

14. Consenso “Dermatitis por Contacto”. Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.
15. Azevedo FSM, Belluco PES, Reis CMS. Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona. Revista de Medicina e Saúde de Brasília. 2020;9(2):156-61.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde / Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Mestrando Acadêmico em Ciências da Saúde / Alergia - Brasília, DF, Brasil

Dessensibilização rápida à penicilina

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):493-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200076>

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) tornou-se uma pedra angular no manejo de reações de hipersensibilidade aos medicamentos (RHM), para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e prognóstico dos pacientes¹. A DRM é um processo seguro e eficaz, no qual ocorre a indução de um estado de tolerância transitória do sistema imunológico capaz de tolerar a administração da medicação causadora da reação. DRM consiste na administração consecutiva de pequenas doses do medicamento até que a dose terapêutica completa seja atingida. O objetivo do procedimento é administrar doses subótimas ao paciente, que promoverão estimulação de mastócitos/basófilos, induzindo mecanismos inibitórios, tornando essas células hiporresponsivas.

O desafio da DRM é gradualmente aumentar a dose do medicamento sem atingir um limiar de concentração que desencadeie a anafilaxia, embora os mastócitos/basófilos possam liberar quantidade de mediadores durante o DRM¹. Várias hipóteses para explicar os mecanismos de hiporresponsividade celular subjacente foram propostas, como exaustão dos mediadores armazenados causada por repetições de estimulação (taquifilaxia), consumo de Syk e Lyn, internalização do FcεRI, e ativação de receptores inibitórios. Foi estabelecido que sinais de ativação são contrabalançados por sinais de inibição, e foram identificados receptores inibitórios em mastócitos²⁻⁵. A

duração de ação da DRM dependente da meia-vida do medicamento administrado, e seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos^{2,6,7}.

A DRM deve contemplar um protocolo inicial de atendimento ao paciente para estratificar o risco de gravidade envolvido. A história clínica do evento de RHM inicial deve ser elucidada, bem como o esclarecimento do mecanismo envolvido na reação, sendo ele imunológico ou não, e a gravidade do quadro clínico. A realização de testes alérgicos específicos *in vivo* e *in vitro* também é utilizada para confirmação diagnóstica e estratificação do risco do paciente. Também deve ser realizada a avaliação de risco/benefício mostrando que os benefícios superam os riscos do tratamento através da DRM⁸⁻¹⁰. As indicações de DRM são: não existe medicamento alternativo; o medicamento envolvido é mais eficaz e/ou associado a menos efeitos colaterais do que os medicamentos alternativos. As contraindicações envolvem reações imunológicas celulares graves, como Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DIHS), erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, dermatite bolhosa; reações imunocitotóxicas graves; e vasculites¹.

Protocolos clássicos envolvem o aumento da dose, dobrando-as a cada 15 a 20 minutos ao longo de várias horas até a dose terapêutica ser alcançada. O paciente deve ser examinado antes do início do procedimento e a cada 15 a 20 minutos, ao longo do procedimento, até 1 hora após a conclusão do mesmo. Caso ocorra reações anafiláticas durante o protocolo de DRM, as mesmas devem ser tratadas da mesma maneira que qualquer reação anafilática^{6,7,8,11,12}.

A RHM induzida por β-lactâmicos (BLs) é um modelo clássico de reações mediadas por mecanismos imunológicos específicos, sendo as reações imediatas mediadas por anticorpos IgE. Esses antibióticos se ligam covalentemente a proteínas de alto peso molecular, podendo ser reconhecidos pelo sistema imunológico, embora os detalhes de como isso ocorra ainda não sejam totalmente esclarecidos¹³. BLs continuam sendo a causa mais comum de RHM mediada por mecanismos imunológicos específicos. Caso a alergia aos BLs seja confirmada e não for possível substituir o antibiótico, a DRM deve ser indicada¹³⁻¹⁵.

Desde 1946, quando foi publicada a primeira DRM com BLs, a maioria das séries de casos publicadas descreveu pacientes com reações imediatas, usando protocolos via oral ou parenteral (endovenoso e intramuscular)¹⁴⁻¹⁶.

A DRM com BLs é um procedimento seguro e eficaz, e nenhuma morte foi relatada nos últimos 15 anos¹⁷. Não há publicação de grandes estudos comparativos entre as vias oral e parenteral da dessensibilização, e ambas foram utilizadas com sucesso em DRM com BLs¹⁴⁻¹⁶. Existe um protocolo de pesquisa no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) que evidenciou maior segurança ao utilizar protocolo de dessensibilização endovenoso, quando comparado com a via oral. A via oral apresenta reações alérgicas de início mais lento e potencialmente mais graves, quando comparada com a via endovenosa, na qual ocorre identificação das reações mais precocemente. Em um ensaio clínico randomizado, a análise dos dados preliminares mostrou diferença estatística entre os protocolos de dessensibilização^{18,19}. Na prática, como a via oral é mais rápida e fácil de ser aplicada, e é um protocolo seguro e eficaz para ser utilizado, acaba sendo o mais comumente aplicado para DRM com BLs, mesmo quando o antibiótico terapêutico deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, como por exemplo o uso da penicilina benzatina para tratamento da sífilis gestacional. Até o momento, não existe um protocolo de dessensibilização universal ou consensual para reações de hipersensibilidade com BLs. É importante ressaltar que as dessensibilizações para BLs devem ser realizadas por equipes especializadas, por médicos especialistas em alergia e imunologia, em ambiente hospitalar, e na presença de estrutura para ressuscitação^{14,20}.

Referências

1. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2:268-85.
2. Sancho-Serra MDC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol*. 2011;41:1004-13.
3. Andrews NL, Pfeiffer JR, Martinez AM, Haaland DM, Davis RW, Kawakami T, et al. Small, mobile FcεRI receptor aggregates are signaling competent. *Immunity*. 2009;31:469-79.
4. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;1-27.
5. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1153-1158.e2.
6. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:574-80.
7. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1259-66.
8. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-66.
9. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:335-48.
10. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs*. 2014;28:133-44.
11. Giavina-Bianchi P, Caiado J, Picard M, Pur Ozyigit L, Mezzano V, Castells M, et al. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy*. 2013;68:1482-4.
12. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*. 2013;68:853-61.
13. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:143-53.
14. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:300-27.
15. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94:805-20.
16. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(3Pt1):314-9.
17. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:72-9.
18. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Kalil J, Motta AA, Giavina-Bianchi P. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. In: AAAAI, 2017, Atlanta. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:31.
19. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Giavina-Bianchi P, Kalil J, Motta AA. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Abstract of the EAACI; 2016; Vienna. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):Suppl. AB31.
20. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68:844-52.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Juliana F. Bianchini Garcia
Pedro Giavina-Bianchi

Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP,
São Paulo, SP, Brasil