizado o uso de dois tipos de terapias de primeira linha, a infusão de Imunoglobulinas G e os pulsos de Corticosteróides. As Imunoglobulinas atuam através do bloqueio dos recetores Fas, impedindo a apoptose dos queratinócitos na

pele. Apesar dos dados existentes não se revelarem convergentes nos diversos estudos efetuados, algumas investigações demonstraram que a sua administração durante os primeiros 4 dias da reação promoveu as taxas de sobrevivência, atenuou a evolução das lesões cutâneas e reduziu a duração da patologia. Visto tratar-se de um produto derivado do sangue, a sua infusão pode acarretar alguns riscos infecciosos e de outros tipos de reações inflamatórias. Desta forma, ainda não está comprovado o sucesso clínico desta modalidade terapêutica. Esta divergência de resultados é ainda mais proeminente na análise da terapêutica com Corticosteróides. Por um lado, são referidos benefícios associados ao uso destes medicamentos em altas doses nos primeiros dias da reação. Por outro lado, rejeita-se a sua recomendação nestas situações, com na ausência de eficácia, acompanhada por efeitos secundários nefastos, particularmente, o aumento do risco de desenvolvimento de sépsis e da taxa de mortalidade. Estes efeitos são ainda mais prováveis com a presença de uma infeção na origem da síndrome (12)(13)(17).

Os fármacos de segunda linha incluem, em diferentes associações, a Ciclosporina, o Infliximab e o recurso à Plasmaferese. A Ciclosporina é um agente imunossupressor que tem vindo a ser usado nos últimos anos nestas síndromes com desfechos positivos. Contudo, pode estar associada a complicações graves como a insuficiência renal e neutropenia ou leucodistrofia. O infliximab é, igualmente, um agente imunossupressor que evita o efeito apoptótico do TNF- $\alpha$ , usado em larga escala em diferentes doenças do foro imunológico. Este fármaco requer ainda mais estudos no âmbito da Síndrome de *Stevens-Johnson* e Necrólise Epidérmica Tóxica. A aplicação da Plasmaferese após a administração dos fármacos de primeira linha ou nos casos em que há progressão da doença ou sem melhoria do estado do doente, tem vindo a revelar benefícios, tanto na população adulta, como na pediátrica (12).

Após este tratamento prolongado durante várias semanas, com a recuperação podem ocorrer diversas complicações tardias, em cerca de 29% dos casos (12). Estas complicações



incluem a descoloração cutânea, deformidades ungueais, ulcerações crônicas tanto na cavidade oral, como nos órgãos sexuais, atrofia das papilas gustativas da língua, fotofobia, conjuntivite, sinequias conjuntivais e cegueira. Numa menor percentagem dos casos pode ocorrer fimose, bronquite, colangite e trombose venosa.

## **2. Terapêutica de Fundo**

O processo de dessensibilização a um determinado fármaco consiste na execução de repetidas injeções de doses aumentadas de alérgenos, de forma a reduzir a gravidade das reações alérgicas, ou até mesmo, eliminá-las completamente. Existem duas formas desta readministração, a Exposição Gradual e a Indução Temporária de Tolerância, e em ambas deverá existir uma superioridade dos potenciais benefícios terapêuticos do fármaco desencadeador da resposta alérgica, comparativamente aos potenciais riscos associados à exposição do indivíduo. Neste sentido, a readministração sob qualquer uma destas formas é contraindicada em situações de reações graves e potencialmente fatais, como é o caso da síndrome de *Stevens-Johnson* e da Necrólise Epidérmica Tóxica.

De um modo geral, estes procedimentos requerem supervisão em ambiente hospitalar, com monitorização rigorosa. No grupo específico da idade pediátrica, a via oral deverá ser privilegiada e as doses adaptadas às necessidades e capacidades de absorção da criança.

### **Exposição Gradual**

Quando a história clínica, os testes cutâneos e/ou outras informações laboratoriais sugerem a presença de uma reação não mediada por IgE ou que a resposta alérgica possivelmente não está relacionada com o fármaco suspeito, pode considerar-se a execução de

um protocolo de exposição gradual, tanto em doentes intra-hospitalares como em ambulatório, desde que acompanhada de supervisão por um especialista e de monitorização contínua.

Este procedimento ocorre em dois ou mais momentos de administração, consoante o fármaco e o tipo de reação desencadeada. A duração dos intervalos entre cada dose e do período de observação final diferem caso se trate de uma reação imediata ou retardada. A dose inicial é tipicamente de 1/100 da dose final, isto é, da dose terapêutica, sendo superior à dose dos protocolos indução de tolerância transitória

A realização em circunstâncias apropriadas desta técnica tem vindo a assegurar a sua segurança e uma boa tolerância por parte das crianças alérgicas. No entanto, não promove a alteração da resposta imunológica ou não imunológica do organismo do indivíduo ao fármaco.

### **Indução Temporária de Tolerância**

É um mecanismo de reexposição que, ao contrário do anterior, modifica a resposta imunitária do doente ao fármaco, permitindo que este seja tratado eficazmente e de forma segura com o mesmo (18). Porém esta alteração da hipersensibilidade prévia é transitória, ocorrendo apenas durante o período de tempo em que a substância farmacológica administrada se encontra no sistema do doente, ou seja, até ser eliminada. Desta forma, a duração da diminuição da resposta alérgica depende do tempo de semivida do fármaco.

A alteração imunitária resultante pode decorrer de dois modos. Nas alergias mediadas por IgE, ocorre dessensibilização completa. No caso de reações não mediadas por IgE, não está presente inicialmente uma sensibilização completa, podendo inclusivamente estar

associados mecanismos não imunológicos. Nestas situações, consegue-se atingir apenas uma indução de tolerância ao fármaco.

Este tipo de procedimentos deverão ser considerados no contexto de doentes com Teste de Provocação Cutâneo positivo, sempre com acompanhamento de um especialista, monitorização contínua e acesso a meios de reanimação cardiorrespiratória.

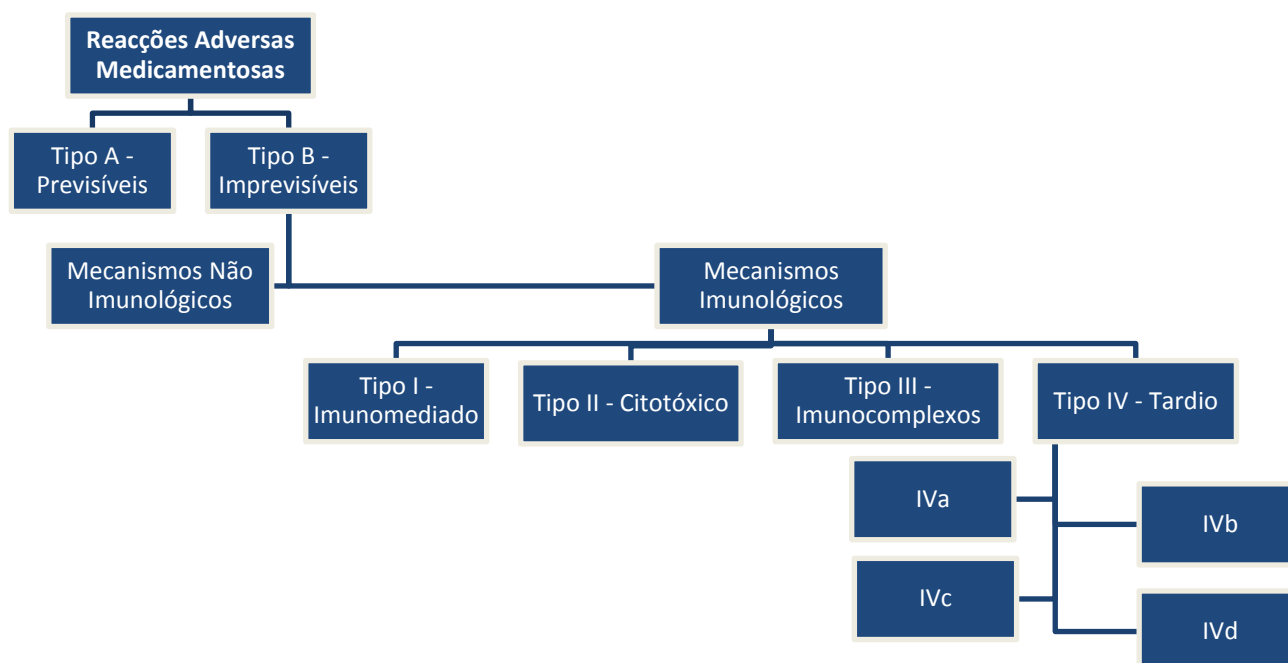
A administração do fármaco pode ser efetuada por diversas vias para além da intravenosa, nomeadamente a via oral, subcutânea ou sublingual, de acordo com a substância em questão. Foram já desenvolvidos em crianças, de forma bem sucedida, vários protocolos de dessensibilização ou indução de tolerância para uma grande variedade de medicamentos (3)(19). Entre eles incluem-se antibióticos, agentes de quimioterapia, fenobarbital e fenitoína. A maioria dos dados sobre a imunoterapia em crianças tem como base os antibióticos beta-lactâmicos e a ciprofloxacina no contexto específico da Fibrose Quística. Os protocolos demonstraram uma boa eficácia na diminuição da reatividade ao alérgeno farmacológico, principalmente nos casos de reações alérgicas mediadas por IgE. As taxas de sucesso reportadas até ao momento incluem valores de 50 a 100% (4). Estão também reportados estudos em que a eficácia do procedimento atinge os 50%, sendo que na restante percentagem da amostra ocorrem sintomas alérgicos durante a execução do procedimento. Estes sintomas são rapidamente atenuados com a administração de antihistamínicos ou com a redução da dose do fármaco alérgico (20). No entanto, deverá ter-se em conta que esta percentagem poderá ser sobrestimada devido à pequena amostra existente.

Já que estas técnicas não são desprovidas de eventuais efeitos secundários, são utilizados alguns agentes adjuvantes com o intuito de melhorar a tolerância ao processo de dessensibilização. Esta medida, para além de melhorar a eficácia desta técnica nos casos mais complexos e severos, tem particular relevância nas reações de hipersensibilidade não

mediadas por IgE. Assim, em situações selecionadas, recorre-se a um tratamento prévio com anti-histamínicos, bloqueadores dos leucotrienos, glicocorticóides ou até agentes biológicos como o Rituximab.

Apesar de, como referido, terem já sido aplicadas na prática clínica, ainda não está esclarecido qual o mecanismo fisiopatológico que está subjacente à indução de tolerância. Uma das explicações para a desativação da resposta mediada por IgE assenta na estimulação da produção de IgG. Esta imunoglobulina compete pelo antígeno, liga-se e forma um complexo que pode ser removido por fagocitose. Deste modo, o alérgeno deixa de estar disponível para reação com a IgE presente nas membranas dos mastócitos e a alergia não se manifesta. Existe ainda referência à indução de supressão mediada por células T, embora este mecanismo ainda se encontre em estudo.

## TABELAS E FIGURAS



**Figura 1:** Esquema resumo dos tipos e subtipos de reações adversas medicamentosas.

Fármacos	Porcentagem de Reações Alérgicas
<b>Antibióticos Beta-Lactâmicos</b>	54,4%
<b>Paracetamol e AINEs</b>	26,3%
<b>Antibióticos Não Beta-Lactâmicos</b>	11,1%
<b>Outras classes de fármacos</b>	8,1%

**Tabela 1:** Percentagem relativa de reações alérgicas associada a cada classe farmacológica. AINEs, Anti-inflamatórios Não Esteróides.

<b>Tipos de Reações</b>	<b>Reações Imediatas</b>	<b>Reações Tardias</b>
<b>Reações Ligeiras</b>	Urticária	Eritema Multiforme
	Angioedema	Eritema Fixo Medicamentoso
<b>Reações Severas</b>	Choque Anafilático	Síndrome DRESS
	Reações Anafilatóides	Pustulose Exantemática Generalizada Aguda
		Síndrome Soro-like
		Dermatoses farmacológicas
		SSJ/NET

**Tabela 2:** Exemplos de reações alérgicas imediatas e tardias. DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. SSJ, Síndrome de Stevens-Johnson. NET, Necrólise Epidérmica Tóxica.

## DISCUSSÃO

Com a definição e distinção entre os diferentes tipos de reações adversas medicamentosas torna-se possível englobar as reações alérgicas a fármacos num grupo de eventos com mecanismos imunológicos comuns. Em pediatria, a categorização é especialmente relevante, já que a fisiopatologia subjacente às alergias é bastante diferente da que está associada aos principais diagnósticos diferenciais frequentes nesta população alvo. É o exemplo dos exantemas virais, infecções bacterianas e, até erros de posologia farmacológica por inadequada adaptação da dose ao peso da criança. Esta classificação permite ainda a separação semiológica entre reações imediatas e tardias, o que se traduz, na prática clínica, numa melhor e mais eficaz abordagem, tanto diagnóstica como terapêutica, destes casos.

No entanto, mantém-se alguma incerteza no que diz respeito ao conceito e patogénese das situações de alergias medicamentosas múltiplas, que representam uma incidência estimada bastante significativa na infância.

Um outro assunto suscetível à dúvida constitui a taxa de incidência pediátrica de hipersensibilidade alérgica a fármacos com confirmação por exames complementares adequados e excluindo os casos suspeitos desencadeados por outro tipo de reação adversa. Esta distinção tem particular importância no sentido de evitar a exclusão de potenciais terapêuticas eficazes e passíveis de ser administradas em crianças que não apresentam efetivamente uma reação alérgica.

A evicção de fármacos estruturalmente semelhantes aos alergénios devido ao risco de reatividade cruzada é também um tema controverso. É necessário estabelecer quais as classes e fármacos individuais que estarão relacionados com este tipo de eventos, tendo em conta que muitos deles são considerados como alternativas terapêuticas aos medicamentos evitados em primeira linha.

É de salientar, ao longo de toda esta revisão, o papel dos testes de diagnóstico. Tal como descrito no capítulo referente ao Diagnóstico, atualmente, estão disponíveis poucos testes com uma reprodutibilidade e poder diagnóstico apropriados e, simultaneamente, um baixo risco de complicações associadas. Neste contexto, têm vindo a surgir novos testes *in vitro*, nomeadamente o Teste de Ativação dos Basófilos, o Teste de Transformação dos Linfócitos Ativados e o Teste da Toxicidade Linfocitária. Porém, a sua aplicação está relacionada com várias limitações na prática clínica, especialmente no que diz respeito à população pediátrica e ao número reduzido de fármacos alergénicos para os quais estão indicados. Por este motivo, têm tido maior utilidade para propósitos de investigação da fisiopatologia subjacente aos eventos alérgicos, em detrimento do diagnóstico laboratorial dos mesmos em crianças. A continuidade destes estudos científicos poderá, num futuro próximo, promover a realização rotineira destes exames para obtenção de uma abordagem mais precoce ao doente.

A prevenção passa não só pela evicção do alergénio mas também de eventuais coadjuvantes que poderão estar relacionados com a etiologia da hipersensibilidade. Os coadjuvantes estão presentes no desenvolvimento de reações mais ligeiras, como a Urticária, mas também nas síndromes potencialmente fatais. Podem incluir uma grande variedade de condições e substâncias, desde alimentos, agentes ambientais, outros fármacos e agentes infecciosos bacterianos ou virais. A presença ou ausência não varia apenas com o alergénio medicamentoso principal, mas também com o estado e as diversas suscetibilidades de cada criança. Consequentemente, a investigação neste âmbito constitui um desafio bastante complexo. De um modo geral, após a deteção rigorosa e correlação de um fator concomitante ao evento patológico, poderão ser tomadas medidas para limitar o seu efeito prejudicial, nomeadamente, a diminuição da exposição.



Uma das mais promissoras investigações em termos de abordagem diagnóstica e, fundamentalmente, preventiva, é a farmacogenómica. Esta é uma área em exponencial ampliação do conhecimento, cuja evolução poderá permitir a avaliação da eventual contribuição da suscetibilidade genética nos casos de alergia de origem farmacológica, de modo a evitar a introdução terapêutica primária de um agente potencialmente lesivo. Na população geral, estas técnicas genéticas são já utilizadas na deteção, antes da instituição do tratamento, de hipersensibilidade ao Abacavir, um agente antiviral componente dos esquemas de terapêutica antirretroviral na infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, e à Carbamazepina em grupos de doentes específicos (2). Em contexto pediátrico, a farmacogenómica poderá ter um maior impacto no grupo de crianças polimedicadas de forma crónica, designadamente no tratamento oncológico e anti-epiléptico. Estão descritos alguns estudos que associam determinados polimorfismos genéticos ao desenvolvimento de efeitos adversos após a administração de Cisplatina, de Antraciclina e da Codeína, em crianças (1). Contudo, existem várias questões por clarificar antes que se possa estabelecer a utilização de testes genéticos em normas clínicas baseadas na evidência. É importante definir os subgrupos de doentes que devem ser testados, qual o protocolo consequente a cada diferente resultado e qual a melhor forma de aplicar estes conhecimentos em ambiente hospitalar. Para além disto, apesar do crescente papel da genética de um modo transversal às várias especialidades médicas, não é ainda uma estratégia rotineira para a maioria das equipas médicas, requerendo assim, um investimento na formação nesta área. Mesmo com toda esta incerteza associada, a abordagem do doente com base na sua informação genética individual é considerada um desafio futuro muito promissor.

No que diz respeito ao tratamento das alergias com manifestações mais severas, é particularmente difícil obter dados que possam ser generalizados em normas clínicas, devido à raridade da ocorrência destas síndromes. Apesar disso, mantém-se o paradigma de que o

tratamento de suporte vital precoce é fundamental para uma recuperação mais rápida e sem sequelas. Para isto é também necessário um reconhecimento precoce e suspeita relativa à síndrome em questão. Uma possível forma de atenuar o efeito de uma baixa amostra populacional neste contexto, passa pela vigilância farmacológica e a sinalização destes eventos, a nível global, por parte do médico. Esta medida poderá permitir a obtenção de mais informação sobre a patologia em si, mas também gerar maior ou menor suspeita alérgica em relação a um determinado medicamento.

Por último, a terapêutica de fundo, que permite a administração da substância alergénica sem desencadear a reação, é o principal passo para promover a instituição de um tratamento otimizado a todos os doentes. Nestas situações é essencial definir as contraindicações à aplicação dos protocolos de indução de tolerância e investigar melhor os mecanismos que levam a esta dessensibilização. Com isto, será também possível alargar a disponibilidade destas técnicas a muitas mais classes de fármacos.

## CONCLUSÃO

As alergias de origem medicamentosa na população pediátrica constituem uma percentagem significativa, principalmente em contexto intra-hospitalar e em faixas etárias mais jovens. Fazem parte do grupo de reações adversas farmacológicas imprevisíveis e podem ser mediadas por mecanismos imunológicos ou não imunológicos muito distintos, o que lhes confere uma grande heterogeneidade, nomeadamente no que diz respeito ao tempo de latência até ao aparecimento das manifestações clínicas. Este facto condiciona também a grande divergência existente entre o número de casos com suspeita de alergia a um determinado medicamento e o número de casos que obtêm confirmação de hipersensibilidade alérgica após a realização dos testes de diagnóstico apropriados.

Estão descritas alergias associadas a um elevado número de fármacos, embora a grande maioria dos eventos clínicos ocorram após a administração de dois grupos específicos, os Antibióticos Beta-Lactâmicos e o Paracetamol e Anti-Inflamatórios Não Esteróides. Nas crianças, a Penicilina e os seus derivados representam, de longe, a principal causa de hipersensibilidade alérgica.

As manifestações clínicas são, essencialmente, cutâneas e de intensidade ligeira, com resolução espontânea após a suspensão do fármaco desencadeante. Podem observar-se exantemas maculopapulares associados à utilização prévia de Antibióticos, mas também de Antiepiléticos. Já as reações de urticária, igualmente comuns neste âmbito, estão correlacionadas com a antibioticoterapia e os fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, podendo ocorrer em conjunto com o angioedema. A semiologia destes quadros clínicos pode simular exantemas virais ou outros tipos de infeções, frequentes no grupo etário pediátrico, sendo necessária uma anamnese e exame físico detalhados.

A principal preocupação durante uma suspeita de alergia a um medicamento são os possíveis quadros de desfecho fatal que se podem desenvolver. É o exemplo da anafilaxia e o espectro clínico comum das síndromes mucocutâneas descamativas severas, a Síndrome de *Stevens-Johnson* e a Necrólise Epidérmica Tóxica.

Ao longo dos últimos anos, o diagnóstico clínico precoce e abordagem terapêutica célere destes doentes permitiu atenuar, com grande sucesso, a taxa de mortalidade elevada reportada para as síndromes descamativas. Apesar da sua patogénese não se encontrar totalmente esclarecida, sabe-se que ocorrem preferencialmente como consequência do uso de certos antibióticos e Antiepiléticos, mas também existem casos reportados associados à administração de Paracetamol. Os sintomas descamativos e sistémicos iniciam cerca de 6 dias a 2 semanas após a introdução do fármaco. A extensão da superfície corporal afetada é a característica que distingue as diferentes síndromes do espectro. A mortalidade está relacionada com o desenvolvimento de complicações infecciosas e respiratórias, principalmente.

A Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é considerada como uma outra reação adversa medicamentosa potencialmente fatal, que requer um diagnóstico e instituição de suporte vital rápidos. Está conectada com o aparecimento de sintomas cerca de 22 dias após a utilização de antiepiléticos, maioritariamente.

O tipo de mecanismo imunológico envolvido em cada uma destas situações clínicas define o tempo de latência após o evento desencadeador. Assim, reações como a Urticária, o Angioedema e o Choque Anafilático, são consideradas do Tipo I ou Imediatas (segundo a Classificação de *Coombs e Gell*), e as síndromes mais graves descritas são reações Tardias, podendo ser de Tipo I, II ou III.

Atualmente, estão disponíveis diferentes testes de diagnóstico, cujo processo de escolha deverá ter em conta estes mesmos mecanismos imunológicos. Nas reações imediatas poderá ser realizado um teste *in vitro* de medição da IgE sérica ou um teste *in vivo* de Provocação Cutânea ou, eventualmente, Oral. Nas reações tardias, poderá optar-se pela realização de Testes Epicutâneos ou, se os sintomas alérgicos se manifestarem de forma não severa, o próximo passo inclui a realização de Testes de Provocação Cutânea, ou Provocação Oral com doses cumulativas, em contexto clínico supervisionado. Dentro destes grupos de exames, cada teste individual poderá ser mais ou menos indicado para diferentes tipos de fármacos, o que influenciará a decisão durante a abordagem diagnóstica.

Os Testes de Provocação Oral são considerados o *Gold Standard* na confirmação do diagnóstico das alergias medicamentosas, mas exige a exclusão de reações graves imediatas ou tardias ao fármaco em estudo, já que implica a exposição da criança com hipersensibilidade ao alergénio suspeito. De qualquer forma, a realização deste teste previne a recorrência de reações alérgicas perante um resultado positivo, e a evicção desnecessária de um fármaco potencialmente útil, perante um resultado negativo.

Como forma de prevenção da ocorrência de reações alérgicas aos medicamentos e tendo em conta a proximidade estrutural entre a Penicilina e as Cefalosporinas de primeira e de segunda geração, deve evitar-se o recurso a estes últimos fármacos em crianças com história prévia de alergia à Penicilina. Já as Cefalosporinas de terceira geração, o Meropenem e o Imipenem apresentaram um baixo risco de reatividade cruzada com a Penicilina.

Após o estabelecimento de uma alergia medicamentosa comprovada pelos testes de diagnóstico, o principal modo de resolução do quadro é a evicção do alergénio. Para além disto, em contexto agudo, deverá instituir-se terapêutica para controlo dos sintomas desencadeados. Este ato é particularmente relevante durante as síndromes mucocutâneas

descamativas. Apesar dessa relevância na diminuição da morbidade mortalidade destas síndromes, a abordagem instituída ainda não se rege por normas de orientação clínica bem definidas. Os fármacos usados na prática clínica atuam benéficamente pelos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores, devendo ser combinados com a monitorização rigorosa dos sinais vitais da criança e o suporte funcional adequado a cada caso individual.

A evicção de muitos fármacos a longo prazo poderá exigir a substituição dos mesmos por outros alternativos, de forma a substituir a sua funcionalidade terapêutica quando necessária. No entanto, nem sempre estão disponíveis alternativas ou, noutras situações, as existentes acarretam uma eficácia inferior. Neste contexto, poderá recorrer-se à Imunoterapia que através da readministração do fármaco de uma forma controlada, repetida e gradual, tem como objetivo a redução ou, em condições ideais, a eliminação das reações alérgicas que se desenvolvem. Este processo inclui a exclusão de reações potencialmente fatais. Atualmente, existem, e mantêm-se em estudo, protocolos de exposição gradual que não promovem a alteração da resposta imunológica, e protocolos de dessensibilização ou de indução temporária de tolerância ao fármaco que permitem a introdução do mesmo, sem risco de ocorrência da reação alérgica durante um determinado período de tempo.

Em suma, a frequência e a gravidade deste tipo de hipersensibilidade num grupo populacional tão vulnerável como as crianças, deverá continuar a estimular, num futuro próximo, a investigação em todos os níveis de abrangência das reações alérgicas medicamentosas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rieder M. New Ways to Detect Adverse Drug Reactions in Pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*. 2012.
2. Noguera-Morel L., Hernández-Martín Á., Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatric Clinics of North America*. 2014.
3. Dioun A.F. Management of Multiple Drug Allergies in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:79–84.
4. Fernandez T.D., Mayorga C., Ariza A., Corzo J.L., Torres M.J.. Allergic reactions to antibiotics in children. 2014.
5. Marrs T., et al. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. 2014.
6. Kelso J.M. Drug and Vaccine Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015.
7. Abonia J.P., Castells M. Drug Allergy in Pediatric Patients. *Pediatric Annals*. 2011; 40–44.
8. Vezir E., Erkocoglu M., Civelek E., Kaya A., Azkur D., Akan A., et al. The evaluation of drug provocation tests in pediatric allergy clinic: A single center experience. *Allergy Asthma Proc*. 2014.
9. Biswal S., Sahoo S.S., Pharm M. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2014; 53, 1042–1044.

10. Song J.E., Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clinics in Dermatology*. 2014.
11. Shah RK, Uddin M, Fatunde OJ. Onychomadesis Secondary to Penicillin Allergy in a Child. *J Pediatr*. 2012;161:166.
12. Hinc-Kasprzyk J., Polak-Krzemińska A., Ozóg-Zabolska I. Toxic epidermal necrolysis. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015; 47(3):257–62.
13. Neto S.S., De Paulo L.F., Rosa R.R., Durighetto A.F. Stevens-Johnson syndrome: An oral viewpoint. *International Journal Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013; 77: 284-286.
14. Pinheiro A.E., Ferreira R., Ferreira G.C., Varandas L. Síndrome de hipersensibilidade aos antiepilépticos na criança. *Acta Médica Portuguesa*. 2010; 23: 715–718.
15. Atanasković-Marković M. Educational case series: beta-lactam allergy and cross-reactivity. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011.
16. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24: 645–649.
17. Britton P., Deng L. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Stevens Johnson syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011; 47: 392–395.
18. De Groot H., Mulder W., Terreehorst I. Utility of desensitisation for allergy to antibiotics. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2012; 70(2): 58–62.
19. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical



Association. *Allergo J Int.* 2014; 23 (8): 282–319.

20. De Groot H., Mulder W. Clinical practice : Drug desensitization in children. *European Journal of Pediatrics.* 2010; 169(11): 1305–1309.