

pediatria **atualize-se**



Testes de triagem para erros inatos da imunidade • Página 4

Sibilância recorrente do lactente e pré-escolar • Página 6

Reações de hipersensibilidade a medicamentos • Página 9

Alergia e Imunologia em Pediatria



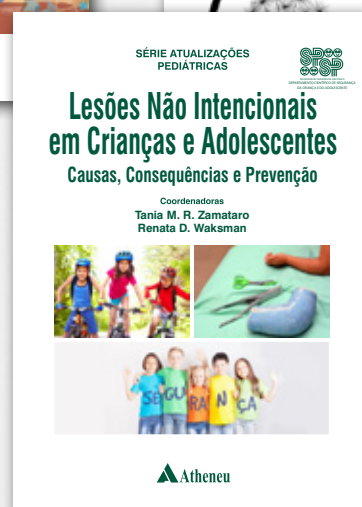
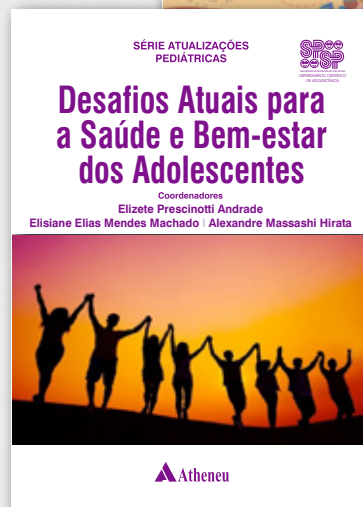
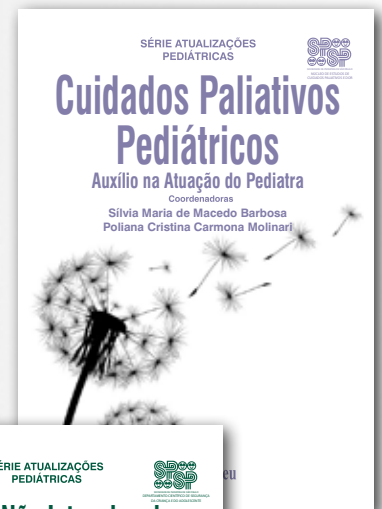
Atualizações pediátricas

Confira os livros da série em parceria com a Editora Atheneu que serão lançados dia 28 de março, às 14h30 no

16º CONGRESSO
PAULISTA
de Pediatria

27 a 30 | MARÇO 2024

CENTRO DE CONVENÇÕES FREI CANECA | SÃO PAULO SP



WWW.SPSP.ORG.BR

Expediente

Diretoria da Sociedade
de Pediatria de São Paulo
Triênio 2022-2025

Diretoria Executiva

Presidente
Renata Dejtjar Waksman
1º Vice-presidente
Sulim Abramovici
2º Vice-presidente
Claudio Barsanti
Secretária-geral
Maria Fernanda B. de Almeida
1º Secretário
Ana Cristina Ribeiro Zollner
2º Secretário
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck
1º Tesoureiro
Aderbal Tadeu Mariotti
2º Tesoureiro
Paulo Tadeu Falanghe

Diretoria de Publicações

Diretora
Cléa R. Leone
Coordenadores do *Pediatria
Atualize-se*
Antonio Carlos Pastorino
Mário Cícero Falcão

Departamento colaborador:
Alergia e Imunologia

Informações Técnicas

Produção editorial
Sociedade de Pediatria
de São Paulo
Jornalista responsável
Paloma Ferraz (MTB 46219)
Revisão
Lucia Fontes
Projeto gráfico e diagramação
Lucia Fontes

Foto de capa
© odua
depositphotos.com

Periodicidade: bimestral
Versão eletrônica: www.spsp.org.br

Contato comercial
Karina Aparecida Ribeiro Dias:
karina.dias@apm.org.br
Malu Ferreira:
malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção
Paloma Ferraz:
paloma@spsp.org.br

ISSN 2448-4466

• *editorial*

Alergia e Imunologia em Pediatria

Ao se iniciar mais um ano deste boletim, venho agradecer aos pediatras pelo interesse em “nosso” *Pediatria Atualize-se* e, também, a todos os Departamentos Científicos, Núcleos de Estudos e Grupos de Trabalho que colaboram com seus artigos.

A área de Alergia e Imunologia vem se desenvolvendo de maneira rápida e os novos conhecimentos de Imunologia têm proporcionado melhor entendimento das doenças alérgicas e dos erros inatos da imunidade (EII), fazendo com que os tratamentos se tornem cada vez mais personalizados e eficientes. O Departamento de Alergia e Imunologia da SPSp nos oferece, nesta edição, três importantes e desafiadores assuntos na sua área:

Os testes de triagem neonatal vem aumentando seu poder diagnóstico precoce de muitas doenças, algumas delas de alto risco para complicações e até mesmo risco de vida, se diagnosticadas tardiamente. No caso de EII, como o SCID (*Severe Combined immunodeficiency*) e a agamaglobulinemia, os países que implementaram seu uso no teste do pezinho têm alcançado ótimos resultados na rápida detecção e tratamento desses EII e o município de São Paulo já incorporou sua realização. Não podemos esquecer que esses resultados são apenas uma triagem e os pacientes devem ser rapidamente encaminhados a centros especializados para sua confirmação.

Outro assunto que representa uma boa parte dos atendimentos pediátricos nos primeiros anos de vida é a sibilância nos lactentes e pré-escolares, com todas as implicações de internações e investigação dos diversos diagnósticos diferenciais, além das alergias, muito bem apresentadas no artigo. Tratar os sintomas não deixa de ser importante, mas tendo em mente que a reavaliação constante pode mostrar outros achados da “marcha atópica”, que facilitam a manutenção dos tratamentos profiláticos ou a necessidade de novos exames que vão direcionar o tratamento específico.

O último tópico desta edição apresenta as reações a medicamentos que, na maioria dos casos, são diagnosticadas erroneamente e, muitas vezes, impedem o uso de antitérmicos e antibióticos de uso comum nas crianças. Os achados cutâneos estão presentes em muitas infecções virais que são comuns na faixa etária pediátrica e podem facilmente ser confundidos com reações alérgicas. Uma anamnese detalhada e evolutiva é de grande ajuda nesses casos e, na dúvida, o encaminhamento ao especialista se torna importante. Lembrar que o exagero no uso de medicamentos pode acarretar uma confusão em relação aos efeitos diretos das medicações que são previsíveis e dose-dependentes (reações do Tipo A) e não se tratam de reações não relacionadas às doses e imprevisíveis (reações do Tipo B).

Desejo a todos os leitores um ótimo ano de 2024 e que aproveitem os conteúdos deste e de outros números do *Atualize-se*, que vem trazendo assuntos práticos e interessantes aos pediatras.

Antônio Carlos Pastorino
Editor da Diretoria de Publicações



Arquivo pessoal

• *sumário*

Testes de triagem para erros inatos da imunidade

por Cristina Frias Sartorelli de Toledo Piza e Joaquina Maria Corrêa Bueno

4

Sibilância recorrente do lactente e pré-escolar

por Patrícia Schiavotello Stefanelli e Vera Esteves Vagnozzi Rullo

6

Reações de hipersensibilidade a medicamentos

por Luís Felipe Ramos Berbel Angulski

9

www.spsp.org.br • pediatria@spsp.org.br • [@sociedadespsp](https://www.instagram.com/sociedadespsp) nas redes sociais

Testes de triagem para erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade (EII), anteriormente denominados imunodeficiências primárias, representam um grupo crescente e heterogêneo de doenças, geneticamente determinadas, que causam alterações no sistema imunológico e cursam com maior suscetibilidade a infecções, manifestações inflamatórias, alergias, distúrbios autoimunes e neoplasias.¹⁻³

Estima-se uma incidência dos EII de até 1:2000 nascidos vivos, com alta morbidade e mortalidade associadas.^{4,5}

A classificação dos EII, realizada periodicamente pelo Comitê de Especialistas da *International Union of Immunological Societies* (IUIS), subdivide as doenças em 10 grupos, conforme os aspectos clínicos e laboratoriais de cada uma. Em seu último relatório, publicado em maio de 2022, foram listados 485 defeitos genéticos.⁶

A classificação mais atual subdivide os EII em 10 grupos:

1. Imunodeficiência combinada afetando imunidade celular e humoral;
2. Imunodeficiência combinada com características sindrômicas ou associada a síndromes;
3. Deficiências predominantemente de anticorpos;
4. Doenças da desregulação imunológica;
5. Defeitos congênitos dos fagócitos;
6. Deficiência na imunidade inata;
7. Síndrome autoinflamatória;
8. Deficiência no sistema complemento;
9. Falência medular;
10. Fenocópias de imunodeficiência.

O diagnóstico precoce dos EII é fundamental e constitui um grande desafio para o manejo adequado desses pacientes. A demora na instituição da terapêutica está associada à lesão orgânica irreversível, especialmente pulmonar, e alta taxa de mortalidade,⁷ além de impactar negativamente a qualidade de vida dos acometidos⁸ e gerar custos para os sistemas de saúde.⁹ Apesar dos esforços das diversas sociedades voltadas para o estudo e tratamento de pacientes com imunodeficiência, por meio da elaboração e distribuição de material educativo para médicos e pacientes, o atraso no diagnóstico continua uma realidade na vida dos portadores de EII, chegando, em média, a 6-7 anos desde o início dos sintomas.^{10,11} Nesse cenário, os testes de triagem representam uma ferramenta relevante para minimizar o atraso diagnóstico dos EII.

Cristina Frias S. de Toledo Piza

Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica. Doutora em Ciências pela EPM/UNIFESP. Preceptora afiliada à residência de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da EPM/UNIFESP.

Joaquina Maria Corrêa Bueno

Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica. Mestre em Pediatria pela FMB/UNESP. Preceptora afiliada à residência de Pediatria do HM Dr. José de Carvalho Florence (São José dos Campos-SP).

Testes de triagem para EII

Os testes de triagem são ferramentas importantes para a detecção precoce de pacientes portadores de EII e são classificados em testes de triagem populacional e testes de triagem de oportunidade.

1. Testes de triagem populacional:

- **Biomarcador de linfócitos T *naïve* - TRECs** (*T cell receptor excision circles*), ou seja, círculos de excisão de receptores de células T: são pequenos círculos ou fragmentos de DNA que sobram das células T durante sua passagem pelo timo à medida que ocorre o rearranjo dos genes de receptores de células T (TCR) na geração de uma nova célula. Indica a quantidade de maturação de células T recém-geradas no timo (ou células T *naïve*) e ocorre em aproximadamente 70% dos linfócitos T.^{12,13} A quantificação dos TRECs permite identificar neonatos e lactentes jovens que apresentam baixo número de células T circulantes, como os portadores das formas típicas de imunodeficiência combinada grave (SCID - *severe combined immunodeficiency*), síndrome de DiGeorge ou outras afecções que ocasionam perda secundária de células T *naïve* circulantes.¹²

É importante ressaltar que em algumas formas de EII caracterizadas por prejuízo funcional das células T, e naquelas causadas por defeito da adenosina deaminase (ADA), a quantificação dos TRECs pode resultar normal.¹²⁻¹⁴

- **Biomarcador de linfócitos B - KRECs** (*kappa-deleting recombination excision circles*), ou seja, círculos de excisão de recombinação com exclusão da cadeia kappa: são segmentos circulares de DNA gerados nas células B durante sua maturação na medula óssea, isto é, são formados círculos de excisão do receptor da imunoglobulina kappa de cadeia leve. A formação de KREC é observada em aproximadamente 50% dos linfócitos B.^{12,13} A contagem baixa ou ausente de KRECs pode refletir uma linfopenia de células B, destacadamente a agamaglobulinemia ligada ao X ou a SCID células B.¹² No entanto, a testagem de KRECS não permite diagnosticar os casos de deficiência de anticorpos que cursam com número normal de células B ou aqueles de aparecimento mais tardio, como a imunodeficiência comum variável – um dos tipos mais comuns de deficiência de anticorpos.^{12,13} Testes que quantificam o número de cópias de TRECs e KRECs por meio do teste do pezinho são considera-

dos uma ferramenta valiosa para triagem neonatal e de lactentes mais jovens para EII, visando o diagnóstico precoce de deficiências graves de células T e B.^{12,13}

2. Testes de triagem de oportunidade

Os testes de triagem de oportunidade se referem a testar quando a oportunidade surge, como ocorre nos casos de consultas em serviços de saúde por algum motivo.¹⁵

Portadores de EII recorrem aos centros de atenção à saúde e a uma variedade de especialistas, chegando a mais de cem o número de consultas realizadas antes que o diagnóstico da doença seja suspeitado e estabelecido.¹⁶ Ao longo do tempo, tais consultas e exames laboratoriais realizados em diferentes momentos, representam oportunidade inestimável para a identificação de pacientes com EII, até então, não suspeitada.¹⁵

- **Hemograma:** a avaliação cuidadosa desse exame oferece muitos achados que podem ser relevantes no direcionamento da investigação diagnóstica de EII. A presença de anemia – principalmente autoimune; leucocitose persistente ($>20.000/\text{mm}^3$) – nos defeitos de adesão leucocitária, doença granulomatosa crônica; neutropenia ($<1.500/\text{mm}^3$) – síndrome de Kostmann ou neutropenia congênita grave; eosinofilia e/ou grânulos gigantes em neutrófilos – na síndrome de Chédiaki-Higachi; linfopenia, que nos primeiros meses de vida é definida se inferior a $2.500/\text{mm}^3$ – presente nos defeitos da imunidade celular; monocitopenia ($<500/\text{mm}^3$) – observada na síndrome monoMAC com monocitopenia na vigência de infecção por micobactéria, dentre outras; plaquetopenia, com ou sem a presença de microplaquetas – na síndrome de Wiskott-Aldrich.^{17,18}

- **Teste da globulina calculada (GC):** níveis séricos baixos de IgG impactam diversos exames laboratoriais.¹⁵ Um estudo recente envolvendo crianças e adolescentes demonstrou que a globulina calculada (diferença entre proteínas totais e albumina séricas) e a fração gamaglobulina, obtidas por meio da eletroforese de proteínas, se encontraram baixas em indivíduos com hipogamaglobulinemia,¹⁹ podendo ser utilizado como sinal de alerta para deficiência quantitativa de anticorpos (Quadro 1). A eletroforese de proteínas no sangue é um teste simples e amplamente utilizado por pediatras e outros especialistas para investigação de diversas anormalidades das proteínas séricas e representa uma oportunidade para a detecção de hipogamaglobulinemia.²⁰⁻²²

A quantificação de TRECs e KRECs associada à determinação de globulina calculada e da fração gamaglobulina,

Quadro 1 — Valores de corte para a detecção de hipogamaglobulinemia de acordo com a faixa etária

Faixa etária	IgG \leq p3	Valor de corte GC	Valor de corte da fração gama
1-3 anos	< 320 mg/dL	23,1 g/L	3,55 g/L
4-9 anos	< 500 mg/dL	24,8 g/L	5,65 g/L
10-17 anos	< 600 mg/dL	24,1 g/L	6,2 g/L

Fonte: Piza CF, et al., 2021.¹⁹

GC – globulina calculada

somados à avaliação cuidadosa do hemograma, apresentam potencial em elevar a taxa de diagnóstico precoce dos EII por defeitos nas imunidades celular e/ou humoral.

Embora nem todos os EII possam ser identificados pelos testes de triagem populacional e/ou de oportunidade, eles são fundamentais para a prática pediátrica, pois são exames realizáveis por grande parte dos laboratórios de análise, principalmente nos grandes centros, auxiliando significativamente na condução diagnóstica da muitos EII, especialmente os mais graves. Para o diagnóstico definitivo dos diversos tipos de EII, testes laboratoriais adicionais específicos devem ser solicitados levando em consideração as principais suspeitas diagnósticas, devidamente norteadas por suas manifestações clínicas.

Mensagem final das autoras

Embora não sejam exclusividade da faixa etária pediátrica, aproximadamente 80% dos EII se manifestam na infância. Os testes de triagem são fundamentais para seu auxílio diagnóstico e, portanto, é essencial que o pediatra conheça e saiba interpretá-los à luz das manifestações clínicas sugestivas de EII.

Referências

1. Bucciol G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. F1000Res. 2020;F1000 Faculty Rev-194.
2. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:599-623.
3. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):61.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2022;42:1473-507.
5. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1186-205.e1-78.
6. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2022;42:1508-20.
7. Piatosa B, Pac M, Siewiera K, Pietrucha B, Klaudel-Dreszler M, Heropolitanska-Pliska E, et al. Common variable immune deficiency in children-clinical characteristics varies depending on defect in peripheral B cell maturation. J Clin Immunol. 2013;33:731-41.
8. Barlogis V, Mahlaoui N, Auquier P, Fouyssac F, Pellier I, Vercasson C, et al. Burden of poor health conditions and quality of life in 656 children with primary immunodeficiency. J Pediatr. 2018;194:211-17.
9. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: a literature review. Clin Immunol. 2020;213:108359.
10. Slade CA, Bosco JJ, Binh Giang T, Kruse E, Stirling RG, Cameron PU, et al. Delayed diagnosis and complications of predominantly antibody deficiencies in a cohort of Australian adults. Front Immunol. 2018;9:694.
11. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. J Clin Pathol. 2005;58:546-7.
12. Şentürk G, Yin Ng Y, Eltan SB, Başer D, Ogulur I, Altındirek D, et al. Determining T and B cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls. Scand J Immunol. 2022;95: e13130.
13. Sandhu A, Heimall J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and related issues. In: Chang C (Ed.). Allergic and Immunologic Diseases. V.1 London: Elsevier Inc.; 2022.
14. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, Verschuren MC, Borleffs JC, Boucher CA, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. Nat Med. 2000;6:1036.
15. Holding S, Jolles S. Current screening approaches for antibody deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15:547-55.
16. Routes J, Costa-Carvalho B, Grimbacher B, Paris K, Ochs HD, Filipovich A, et al. Health-related quality of life and health resource utilization in patients with primary immunodeficiency disease prior to and following 12 months of immunoglobulin g treatment. J Clin Immunol. 2016;36:450-61.
17. Grumach AS, Goudouris ES. Erros inatos da imunidade: como diagnosticar? J Pediatr (Rio J). 2021;97:84-90.
18. Squire JD, Leiding JW. Testing the innate immune system. In: Chang C (Ed.). Allergic and Immunologic Diseases. V.1 London: Elsevier Inc.; 2022.
19. Piza CF, Aranda CS, Solé D, Jolles S, Condino-Neto A. Serum protein electrophoresis may be used as a screening tool for antibody deficiency in children and adolescents. Front Immunol. 2021;12:712637.
20. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, Misbah SA, Chapel HM. Granulomatous disease: distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. Clin Immunol. 2008;128:18-22.
21. Toro ME, Ceballos IV, Capote AC, Kokuina E, Bruzón Y, Figueredo NC. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin. 2022;18:513-7.
22. Sampaio LR, Silva MC, Oliveira NA, Souza CL. Avaliação bioquímica do estado nutricional. In: Sampaio LR. Org Avaliação nutricional [online]. Salvador: EDUFBA, 2012, pp 49-72.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Sibilância recorrente do lactente e pré-escolar

Sibilância é um dos problemas mais frequentes do consultório, podendo ocorrer em até 50% das crianças no primeiro ano de vida e até um terço nos pré-escolares.¹ Quando recorrente, está associada a maior consumo de recursos em saúde (consultas, internações, absenteísmo profissional dos pais), prejuízo da qualidade de vida, além de ser importante causa de morbidade na faixa etária pediátrica. Portanto, esses sintomas devem ser valorizados e confirmados pelo médico. Costuma-se chamar de “lactente sibilante” o lactente que apresenta três ou mais episódios de sibilância no período de um ano ou continuamente, por um mês.² No passado, houve classificação baseada nos sintomas (episódicos ou múltiplos) e no tempo, sibilância transitória (início e término antes dos três anos), persistente (início antes dos três anos e término aos seis anos) e início tardio (início após os três anos), mas sempre foi um desafio transpor para as situações clínicas da vida real. Observa-se que em crianças que sibilam mais que 10 dias após uma infecção de trato respiratório, apresentam episódios graves, mais de três episódios ao ano, piora noturna, tosse após risada, história pessoal ou familiar de sensibilização alérgica há maior probabilidade de serem asmáticas.

Epidemiologia

Entre os estudos epidemiológicos destaca-se o Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL), com cerca de 30 mil lactentes entre 12 e 15 meses de 17 centros, entre eles o Brasil, no qual, através de questionários padronizados, foi avaliada a presença de sibilância recorrente no período de 12 meses de vida e fatores associados, como infecções respiratórias e a história familiar de asma.³ Entretanto, outros estudos multicêntricos apontaram o contato com tabagistas como importante fator de risco e o aleitamento materno como fator de proteção para sibilância, além do predomínio do sexo masculino.

Fisiopatologia

A sibilância pode acontecer devido às características anatômicas e funcionais do lactente, como as vias aéreas de menor calibre, maior resistência nas vias aéreas periféricas, maior número de glândulas mucosas, maior produção de muco, complacência pulmonar diminuída, menor número de poros de Khon e canais de Lambert, diafragma mais horizontalizado, cartilagem da traqueia e brônquios

menos rígida tendendo ao colapamento.

Outros fatores implicados na recorrência da sibilância são:

- infecções virais do trato respiratório superior, especialmente pelo vírus sincicial respiratório nos lactentes e rinovírus nas crianças maiores, além de adenovírus, metapneumovírus, bocavírus, parainfluenza, influenza, coronavírus, enterovírus;
- prematuridade, sobretudo extrema, que aumenta a probabilidade de sibilância recorrente, sendo esta duas vezes maior entre os prematuros de 500 a 1000g comparado aos de 2000g ou mais;
- alterações ambientais, exposição ao tabaco e à poluição por combustíveis, que podem interferir na função brônquica, afetando diretamente o revestimento das vias aéreas ou modificando as complexas vias imunológicas.

Diagnóstico

A anamnese e o exame físico detalhado são as principais ferramentas do pediatra no diagnóstico e acompanhamento dos lactentes e pré-escolares sibilantes. Informações sobre o histórico da doença, frequência dos sintomas, conhecimento dos fatores desencadeantes, assim como diferenciar sibilos de outros sons relacionados à obstrução de via aérea superior são de fundamental importância. É uma condição altamente heterogênea, que inclui muitos diagnósticos diferenciais (Tabela 1) em que o maior desafio é o diagnóstico de asma, que necessita de um acompanhamento de longo período.

A utilização das provas de função pulmonar nessa faixa etária e medidas dos marcadores de inflamação são de difícil acesso e realizadas apenas em ambientes acadêmicos de pesquisa.⁴

Tratamento

O tratamento será direcionado à principal hipótese diagnóstica feita durante a investigação. Considerando a hipótese de asma de início precoce, recomenda-se uma abordagem de tratamento com etapas progressivas com base na frequência dos sintomas, risco de exacerbação, resposta inicial ao tratamento. O objetivo do tratamento regular é reduzir os sintomas e diminuir o risco de exacerbações e complicações pelo efeito secundário das medicações. Embora possam ocorrer exacerbações em criança com sintomas controlados, o risco é maior se estiver mal controlada.⁵

Patrícia Schiavotello Stefanelli

Título de Especialista em Pediatria pela AMB/SBP. Certificado de atuação na área de Alergia e Imunologia Pediátrica pela AMB/SBP. Médica assistente na área de Alergia e Imunologia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP/USP.

Vera Esteves Vagnozzi Rullo

Mestrado, doutorado e pós-doutorado em Alergia e Imunologia Pediátrica pela UNIFESP. Professora chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. TEP e Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI.

Nas crises agudas de chiado, pode ser utilizado o broncodilatador de curta duração a cada 4 a 6 horas, dependendo da necessidade. Se a história e os sintomas sugerirem o diagnóstico de asma e não estiverem controlados, como mais de três episódios de sibilância em uma estação do ano, episódios graves induzidos por vírus, necessidade de broncodilatador ou cursos de antibióticos em período inferior a

cada 6-8 semanas, o paciente precisa de um medicamento regular com baixas doses de corticosteroide inalado (CI).⁵

Até os quatro anos de idade, tanto o beta 2 agonista de curta duração como o CI devem ser inalados por nebulização ou, de preferência, por inaladores dosimetrados, com espaçadores valvulados. As crianças maiores devem utilizar adaptador bucal. Como segunda opção, há o antago-

Tabela 1 – Principais diagnósticos diferenciais de sibilância em menores de 5 anos

Etiologia	Achados clínicos	Investigação
Asma de início precoce	Sintomas recorrentes de tosse seca, dispneia, sibilos, limitação da atividade física e despertar noturno associados com exposição a aeroalérgenos ou fatores irritantes e também com o riso e choro. Sensibilização a aeroalérgenos. História de asma em parentes de primeiro grau. Dermatite atópica. Melhora significativa após dois a três meses de tratamento para asma com corticoide inalatório e retorno dos sintomas com a suspensão.	IgE total. IgE específica para alérgenos. Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para aeroalérgeno. Espirometria.
Sibilância associada com infecção viral	Sibilos frequentes de início precoce. Frequentar creche ou morar em casas com aglomeração.	Histórico do paciente. Exclusão de outras causas.
Distúrbio de deglutição ou doença do refluxo gastroesofágico (aspiração)	Tosse associada à alimentação/"chiado" no peito/pneumonias de repetição/vômito recorrente.	Avaliação fonoaudiológica da deglutição. Videodeglutograma. Radiografia de tórax. Phmetria. Laringoscopia.
Bronquiolite obliterante pós viral	Bronquiolite grave/pneumonia.	Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).
Malformação broncopulmonar	Sibilos contínuos. Sibilos relacionados à posição do lactente.	TCAR. Broncoscopia.
Displasia broncopulmonar	Parto prematuro. Ventilação mecânica e oxigenoterapia prolongada.	Histórico do paciente. TCAR.
Sibilância associada a inalantes	Exposição ao tabaco. Poluentes domésticos (exemplo: fogão à lenha).	Histórico do paciente. Visita domiciliar.
Tuberculose	Exposição a paciente com tuberculose. Tosse crônica, "chiado", febre diária	Radiografia de tórax. TCAR. PPD. Teste de liberação Interferon gama (IGRA).
Cardiopatia	Sopro cardíaco. Taquipneia persistente. Taquicardia. Falência do crescimento.	Radiografia de tórax. TCAR. Ecocardiograma.
Aspiração de corpo estranho	Episódio de engasgo agudo.	Radiografia de tórax. Broncoscopia.
Fibrose cística	Tosse produtiva. Esteatorreia. Falência de crescimento.	Triagem neonatal. Cloro no suor. Estudo genético.
Anel vascular	Respiração ruidosa persistente e sem resposta ao corticoide inalatório.	Ecocardiograma.

Fonte: Mocelin HT, et al., 2022.⁴

PPD: derivado proteico purificado ou teste de Mantoux.



nista do receptor de leucotrieno (montelukaste), que pode bloquear a broncoconstrição e reduzir a inflamação da via aérea, porém com menor efeito na redução das exacerbações. Entretanto, os pais devem ser orientados sobre o risco de alterações do sono e distúrbio de comportamento. Os agentes beta-agonistas de longa ação não são recomendados para essa faixa etária.

Tabela 2 — Doses de CI sugeridas pelo GINA (*Global Initiative for Asthma*) para menores de 5 anos

Corticoide inalado	Baixa dose total (mcg/dia)	Idade liberada
Dipropionato de beclometasona spray oral (HFA, partículas normais)	100	≥ 5 anos
Dipropionato de beclometasona spray oral (HFA, partículas extra-finas)	50	≥ 5 anos
Budesonida flaconete (nebulizada)	500	≥ 1 ano
Propionato de fluticasona spray oral (HFA)	50	≥ 4 anos
Furoato de mometasona spray oral (HFA)	100	≥ 5 anos

Fonte: Global Initiative for Asthma, 2023.⁶

Mensagem final das autoras

Sibilância recorrente no lactente e pré-escolar é muito frequente nos consultórios pediátricos e uma avaliação detalhada na história é importante para determinar os exames complementares que serão necessários e os possíveis diagnósticos diferenciais, para que possamos determinar um tratamento mais específico.

Referências

1. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:664-70.
 2. Ribeiro JD, Brito MC. Sibilância recorrente do lactente e pré-escolar. In: Bezerra PG, Brito RC, Brito MC, editors. *Pneumologia Pediátrica.* Rio de Janeiro: Medbook, 2016, p. 167-78.
 3. Chong Neto HJ, Solé D, Camargos P, Rosário NA, Sarinho EC, Chong-Silva DC, et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2:163-208.
 4. Mocelin HT, Silva Filho LV, Castro-Rodríguez JA, Sarria EE, Fischer GB. The wheezy infant: a viewpoint from low-middle income countries. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2022. In press.
 5. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:1217-70.
 6. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023.* Updated July 2023 [cited 2024 Jan 10]. Available from www.ginasthma.org.
- Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Reações de hipersensibilidade a medicamentos

Luís Felipe Ramos Berbel Angulski

Médico especialista em Pediatria e Alergia e Imunologia. Doutor em Doenças Tropicais pela Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Professor e preceptor da Uninove - Campus Bauru, do Hospital das Clínicas - USP Bauru e do Hospital Estadual de Bauru - Serviço de Alergia e Imunologia.

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) são incluídas no grupo de reações do tipo B, nas quais existe um mecanismo imunológico envolvido na sua fisiopatogenia. Elas podem ocorrer de forma imprevisível, mesmo com doses corretas dos fármacos, em indivíduos geneticamente predispostos.¹ Elas são descritas, mundialmente, em cerca de 2,9 a 16,8% das crianças, variando amplamente de acordo com a região geográfica, havendo poucos estudos bem delineados nesta população específica.²

Os estudos ainda são controversos em relação à faixa etária pediátrica mais acometida por RHM, com alguns estudos relatando maior risco nos lactentes abaixo de um ano, enquanto outros citam os adolescentes acima de 11 anos como os grupos mais acometidos.^{3,4} Parece não existir diferença quanto ao sexo, mas a necessidade de polifarmácia, citada como um fator de risco em idosos, parece ser um fator de risco em crianças portadoras de doenças crônicas.⁵

Considerando os diferentes grupos de medicamentos, são relatados na literatura médica casos de reações em crianças principalmente envolvendo os antibióticos beta-lactâmicos (especialmente penicilina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticonvulsivantes e vacinas.⁵

Fisiopatogenia

As RHM podem ocorrer por mecanismos classificados por Gell e Coombs em quatro tipos, sendo que o tipo IV é sub-classificado em quatro subtipos (IV a-d), por Pichler (Tabela 1).^{6,7}

As chamadas reações imediatas (tipo I) são aquelas que podem ocorrer de uma até seis horas após a ingestão do fármaco, podendo se manifestar com urticária, angioedema, *rash* difuso, prurido, sintomas respiratórios, gastrointestinais ou a combinação desses no quadro de anafilaxia. Já as reações tardias ocorrem geralmente após uma hora da ingestão, podendo se estender a dias e até semanas após o uso do fármaco culpado. As RHM mais frequentes se manifestam com alterações cutâneas, principalmente na forma de dois fenótipos: urticária ou exantema máculo-papular.⁶

Diagnóstico

A investigação das RHM ainda é um assunto bastante complexo, tendo em vista a grande limitação de ferramentas complementares disponíveis para se confirmar a relação causal definitiva entre uma reação e o uso de um

Tabela 1 – Classificação das RHM de acordo com os mecanismos de Gell e Coombs modificados

Tipo de hipersensibilidade	Mecanismo envolvido	Manifestação clínica
I – Imediata	IgE, mastócitos e basófilos	Anafilaxia, urticária, angioedema, asma
II – Citotóxica	IgM, IgG, sistema complemento e fagocitose	Citopenias, pênfigos, pneumonites, anemias hemolíticas
III – Imunocomplexos	IgM, IgG, sistema complemento e fagocitose	Doença do soro, febre, vasculites
IV – Tardia		
IVa	CD4 (Th1), macrófagos	Dermatite de contato
IVb	CD4 (Th2), eosinófilo	EMP, DRESS
IVc	CD4, CD8 (CLT)	EMP, SSJ/NET
IVd	CD4, neutrófilo	PEGA

CD4 (Th): linfócito T auxiliar (*helper*). CD8 (CLT): linfócito T citotóxico.

EMP: exantema máculo papular. DRESS: reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos. SSJ/NET: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrose Epidérmica Tóxica.

PEGA: pustulose exantemática generalizada aguda.

Fonte: Adaptada de Motta AA et al. 2005.^{6,7}

determinado medicamento. Considerando apenas dados da história clínica, não é possível confirmar a maioria dos casos. Porém, a anamnese detalhada, estruturada em uma linha de tempo, ainda é um pilar fundamental. O mais importante na avaliação do paciente com RHM é se tentar fenotipar a reação, caracterizando de forma adequada a manifestação cutânea apresentada pelo paciente. Diante de qualquer suspeita, deve-se orientar a evitação do fármaco e das possíveis reações cruzadas com outros medicamentos e realizar o encaminhamento para o especialista em Alergia e Imunologia.

Nas reações imediatas, pode-se realizar a pesquisa de sensibilização IgE-mediada pelos testes cutâneos (*prick test* ou intradérmico de leitura imediata) ou dosagem sérica de IgE-específica (sIgE). Infelizmente, existem poucas medicações com exames de sIgE disponíveis, com sensibilidade baixa. Na realização dos testes cutâneos, o especialista deve seguir orientação quanto à padronização das concentrações não irritativas dos fármacos, disponíveis em guias e diretrizes. Já nas reações tardias, é possível realizar investigação com utilização de testes de contato (*patch test*) ou intradermorreação de leitura tardia, constituindo também exames com baixa sensibilidade.⁸

Diante de testes negativos, o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo é o teste de provocação, o qual deve ser realizado pelo especialista, em ambiente controlado e com todo o material necessário para tratar o paciente diante de reações graves, principalmente no contexto de anafilaxias. São contraindicados os testes de provocação no caso de farmacodermias com reações multissistêmicas relacionadas a RHM, com envolvimento hepático, renal, hematológico ou neurológico e as Reações Adversas Cutâneas Graves (SCAR - *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), como a Síndrome de Stevens-Johnson/Necrose Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), reação induzida por droga e com sintomas sistêmicos e eosinofilia (DRESS - *Drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms*) e PEGA - Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (no inglês AGEP - *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*).⁹

Conclusão

Na suspeita de RHM em crianças e adolescente, é fundamental o encaminhamento para o especialista em Alergia e Imunologia, o qual irá realizar os testes diagnósticos disponíveis e o teste de provocação. Um erro muito comum na prática pediátrica é rotular facilmente o paciente sendo portador de RHM quando apresenta qualquer *rash* ou urticária. Muitas vezes, tais manifestações são resultado de quadros infecciosos, virais na sua maioria, que coincidem com a utilização de algum fármaco.

Além disso, é importante que o pediatra tenha conhecimento sobre o risco de RHM de forma cruzada entre os diversos AINEs, incluindo nesse grupo os antitérmicos dipirona e paracetamol. Cabe ao especialista realizar os testes de provocação com drogas alternativas para, de forma segura, liberar o uso de algum substituto.

No grupo dos betalactâmicos, é importante enfatizar que muitas das reações cruzadas que ocorrem entre os

antibióticos é decorrente da similaridade da estrutura química entre as cadeias laterais dos fármacos, cabendo, novamente, ao especialista decidir quais fármacos são seguros.

Portanto, na prática, observamos que os pacientes são facilmente rotulados como portadores de alergias medicamentosas, sendo que, após investigação adequada, uma minoria se confirma realmente ser alérgico. Tal conduta tem impacto negativo, que pode perdurar na vida do paciente, colocando-o em risco de utilização de fármacos que não sejam a primeira escolha no tratamento de uma determinada doença, bem como contribuir para o surgimento de resistência aos antimicrobianos, no contexto dos antibióticos.¹⁰

Mensagem final do autor

As reações de hipersensibilidade medicamentosa (RHM) são frequentemente diagnosticadas de forma equivocada entre as crianças e adolescentes. A maior parte das reações são manifestações de quadros infecciosos coincidentes ao uso de algum fármaco. Para o correto diagnóstico das RHM, é fundamental realizar uma anamnese detalhada, baseada na linha do tempo, relacionando o início do uso do fármaco e surgimento dos sinais e sintomas, associada à investigação pelo especialista em Alergia e Imunologia.

A partir da realização de testes cutâneos e/ou provocações, sempre sob supervisão, em ambiente controlado e preparado para possíveis reações graves, o médico especialista poderá confirmar ou excluir o diagnóstico de RHM.

A simples rotulação da criança ou adolescente como sendo portador de RHM pode ser prejudicial, expondo-o à utilização de fármacos alternativos, nem sempre tão eficazes, além de contribuir para a resistência antimicrobiana, principalmente no contexto dos antibióticos.

Referências

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
2. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061.
3. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. *Lancet*. 2000;355:1613-4.
4. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:801-10.
5. Park JS, Suh DI. Drug allergy in children: what should we know? *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:203-210.
6. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171:166-79.
7. Motta AA, Kalil K, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopat*. 2005;28:73-83.
8. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:S16-116.
9. Rukasin CR, Norton AE, Broyles AD. Pediatric drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:11.
10. Banerji A, Solensky R, Phillips EJ, Khan DA. Drug allergy practice parameter updates to incorporate into your clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:356-68.e5.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



Primeiros

mil dias
pelo futuro das crianças!

FEVEREIRO SAFIRA

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Os primeiros mil dias são fundamentais para que a criança possa atingir o seu potencial máximo de crescimento e desenvolvimento na vida adulta

Fevereiro Safira – Primeiros mil dias pelo futuro das crianças.
Uma campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo





bork | depositphotos.com

Atenção ao cuidado do bebê



prematuro

Sociedade de Pediatria de São Paulo

MARÇO LILÁS

MARÇO LILÁS ATENÇÃO AO CUIDADO DO BEBÊ PREMATURO

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo para destacar a importância do seguimento diferenciado para os bebês prematuros

