



Avaliação da tolerância à nimesulida em pacientes com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais

Jéssica Luna Junqueira Vasconcelos, Alex Eustáquio de Lacerda,
Chayanne Andrade Araujo, Patricia Guerzet Ayres Bastos,
Luis Felipe Ensina, Inês Cristina Camelo-Nunes*

Introdução: Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são a principal causa de hipersensibilidade a drogas em nosso meio. Na maioria dos casos, ocorre inibição da ciclooxigenase (COX) e os pacientes reagem a múltiplos AINEs. O objetivo deste estudo foi avaliar a tolerância à nimesulida, inibidor preferencial da COX-2, em pacientes com hipersensibilidade a múltiplos AINEs. **Métodos:** Vinte e oito pacientes (68% do gênero feminino, média das idades $37 \pm 19,8$ anos) com história de hipersensibilidade a pelo menos dois AINEs quimicamente distintos (hipersensibilidade não-seletiva) e tolerantes ao etoricoxibe, foram submetidos a teste de provocação oral (TPO) simples cego, iniciado com placebo, seguido de 10% e 90% da dose terapêutica da nimesulida, 10' e 1 hora, respectivamente, após placebo. O TPO foi considerado positivo na presença de sintomas que reproduziam o quadro clínico original, em até 24 horas após seu término. Todos permaneceram em observação por duas horas. Os que manifestaram reação foram devidamente assistidos. Na ausência de sintomas e recobrada a higidez todos foram dispensados e orientados a contatar a equipe médica, caso apresentassem qualquer manifestação. **Resultados:** Dentre os 28 pacientes estudados (reatores não seletivos aos AINEs e tolerantes ao etoricoxibe) 12 (43%) tinham história de anafilaxia e em 79% dos casos, os sintomas surgiam até 1 hora após uso dos AINEs. Submetidos ao TPO com nimesulida, três desses 28 pacientes (11%) apresentaram reação durante os testes. Dois deles manifestaram angioedema e um, anafilaxia, sendo medicados e melhorando com anti-histamínico e anti-histamínico+adrenalina, respectivamente. Nenhum dos pacientes apresentou sintomas após ser dispensado, nem nas primeiras 24 horas, nem após esse período. **Conclusão:** A nimesulida pode ser considerada uma alternativa segura para os pacientes com hipersensibilidade não seletiva aos AINEs. No entanto, antes da prescrição, deve sempre ser realizado o TPO, em ambiente controlado.

* Universidade Federal de São Paulo.

Estratificação de risco na indicação da dessensibilização à penicilina

Juliana Foes Bianchini Garcia, Marcelo Vivolo Aun,
Antonio Abilio Motta, Jorge Kalil, Pedro Giavina-Bianchi*

A alergia à penicilina é uma das principais causas de anafilaxia a medicamentos e este fármaco é o único tratamento eficaz na sífilis gestacional. Dessensibilização Rápida a Medicamentos (DRM) viabiliza o tratamento em pacientes alérgicos. Avaliamos a segurança e eficácia de protocolo de estratificação de risco para indicar a DRM na reintrodução de penicilina em mulheres com sífilis gestacional e história de alergia à penicilina. Pacientes com sífilis gestacional e história de reação de hipersensibilidade imediata (RHI) à penicilina foram reexpostas à medicação, de acordo com protocolo de estratificação de risco. Pacientes com história clínica sugestiva de RHI e/ou testes cutâneos positivos e/ou IgE sérica positiva foram consideradas de alto risco e submetidas à DRM, sendo randomizadas entre os protocolos via oral e endovenoso. Foram incluídas 51 pacientes com história clínica de alergia à penicilina, das quais 33(65%) apresentaram história sugestiva e foram dessensibilizadas. IgE sérica específica e teste epicutâneo foram negativos em todos os casos. Testes intradérmicos foram positivos em 5 das 33 pacientes(15%). Destas 5, 3 reagiram durante DRM utilizando protocolo via oral e 2 não reagiram durante DRM com protocolo endovenoso. As 28 pacientes com história sugestiva e teste intradérmico negativo(85%) concluíram a DRM sem intercorrências. Houve associação estatisticamente significativa entre teste intradérmico positivo e reação durante a DRM ($p < 0,01$). As outras 18/51(35%) pacientes com história duvidosa de RHI, testes cutâneos negativos e IgE sérica negativa foram submetidas à provocação e não apresentaram reações. A estratificação de risco e a DRM para reintrodução de penicilina em pacientes alérgicas mostraram-se seguras e eficazes. O teste intradérmico identificou as pacientes com maior risco de reação durante a DRM, sendo o único biomarcador do desfecho do procedimento. A dessensibilização por via endovenosa pode ser mais segura que o procedimento por via oral.

* Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.



Investigação diagnóstica de anafilaxia perioperatória: experiência com 101 pacientes

Ana Carolina D'Onofrio e Silva, Lucila de Campos, Nathalia Coelho Portilho,
Antonio Abilio Motta, Pedro Giavina-Bianchi, Marcelo Vivolo Aun*

Racional: A anafilaxia é uma complicação séria para pacientes submetidos a cirurgias e anestésias, sendo uma das potenciais causas de morte perioperatória. Nestes casos, os exames diagnósticos são importantes para identificar o agente desencadeante e principalmente para evitar eventos posteriores. **Método:** Estudo retrospectivo com análise dos prontuários e resultados dos testes diagnósticos *in vivo* realizados em ambulatório especializado. Foram analisados resultados dos testes realizados com os agentes suspeitos de acordo com os dados das fichas anestésicas, em um período de 10 anos (2007-2017), bem como testes para estudo de reatividade cruzada, de pacientes com história de anafilaxia perioperatória. **Resultados:** Foram incluídos 101 pacientes (80% mulheres), idade média de 42 anos. Cada paciente foi submetido de 1 até 12 testes, com um total de 386 testes, sendo que 78% dos indivíduos realizaram até 6 testes. Quanto aos medicamentos com testes positivos, a maior frequência foi dos bloqueadores neuromusculares (BNM), com 18 em 91 pacientes (20%), destacando-se o cisatracúrio (8/16) e o atracúrio (6/14). O midazolam foi positivo em 9/61 (15%), seguido pelos antimicrobianos (11%) e opioides, (4%). Trinta e quatro pacientes, além de testes com medicamentos, foram testados para látex, incluindo provocação no caso de testes cutâneos e testes *in vitro* negativos, com alta positividade (21%). Houve duas reações graves (anafilaxias) durante os testes no período, ambas com teste de provocação (use test) com látex. **Conclusão:** Os testes *in vivo* para diagnóstico de anafilaxia perioperatória mostraram-se seguros, mas devem ser realizados em ambiente controlado pelo risco de reações sistêmicas. Os agentes causais mais comuns foram os BNM e o látex, mas houve incidência mais alta de reações ao midazolam em relação a outras casuísticas descritas na literatura.

* HCFMUSP, São Paulo, SP.



Protocolo de 5 passos x Protocolo de 3 passos: qual o melhor protocolo para teste de provocação oral com AINEs?

Fernanda Rodrigues Bonheur, Letícia Chambarelli Fernandes,
Guilherme Rodrigues de Souza Mattos, Patrícia Aguiar Neves, Fabíola Caroline Medeiros Gil,
Marina Gonçalves de Azevedo, Rafaela Massafferri Alves, Amanda Oliveira Rodrigues Andrade,
Luiz Carlos Gondar Arcanjo, Tânia Maria Gonçalves de Souza Gomes, José Luiz de Magalhães Rios*

Racional: Não há consenso sobre o protocolo ótimo de aplicação de teste de provocação oral para anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Este trabalho visou comparar dois protocolos utilizados em ambulatório de alergia para verificar se há diferença no valor diagnóstico e na segurança. **Métodos:** Foram analisados 75 prontuários de pacientes com queixa de alergia a AINEs de janeiro de 2016 a maio de 2018, nos quais foram administrados testes de provocação oral com dois protocolos distintos. O protocolo antigo (PA) consistia da administração de placebo, 10, 20, 30 e 40% da dose completa do medicamento, com um intervalo de 20 minutos entre cada etapa. Já o protocolo novo (PN) consistia da administração de placebo, 10 e 90% da dose completa, com intervalo de 20 minutos entre as etapas. Os prontuários foram catalogados colhendo os dados do tipo de reação (imediate ou tardia), idade, sexo, medicamento, protocolo utilizado e resultado obtido. **Resultados:** Foram realizados 75 testes para AINEs, 19 (25,3%) no PN, 48 (64%) no PA, 7 (9,3%) sem informação e 1 (1,3%) teste cutâneo, majoritariamente em pacientes do sexo feminino (51 - 68%), com histórico de reação do tipo imediata (57 - 76%) e com média de idade de 39 anos. Destes, 7 (9,3%) foram positivos, sendo 1 (14,3%) no teste cutâneo, 2 (28,6%) no PA e 4 (57,1%) no PN. As reações positivas representam somente 4,2% do PA, enquanto que para o PN esse número sobe para 21,1%. Todos os pacientes que apresentaram teste positivo, independente do protocolo utilizado, tiveram reações leves. **Conclusões:** Verificou-se que, quanto ao valor diagnóstico, o PN apresentou maior taxa de reações positivas quando comparado com PA, mas que em relação a segurança os resultados foram semelhantes, uma vez que nenhum paciente apresentou reações graves. Mesmo o teste de provocação oral sendo o padrão ouro de diagnóstico de alergia a medicamentos, maiores estudos devem ser empreendidos no aprimoramento dos seus protocolos de administração.

* PGRJ, Rio de Janeiro, RJ.

Reações cutâneas graves a medicamentos: evolução, complicações e mortalidade

Thábata Chiconini Faria, Ana Flávia Faria de Camargos, Paula Savioli Silveira,
Dina Larissa da Silveira Capelasso, Débora Mutti de Almeida Monteiro,
Helena Abelha StremLOW, Ana Luisa Barbosa Belarmino, Fátima Rodrigues Fernandes,
Maria Elisa Bertocco Andrade, Veridiana Aun Rufino Pereira*

Introdução: As reações cutâneas graves a medicamentos (RCGM) compreendem: Reação a droga com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise epidérmica tóxica (NET) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA). **Objetivo:** Analisar a evolução das RCGM quanto a complicações, sequelas, mortalidade, recorrência posterior do quadro e desenvolvimento de autoimunidade. **Metodologia:** Estudo observacional retrospectivo e prospectivo por meio de análise de prontuários do banco de dados dos pacientes acompanhados pelo serviço de alergia e imunologia. **Resultado:** Avaliamos 82 pacientes entre 2002 a 2017 e observamos que 16 pacientes foram a óbito (19,5%), destes 7 (8,5%) de causas relacionadas a RCGM e 9 (10,9%) em decorrência da doença de base. Dentre os 7 casos de óbitos relacionados a RCGM, 2 (28,5%) foram por SSJ, 4 (57,1%) por NET, 1 (14,2%) por PEGA e nenhum por DRESS. Os medicamentos mais frequentemente implicados foram os betalactâmicos, seguidos dos anticonvulsivantes. Considerando as complicações e sequelas, encontramos 4 casos de triquiase (4,8% - todos pós-SSJ), 3 de hipotireoidismo (3,6%), 2 (2,4%) de autoimunidade (1 de vitiligo pós-DRESS e 1 de doença Behçet pós-SSJ), 1 de insuficiência adrenal (1,2% - DRESS), 1 de hepatite C pós-transfusional (1,2% - DRESS), 1 síndrome colestática associada à hipogamaglobulinemia (1,2% - NET). Dois pacientes (2,4%) apresentaram nova ocorrência de reação cutânea após reexposição ao mesmo fármaco implicado, apesar da orientação para evicção, e uma paciente apresentou NET fatal. **Conclusão:** As RCGM são entidades preocupantes quanto à mortalidade e morbidade, principalmente nos casos de NET. Neste estudo encontramos maior associação com antibióticos betalactâmicos, tanto em frequência quanto em gravidade. Estes dados apontam para a necessidade de medidas adequadas de prevenção e tratamento destas síndromes.

* IAMSPE, São Paulo, SP.

Reações de hipersensibilidade a drogas em crianças: há fatores associados à gravidade?

Fabiana Andrade Nunes, Larissa Silva Brandão, Patricia Guerzet Ayres Bastos, Alex Eustáquio de Lacerda, Cristina Pisa, Fernanda Marcelino, Mara Morelo Rocha Félix, Gladys Queiroz, Daniela Raeder, Luiz Alexandre Rocha, Dirceu Solé, Ines Cristina Camelo Nunes, Luis Felipe Ensina*

Racional: As reações de hipersensibilidade a drogas (RHD) são um problema de saúde pública, mas existem poucos estudos em populações pediátricas, em nosso meio. O objetivo desse estudo é identificar potenciais fatores associados à gravidade das RHD em crianças. **Método:** Estudo transversal, multicêntrico, realizado a partir da análise de banco de dados de 96 pacientes menores de 18 anos com história de RHD, atendidos em dez centros especializados do Brasil, no período de março de 2016 a junho de 2018. Foram incluídos os casos com diagnóstico provável ou confirmado de RHD. Os pacientes foram divididos por critério de gravidade da reação em: não- Graves (somente manifestação cutânea) e graves (manifestação cutânea associada a acometimento de outros órgãos ou sistemas). Os grupos foram comparados quanto a dados clínicos e epidemiológicos e fixou-se em 5% o nível de significância. **Resultados:** Tinham diagnóstico confirmado ou provável de RHD 74% (71/96) dos pacientes e 34% eram graves. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto: à idade (< 6 anos x 6-18 anos); ao gênero; à frequência de reações imediatas e não-imediatas. Pacientes com reações graves não receberam tratamento injetável com maior frequência do que aqueles com reações não- Graves. A maioria dos pacientes com reações graves e não graves procurou atendimento médico (88% x 85%, $p = 0,78$). Antecedente pessoal de atopia foi mais frequente entre graves (67% x 51%, $p = 0,31$). Frequência familiar de atopia e de “alergia” a medicamentos foi semelhante em ambos os grupos. Os anti-inflamatórios não-esteroidais foram associados a 63% das reações graves e 49% das reações não- Graves ($p = 0,40$). **Conclusão:** Nesta população não houve associação significativa entre os fatores analisados e a gravidade das RHD. Mais estudos sobre o tema são necessários.

* Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Dep. de Pediatria, UNIFESP-EPM.

Reações de hipersensibilidade a drogas: há diferenças entre crianças e adultos?

Larissa Silva Brandão, Fabiana Andrade Nunes, Patricia Guerzet Ayres Bastos, Alex Eustáquio de Lacerda, Cristina Pisa, Fernanda Marcelino, Mara Morelo Rocha Félix, Gladys Queiroz, Daniela Raeder, Luiz Alexandre Rocha, Dirceu Solé, Inês Cristina Camelo Nunes, Luis Felipe Ensina*

Racional: As reações de hipersensibilidade a droga (RHD) acometem cerca de 7% da população, são imprevisíveis e representam risco em potencial à vida. Este estudo tem como objetivo avaliar o perfil das RHD e as possíveis diferenças entre adultos e crianças. **Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, realizado a partir da análise de banco de dados de 321 pacientes com história de RHD, atendidos em 10 centros especializados do Brasil, no período de março de 2016 a junho de 2018. Foram incluídos os casos com diagnóstico provável ou confirmado de RHD. Os pacientes foram divididos por faixa etária em crianças (menor de 18 anos) e adultos (maior ou igual a 18 anos), sendo os dois grupos comparados de acordo com dados clínicos e epidemiológicos, e fixou-se em 5% o nível de significância. **Resultados:** Tinham diagnóstico provável ou confirmado 81,6% (262/321) dos pacientes. Entre os adultos houve predomínio significativo de RHD no sexo feminino, as reações foram mais frequentemente do tipo imediatas e associadas a comorbidades não infecciosas. Em crianças, as reações não-imediatas foram mais comuns e relacionadas a quadros febris e/ou infecções. História familiar de atopia foi mais comum em crianças. A frequência de reação por anti-inflamatórios não esteroidais foi maior nos adultos, e por antibióticos nas crianças. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às manifestações clínicas, gravidade, história pessoal de atopia ou antecedente familiar de RHD. **Conclusões:** O perfil de RHD em adultos e crianças difere quanto ao tempo de reação, presença de co-fatores associados e grupos de fármacos envolvidos. Tais diferenças podem representar instrumentos importantes a serem utilizados na avaliação e diagnóstico das RHD e auxiliar no manejo desses casos na prática clínica.

* UNIFESP, São Paulo, SP.