

Reações de hipersensibilidade a medicamentos

Drug hypersensitivity reactions

Luis Felipe Ensina¹, Fátima Rodrigues Fernandes², Giovanni Di Gesu³
Maria Fernanda Malaman⁴, Maria Letícia Chavarria⁵, Luiz Antonio Guerra Bernd⁶

Resumo

Reações adversas a drogas são eventos comuns na prática clínica. As reações de hipersensibilidade representam aproximadamente de 25 a 30% das reações a medicamentos. A pele é o órgão mais frequentemente acometido sendo comuns erupção morbiliformes e urticária. Dermatites graves como TEN, SJS e DRESS também são associadas a medicamentos, porém tem menor incidência. O risco dessas reações e a crescente disponibilidade de novas drogas mantém o tema atual e determinam a necessidade de atualização constante. Na parte I deste Guia sobre Hipersensibilidade a Medicamentos os autores abordam os principais mecanismos e classificação das reações a drogas, avaliação diagnóstica e manejo terapêutico.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(2):42-47 alergia a drogas, hipersensibilidade a drogas, erupção por droga, diagnóstico, tolerância a drogas

Abstract

Adverse drug reactions are common conditions in clinical practice. Hypersensitivity reactions represents 25 to 30% of total drug reactions. The skin is the most frequently affected organ and are common morbiliform and urticarial eruptions. Severe dermatitis as NET, SJS and DRESS also are associated to drug reactions but have lesser incidence. The risk which these reactions presents and current availability of new medications maintain the subject importance and determine needs of permanent update. In Part I of the Guide of Drug Hypersensitivity the authors explain the major mechanisms and classification of drug reactions, diagnosis evaluation and therapeutic management.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(2):42-47 drug allergy, drug hypersensitivity, drug eruption, diagnosis, drug tolerance

1. Mestre em Imunologia USP, Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA), Colaborador do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do HC-FMUSP
2. Mestre em Alergia pela UNIFESP, Encarregada pelo ambulatório do Serviço de Alergia do HSPE-SP
3. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica, Membro do Serviço de Alergia e Imunologia da Santa Casa de Porto Alegre (RS)
4. Doutora em Medicina pela USP
5. Mestre em Imunologia USP, Prof. Adjunto Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás
6. Prof. Titular da Disciplina de Imunologia e Imunopatologia da UFCMPA, Membro do Serviço de Alergia e Imunologia da Santa Casa de Porto Alegre (RS)

Artigo submetido em 16.05.2008, aceito em 21.10.2008.

Hipersensibilidade a medicamentos

I – Definições, classificação e epidemiologia

As reações adversas a medicamentos (RAM) são causa importante de morbidade e mortalidade tendo impacto significativo na prática médica diária.

As RAM podem ser classificadas como previsíveis (comuns e relacionadas às ações farmacológicas da droga) e imprevisíveis (incomuns e não relacionadas à atividade farmacológica da droga). As reações previsíveis incluem os efeitos colaterais e secundários, toxicidade e interações medicamentosas. As reações imprevisíveis estão associadas à suscetibilidade individual como na intolerância, idiosincrasia e hipersensibilidade¹⁻³. As reações de hipersensibilidade, segundo a *World Allergy Organization* (WAO), podem ser alérgicas ou não-alérgicas, conforme apresentem ou não mecanismo imunológico como desencadeante.

As reações a medicamentos em sua maioria, não se enquadram nesta categoria, uma vez que não são provocadas por mecanismo imunológico. Desse modo, pela proposta da WAO, essas reações devem ser consideradas como reações de hipersensibilidade não alérgica^{3, 4}.

As reações de hipersensibilidade a drogas afetam mais que 7% da população em geral, se constituindo em grave problema de saúde pública. As reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica representam 15% das RAM⁵. Em nosso meio, os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)⁶.

II – Mecanismos

Historicamente, as reações imunológicas a drogas foram descritas no contexto da classificação de Gell e Coombs. Este modelo continua sendo clinicamente útil, embora a maior parte das RAM não envolva mecanismos imunológicos específicos.

A presença de anticorpos IgE específicos a um fármaco no contexto de uma história clínica compatível, possui um importante valor preditivo. Esta abordagem, porém tem valor limitado quando aplicado à maioria das drogas. Reações a medicamentos podem se apresentar como urticária, angioedema, broncoespasmo, etc., porém sem ter a participação de IgE.

Os principais modelos de estudo do mecanismo das reações de hipersensibilidade por fármacos envolve os antibióticos β -lactâmicos. Nesta revisão muitas vezes utilizaremos o exemplo destas drogas para analisar os principais mecanismos das reações a medicamentos.

Tipo I: Hipersensibilidade Imediata

Reações do tipo I resultam da síntese de IgE específica, por exemplo contra antígenos β -lactâmicos (determinantes principais, secundários ou cadeias laterais). A interação destes antígenos com a IgE específica ligada aos mastócitos ou basófilos via Fc ϵ RI (receptor de alta afinidade para IgE) leva à liberação de mediadores pré-formados (histamina, triptase, etc) e neo-formados (prostaglandinas, leucotrienos, PAF, etc). Estas reações geralmente ocorrem imediatamente, em 20 a 30 minutos após a administração da droga e podem manifestar-se por urticária, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensão e colapso cardiovascular⁷.

Tipo II: Anticorpos Citotóxicos

As reações citotóxicas ocorrem quando determinados antígenos, por exemplo antígenos β -lactâmicos ligam-se à superfície das células sanguíneas ou do interstício renal, alterando-a e sendo identificados por anticorpos específicos IgG ou IgM. Esses anticorpos específicos ao interagirem com estes antígenos, determinam a ativação do sistema complemento e, conseqüentemente, lise celular. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em pacientes com uso prolongado de penicilinas e antibióticos relacionados⁷. As manifestações clínicas incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia ou nefrite induzida por droga.

Tipo III: Reações por Imunocomplexos

Anticorpos β -lactâmico-específicos das classes IgG e IgM podem formar complexos circulantes com os antígenos β -lactâmicos. Estes imunocomplexos, uma vez depositados no interior dos vasos, podem levar a fixação de complemento e se depositar em diversos tecidos, causando reações similares a doença do soro e, possivelmente, seja um dos mecanismos envolvidos na febre induzida por drogas⁷. Clinicamente, manifesta-se por febre, erupções cutâneas, urticária, linfadenopatia e artralgia que tipicamente surgem de uma a três semanas após a última administração da droga.

Tipo IV: Hipersensibilidade Mediada por Células

São reações mediadas por linfócitos T, os quais reconhecem antígenos β -lactâmicos e/ou porções da molécula carreadora através do receptor de células T (TCR), desencadeando a liberação de citocinas, recrutamento de outros tipos celulares e inflamação tecidual. Uma das apresentações clínicas mais clássicas é a dermatite de contato alérgica⁷.

Evidências dos últimos cinco anos sugerem que nem todas as drogas passam pelo clássico processamento e apresentação antigênicos para induzir uma resposta imunológica. Alguns fármacos podem se ligar de forma não covalente, diretamente ao receptor de linfócitos T e desencadear uma reação imunológica; este fenômeno foi denominado de conceito "p - i" (*pharmacological interaction*) ou interação farmacológica com o receptor imune⁶. Este conceito pode explicar a frequência de reações não mediadas por IgE, que ocorrem horas após a primeira exposição à droga. Ainda não se sabe se este mecanismo também está envolvido em reações IgE-dependentes (Tipo I)⁵.

III – Manifestações clínicas

As reações alérgicas a medicamentos podem envolver qualquer órgão ou sistema. A pele é o órgão mais frequentemente acometido e sabe-se que um mesmo fármaco pode estar envolvido em mais de um tipo de reação cutânea⁸.

As reações incluem urticária, erupção máculo-papular, erupção bolhosa, e dermatite esfoliativa (tabela 1). Nas reações anafiláticas, além das manifestações cutâneas, ocorre comprometimento cardiorrespiratório e/ou gastrointestinal. Outras formas de reações sistêmicas podem levar ao acometimento de membranas mucosas, linfonodos, rins, fí-

gado, pleura, pulmões, articulações e outros órgãos e tecidos caracterizando quadros de intensa gravidade (tabela 2).

Tabela 1 - Manifestações cutâneas comuns nas reações de hipersensibilidade aos fármacos de acordo com o fármaco envolvido¹

Lesões	Fármacos Relacionados
ERUPÇÕES MÁCULO-PAPULARES	AAS, AINEs, β -lactâmicos, Anti-convulsivantes, Barbitúricos, Isoniazida, Fenotiazinas, Quinolonas, Sulfonamidas, Tiazídicos
ERUPÇÕES VÉSICO-BOLHOSAS	AAS, AINEs, Barbitúricos, Furosemida, Griseofulvina, Penicilina, Sulfonamidas, Tiazídicos
FOTOSENSIBILIDADE	Amiodarona, Clorpromazina, Furosemida, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina, Tiazídicos, Piroxicam
ERITEMA FIXO	Acetaminofen, Anti-convulsivantes, Barbitúricos, Anti-concepcionais orais, Dipirona, Metronidazol, Fenofaleína, Penicilina, Gingko biloba
VASCULITE	Alopurinol, Cimetidina, Sais de ouro, Fenitoína, Quinolonas, Propiltiuracil, Tiazídicos, AINEs
STEVENS-JOHNSON OU Necrólise Epidérmica Tóxica	Sulfonamidas, Tetraciclina, Barbitúricos, Fenitoína, Carbamazepina, Fenilbutazona
DERMATITE DE CONTATO	Neomicina, Benzocaína, etilenodiamina
DERMATITE ESFOLIATIVA	Sulfas, Penicilinas, anti-convulsivantes, dipirona, alopurinol

AAS = ácido acetilsalicílico

AINEs = anti-inflamatórios não-esteroidais

A seguir, são descritas as principais reações de hipersensibilidade relacionadas a drogas.

ERUPÇÃO MÁCULO-PAPULAR: constitui o tipo mais frequente de reação a droga. Pode surgir subitamente, uma a duas semanas após a introdução do tratamento. Algumas vezes ocorre após a interrupção do medicamento (reação tardia), e em outros casos, a erupção desaparece mesmo mantendo a exposição, dificultando o diagnóstico⁹. A erupção caracteriza-se por pequenas máculo-pápulas eritematosas que acometem o tronco e membros, geralmente poupando a face³.

Amoxicilina e ampicilina estão associadas com o desenvolvimento de erupção máculo-papular em cerca de 5 a 10% dos pacientes. Estas reações não são IgE mediadas e, em muitos casos, estão associadas infecções virais, particularmente mononucleose infecciosa.

O principal diagnóstico diferencial das erupções máculo-papulares por drogas são os exantemas de etiologia viral, o que pode levar a uma interpretação equivocada de alergia ao medicamento. Todavia, em algumas circunstâncias se verifica maior probabilidade de surgimento dessas lesões. Por exemplo, pacientes com síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) são mais propensos a reações exantemáticas com sulfa e crianças com mononucleose medicadas com antibióticos β -lactâmicos poderão evoluir com exantemas em mais de 90% dos casos¹⁰.

Tabela 2 - Manifestações clínicas extra-cutâneas das reações a drogas

ÓRGÃOS ENVOLVIDOS	REAÇÃO	DROGAS
Reações sistêmicas	Anafilaxia	Penicilina, hormônios, relaxantes musculares, quimioterápicos
	Doença do soro	Penicilina, soro heterólogo
	Febre	Alopurinol, penicilina
	Vasculite	Penicilina, sulfonamidas
	Síndrome Lupus-like	Hidralazina, procainamida
	Poliarterite	Hidralazina
	Síndrome de hipersensibilidade (SHD – DRESS)	Hidantoína, fenobarbital, carbamazepina, sulfametoxazol, penicilinas
Manifestações hematológicas	Anemia hemolítica	Metildopa, cefalosporinas
	Trombocitopenia	Tiazídicos
	Agranulocitose	Dipirona, fenilbutazona
	Eosinofilia	Hidantoína
Manifestações pulmonares	Asma - rinite	Aspirina
	Infiltrados Eosinofílicos	Ácido para-amino-salicílico
	Vasculite	Sulfonamidas
	Fibrose intersticial	Amiodarona, sulfasalazina, minociclina, β bloqueadores, methotrexate
Manifestações hepáticas	Colestase	Fenotiazidas, AIHN
	Lesão hepato-celular	Isoniazida
Manifestações renais	Glomerulonefrite	Penicilina, sulfonamidas
	Síndrome nefrótica	Penicilamida, sais de ouro, alopurinol
	Nefrite intersticial	Meticilina, rifampicina, sulfonamidas, anfotericina

SHD: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA: podem ocorrer de forma isolada ou como parte de reação generalizada, como a anafilaxia e a doença do soro. Manifesta-se clinicamente por urticárias grandes, geralmente permanecendo por poucas horas no mesmo local. Entre as causas mais frequentes destacam-se os antibióticos com radical β-lactâmico, especialmente as penicilinas. Os AINEs podem causar urticária por mecanismo não imuno-mediado. Acredita-se que 20 a 40% dos pacientes com urticária crônica idiopática apresentam intolerância aos AINEs e o uso destes fármacos provoca exacerbações da urticária/angioedema. Por outro lado, os AINEs também podem causar reações do tipo 1, incluindo urticária, angioedema e anafilaxia por mecanismo imunológico e, neste caso, as reações são droga-específica e não se verifica reatividade cruzada com outros AINEs¹¹.

Angioedema isolado (sem urticária) pode ser induzido por anti-hipertensivos do grupo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). O mecanismo provável envolve acúmulo de bradicinina. O quadro pode persistir por meses após suspensão da droga.

ANAFILAXIA: são reações agudas, potencialmente fatais, que podem envolver o trato respiratório superior e inferior e também o sistema cardiovascular, além das manifestações cutâneas. A reação anafilática pode representar sensibilização alérgica verdadeira (reações IgE mediadas) ou ocorrer por mecanismo não dependente de IgE (anafilaxia não alérgica).

O quadro clínico de ambas é semelhante e aparece poucos minutos após o contato com o agente causal. Urticária e angioedema podem ocorrer em 90% dos pacientes. Alguns pacientes apresentam cólicas abdominais, náuseas e vômitos, podendo chegar à liberação de esfíncteres e perda da consciência. Estas reações podem ser provocadas por grande variedade de drogas e produtos biológicos.

No Brasil, a causa mais frequente de reações anafiláticas são os analgésicos, AINEs e os antibióticos. Outras causas são: insulina, enzimas (estreptoquinase), soro heterólogo, protamina e heparina. Além destas, outras substâncias usadas como excipientes têm sido envolvidas em reações tipo I, como parabens, metabissulfito, formaldeído e eugenol^{3,10,12}.

DERMATITE DE CONTATO: apresentam-se como lesões pápulo-vesiculares, produzidas por drogas de uso tópico ou por excipientes de formulações tópicas. Constituem o tipo mais comum de reação de hipersensibilidade mediada por células. Uma variação deste tipo de lesão são as dermatites de contato fotoalérgicas que dependem da luz solar para ativar as lesões. As drogas mais comumente implicadas são: penicilina, anestésicos locais e anti-histamínicos tópicos. Potentes excipientes sensibilizantes incluem os parabens, formaldeído, etilenodiamina, lanolina e thimerosal¹¹.

FOTODERMATITE: é morfológicamente semelhante à dermatite de contato. Acomete áreas expostas à luz solar.

Após a sensibilização, a indução do quadro requer mínima exposição à luz. As reações fototóxicas não alérgicas (ex: eritrosina) são histologicamente similares às fotoalérgicas.

ERUPÇÃO FIXA POR DROGAS: são lesões pápulo-eritematosas, violáceas que se tornam acastanhadas. A característica desta farmacodermia é a reativação das lesões, com ou sem surgimento de novas lesões, a cada nova exposição ao medicamento ou outros com reatividade cruzada. É um evento frequentemente associado aos AINE e às sulfas^{3, 11}.

VASCULITES: manifestam-se por lesões purpúricas e petequiais, podendo acometer pele e órgãos internos, como consequência da inflamação e necrose de vasos sanguíneos. Podem evoluir com bolhas hemorrágicas, ulcerações, nódulos e necrose dos órgãos acometidos. São induzidas por diferentes categorias de medicamentos, incluindo fatores de crescimento, citocinas e interferons. Algumas drogas como a procaïnâmica e hidralazina são implicadas como causa da síndrome lupus-like, induzida por drogas. Outras, como medicações anti-tireoideanas, minociclina e penicilamida são associadas às vasculites com c-ANCA ou p-ANCA positivos. A púrpura de Henoch-Schonlein com vasculite cutânea e glomerulonefrite pode ser induzida por carbidopa ou levodopa¹¹.

Esta afecção desenvolve-se em torno de 7 a 21 dias após o início da medicação, mas qualquer droga utilizada nos dois meses anteriores deve ser considerada suspeita, o que pode dificultar o diagnóstico do agente causal.

REAÇÕES CITOTÓXICAS: se enquadram no tipo II de Gell-Coombs e são graves e potencialmente fatais. Anemias imuno-hemolíticas podem ocorrer após tratamento com quinidina, metildopa e penicilina. A trombocitopenia pode ocorrer após uso de quinidina, propiltiuracil, sais de ouro, sulfonamidas e outras drogas. A granulocitopenia é incomum, mas pode ser induzida por anticorpos citotóxicos sintetizados em resposta a grande variedade de drogas, como pirazolonas, fenotiazinas, tiouracil, sulfonamidas e anticonvulsivantes¹¹.

DOENÇA DO SORO: as reações por imunocomplexos foram originalmente descritas com o uso de soro heterólogo, porém podem ser causadas por drogas de baixo peso molecular como penicilina, sulfonamidas, tiouracil e fenitoína. As manifestações incluem febre, erupção máculo-papular ou urticariforme, linfadenopatia ou artralgias, que aparecem de uma a três semanas após o início do uso da droga. Embora a urticária seja a manifestação cutânea mais comum na doença do soro, a presença de lesões máculo-papulares na parte lateral das mãos e pés, com aspecto ser-piginoso, pode ser mais específica da doença do soro. O prognóstico é excelente, entretanto os sintomas podem durar várias semanas¹¹.

DERMATITE ESFOLIATIVA: consiste na confluência de extensas áreas de descamação e xerose, acompanhadas de eritrodermia cutânea. Pode haver manifestações sistêmicas como tremores e febre.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-CUTÂNEAS: além das manifestações cutâneas podemos encontrar outros órgãos ou sistemas acometidos por reações de hipersensibilidade a medicamentos. Manifestações pulmonares de reações alérgicas à drogas ocorrem na anafilaxia, reações lupus-like, pneumonite intersticial ou alveolar, fibrose e granulomatose. Hepatite de causa imunológica pode ocorrer após sensibilização ao ácido para-aminosalicílico, sulfonamidas e fenotiazidas. Acometimento renal pode ocorrer na forma de nefrite intersticial (metilina) ou como glomerulonefrite membranosa (sais de ouro, penicilamida e alopurinol). A febre é outra manifestação sistêmica causada por drogas (alopurinol)¹³.

FARMACODERMIAS GRAVES: incluem a síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symp-*

toms - DRESS syndrome) e Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (PEGA). Estas condições serão abordadas isoladamente no número 3 desta Série.

IV – Avaliação e Diagnóstico

O ponto de partida para a investigação de uma reação medicamentosa é estabelecido pela suspeita clínica. A relação temporal entre consumo do medicamento e o surgimento de sinais e sintomas sugestivos pode favorecer o diagnóstico precoce.

A história e o exame do paciente constituem a base para o diagnóstico em reações a medicamentos. Na história clínica devem ser observados dados relacionados ao início dos sintomas, tipo das manifestações e cronologia dos acontecimentos (tabela 3)³.

Tabela 3 - Aspectos importantes na história clínica³

<p>Analisar a reação: As manifestações são compatíveis?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar <u>todos</u> os medicamentos em uso - histórico de administração da droga suspeita - início da administração e reação, exposição prévia - história de outras reações a medicamentos - uso intermitente, datas de administração e suspensão, modificação de doses de todos os medicamentos em uso <p>Dados complementares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doença hepática ou renal concomitante - histórico familiar, atopia - efeito da suspensão do medicamento

De modo geral a reação não ocorre no primeiro contato com a droga. Dependendo do mecanismo envolvido, as manifestações podem surgir já nas primeiras doses do medicamento. São comuns as reações cruzadas entre fármacos com estruturas similares.

Um dado de grande valor diagnóstico é a observação de melhora da reação após a suspensão do medicamento suspeito. Em pacientes que estão usando vários medicamentos a avaliação pode ser feita com a retirada escalonada dos mesmos, seguida pela avaliação clínica (desaparecimento dos sintomas).

Apesar da ocorrência de manifestações predominantemente cutâneas, o exame físico deve incluir avaliação clínica cuidadosa, devido à possibilidade de envolvimento de outros órgãos e sistemas. As lesões devem ser descritas de acordo com sua aparência e distribuição, incluindo a diferenciação entre lesões máculo-papulares e urticariformes, aspectos que podem auxiliar na indicação do mecanismo envolvido.

A avaliação laboratorial de paciente com possível reação medicamentosa, sobretudo naquelas de maior intensidade, poderá incluir hemograma, apontando a possível presença de eosinofilia (ex.: pneumonias eosinofílicas, reações por imunocomplexos, síndrome de Churg-Strauss, febre por drogas). A realização da análise de taxas de sedimentação, proteína C reativa, fator anti-nuclear (FAN), dosagens de complemento ou a identificação de auto-anticorpos pode indicar a presença de reações inflamatórias compatíveis com as vasculites por medicamentos. A avaliação das funções hepática e renal e a análise de urina podem ser realizadas, auxiliando a confirmar suspeita de possível hepatite ou nefrite medicamentosa. Na fase aguda de uma reação anafilática (urticária, angioedema, hipotensão, choque) é possível coletar soro nas primeiras quatro a seis horas após o episódio para determinar a presença de triptase¹⁴.

Testes diagnósticos (tabela 4)**Tabela 4** - Testes Diagnósticos para Reações a Medicamentos¹⁶

Reação	Prova	
Imediata	<i>in vitro</i>	IgE Específica Ativação de basófilos
	<i>in vivo</i>	Testes cutâneos Testes de provocação
Tardia	<i>in vitro</i>	Testes de transformação de linfócitos
	<i>in vivo</i>	Testes de contato Testes de provocação

Os testes cutâneos de leitura imediata podem ter indicação na identificação da presença de anticorpos IgE específicos, uma vez que são mais sensíveis que a determinação de anticorpos *in vitro* (métodos RAST®, ELISA, CAP®). São disponíveis apenas para alguns fármacos (penicilinas, amoxicilina, ampicilina, insulinas). Estes métodos não estão adequadamente padronizados e não são empregados de rotina. Alguns autores recomendam que em casos de reações graves, por cautela, a dosagem de IgE específica seja realizada previamente aos testes *in vivo*¹⁵.

Testes de provocação ou reintrodução

Os testes de provocação ou reintrodução de medicamentos podem estar indicados na investigação das reações de hipersensibilidade a medicamentos. Este método é frequentemente empregado na avaliação de reações aos anestésicos locais (veja sugestão de procedimento no capítulo específico). Estes procedimentos devem ser rigorosamente controlados, com avaliação do surgimento de quaisquer manifestações clínicas de hipersensibilidade e dos sinais vitais do paciente durante o procedimento e por um período mínimo de uma hora após a administração do fármaco.

Testes de Contato

O teste de contato pode ser empregado para avaliação de certas reações por medicamentos que possivelmente envolvam mecanismo mediado por células T (erupções máculo-papulares, fotossensibilidade), embora este procedimento ainda não esteja padronizado. Reação positiva frente a controles negativos pode ser útil na identificação de quadro clínico de hipersensibilidade, especialmente para pacientes usuários de múltiplas drogas¹⁶.

Perspectivas futuras

Alguns testes laboratoriais ainda experimentais poderão permitir em breve, o esclarecimento de certos tipos de reações medicamentosas diminuindo os riscos para os pacientes^{16, 17}:

- Teste de ativação de basófilos (BAT). Para pacientes com reações imediatas, para detectar marcadores de superfície, com anticorpos monoclonais. Podem contribuir para o diagnóstico de reações anafiláticas por relaxantes musculares, β -lactâmicos e AINEs.
- Testes de proliferação de linfócitos (LTT) e testes de ativação de linfócitos (LAT): podem ser úteis na análise retrospectiva de reações que se supõem sejam mediadas por células, como por exemplo: em exantemas máculo-papulares ou erupções bolhosas. A detecção simultânea de IL-5 secretada por células mononucleares do sangue periférico pode aumentar a sensibilidade do LTT para 92%.

- Caracterização de ativação celular pela identificação de moléculas CD63 e CD203c na membrana de basófilos. Este teste *in vitro* detecta ativação celular (basófilos). É considerado promissor para ocupar posição destacada no diagnóstico etiológico da hipersensibilidade a medicamentos

V – Tratamento e prevenção

A primeira medida a ser tomada no tratamento de qualquer RAM é a retirada de todas as drogas suspeitas. Em pacientes com AIDS foi observado que, nas reações graves, o índice de mortalidade é menor quando a droga suspeita é suspensa antes do aparecimento das bolhas, portanto, parece lógico que medida semelhante seja tomada em qualquer tipo de RAM¹⁸.

Se o paciente estiver em uso de vários medicamentos, retirar os menos necessários e os causadores mais prováveis, avaliando os riscos (necessidade da droga) *versus* benefícios (gravidade da reação).

O tratamento farmacológico deve ser orientado conforme o quadro clínico. Reações imediatas mais brandas, como urticária não extensa ou angioedema palpebral, geralmente respondem bem apenas com anti-histamínicos-H1 orais. Já reações mais graves como a anafilaxia, requerem tratamento de urgência, sendo necessárias medidas como: manutenção das vias aéreas, adrenalina intramuscular, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, drogas beta-adrenérgicas e corticosteróides¹⁹.

Para o tratamento das reações tardias, como os exantemas máculo-papulares, dermatites de contato e eritema fixo, por exemplo, a droga de escolha é sempre o corticosteroide, podendo ser de uso tópico ou sistêmico, de acordo com a extensão das lesões. Anti-histamínicos são indicados apenas para o alívio do prurido, não interferindo na fisiopatologia da reação. O tratamento das reações graves, como a SSJ e NET é controverso, e envolve o uso de corticosteróides sistêmicos, imunossuppressores e imunoglobulina intra-venosa, entre outros²⁰.

As reações por imunocomplexos geralmente resolvem após o *clearance* dos antígenos, embora corticosteróides e anti-histamínicos sistêmicos sejam necessários algumas vezes para o controle das manifestações, como urticária, sintomas articulares ou vasculite. Os corticosteróides também são necessários nas reações de citotoxicidade (ex. anemia hemolítica), especialmente em situações em que a droga causadora da reação não pode ser suspensa. Nestes casos, a manutenção da droga suspeita só é justificada se o risco em se continuar o tratamento for menor do que a não utilização da medicação em questão¹¹.

A dessensibilização é o método destinado a induzir tolerância clínica a determinado fármaco. Este procedimento pode ter indicação em situações específicas, como na ausência de alternativas terapêuticas à droga que provocou a reação, protegendo o paciente de reações anafiláticas alérgicas ou não-alérgicas. Um exemplo clássico é o da gestante com sífilis, onde o único tratamento efetivo para mãe e feto é a penicilina. Existem indicações precisas para a dessensibilização a medicamentos (tabela 5). Os protocolos para a realização do procedimento variam de acordo com o fármaco envolvido na reação²¹.

PROFILAXIA

Todo fármaco tem uma indicação precisa. O médico precisa conhecer a farmacologia da droga que está receitando, dose, efeitos colaterais, interações com outras drogas, etc. O médico deve verificar junto ao paciente sobre a ocorrência de reação prévia a medicamentos. A reação anterior deve ser bem caracterizada para que o paciente não seja indevidamente tachado como "alérgico" a determinado grupo farmacológico. Considerar sempre a possibilidade de reações cruzadas entre fármacos quimicamente relacionados²².

Tabela 5 - Indicações para a dessensibilização a medicamentos

Indicações	Fármacos utilizados	Doenças
Anafilaxia alérgica (mediada por IgE) <i>Flushing</i> , urticária, prurido, angioedema, edema de laringe, rinorréia, conjuntivite, sibilos, falta de ar, broncoespasmo, náusea, vômitos, diarreia, hipotensão	<i>Antibióticos</i> β -lactâmicos Penicilinas, cefalosporinas, amino-penicilinas Fluoroquinolonas Ciprofloxacina, levofloxacina	Sepsis Meningite Pneumonias Pielonefrite
	<i>Quimioterápicos</i> Platinas Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Câncer primário e metastático recorrente (mama, ovário, cólon)
	<i>Anticorpos monoclonais</i> Rituximabe, trastuzumabe	Doenças inflamatórias crônicas e câncer (leucemia, mama, ovário)
Anafilaxia não alérgica (Degranulação direta de mastócitos e basófilos, reações com liberação de leucotrienos e ativação do complemento) <i>Flushing</i> , urticária, prurido, angioedema, aperto na garganta, sibilos, falta de ar, broncoespasmo, náusea, vômitos, diarreia, hipertensão, hipotensão, dor abdominal ou nas costas	Aspirina / Antiinflamatórios Não-Esteroidais	Proteção cardíaca, asma com polipose nasal, doenças inflamatórias crônicas
	Vancomicina	<i>S. aureus</i> resistente a metilina
	<i>Quimioterápicos</i> Taxenos Paclitaxel, docetaxel	Câncer primário e metastático recorrente (mama, ovário, cólon)

De modo geral, deve ser dada preferência à medicação oral em relação ao uso tópico ou parenteral, já que a chance de reação é menor. Após o uso de uma droga parenteral, o paciente deve ser observado por pelo menos uma hora, devido à possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas neste intervalo de tempo. Esquemas profiláticos com corticosteróides e anti-histamínicos são indicados apenas em situações específicas, como nos pacientes que tiveram reações adversas aos contrastes radiológicos.

Extremo cuidado deve ser adotado no emprego de drogas de síntese recente. Reações adversas e interações medicamentosas podem não ter sido detectadas nos estudos clínicos.

Referências

- Gruchalla, R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2); S548-559.
- Adkinson NF, Friedmann PF and Pongracic JA. Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, ed *Allergy 3rd ed* Mosby Elsevier 2006. 157-166
- Bernd LAG Alergia a medicamentos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005; 28(3): 125-132
- Bernd LAG. Alergia medicamentosa. In: *Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas*. Elsevier 2005. Editores: Geller M; Scheinberg M; 133-142.
- Demoly, P, Pichler WJ, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in allergy 1: drug allergy/hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63(5):616-9.
- Ensina LF, Amigo M, Guzman E, Paoli R, Koch T, Camelo-Nunes I. Self reported drug allergy in university students from São Paulo, Brazil. *Allergy* 2008; 63(suppl 88):335.
- Weiss MW, Adkinson Jr NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998; 18(4):731-744
- Gomes ER, Pichler WJ, Demoly P, Aberer, Frew AJ, Weck A, *et al*. The drug ambassador project: The diversity of diagnostic procedure for drug allergy around Europe. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2004; 17:9-18.
- Mayorga C, Pena RR, Blanca-Lopes N, López S, Martin E, Torres MJ. Monitoring the acute phase response in non-immediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(4):249-57.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:123-9
- Bloomberg G, Castells MC, Mendelson LM, Weiss ME. Drug Allergy and Intolerance. An Updated Practice Parameter. Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2009; *in press*.
- Weiner M, Bernstein IL. Adverse reactions to drug formulation agents. A handbook of excipients. New York: Marcel Dekker; 1989.
- Ditto AM. Drug Allergy: Part A. In: Patterson's *Allergic Diseases*. 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, EUA; 2002; 295-334
- Samel AD. Drug Eruptions. Official topic review from UpToDate. <http://www.utdol.com/utd/store/index.do> (2007).
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2002; 57: 45-51
- Demoly P, Romano A. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(4):299-303.
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):259-66
- Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:272-81.
- Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:357-71.
- Bachot N, Roujeau JC. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 293-98.
- Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:476-81.
- Romano A, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant J-L. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology* 2005; 209:169-79.

Correspondência:
Dr. Luiz Antonio G. Bernd
Rua Mariante, 257; conj. 105
90430-181 - Porto Alegre - RS