

Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte II

Drug Hypersensitivity Reactions - II

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

Resumo

As reações de hipersensibilidade a medicamentos são comuns na prática clínica. A maioria das reações ocorrem por mecanismos não-imunológicos e não existem provas diagnósticas aplicáveis a todas as situações. O diagnóstico é particularmente complexo em pacientes em uso de vários medicamentos. Na Parte II do artigo sobre Hipersensibilidade a Medicamentos os autores analisam especificamente as reações a determinados grupos de medicamentos: analgésicos e AINE, antibióticos, anticonvulsivantes, anestésicos locais, látex no ambiente cirúrgico, relaxantes neuromusculares, contrastes radiológicos e a situação especial de pacientes sensíveis a vários grupos de fármacos. O conhecimento das características das reações e da conduta mais apropriada determinam o sucesso no diagnóstico e orientação do paciente.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):74-83 hipersensibilidade a drogas, anti-inflamatórios não esteróides, beta-lactâmicos, anestésicos locais, agentes bloqueadores neuromusculares, hipersensibilidade ao látex, meios de contraste.

Abstract

Adverse drug reactions are common conditions in clinical practice. The majority of these reactions occurs through non-immunologic mechanisms and are not available validated diagnostic methods for all the situations. Diagnosis is specially difficult in patients who are using many medications. In Part II of Drugs Hypersensitivity authors analyse reactions to specific drugs groups, as analgesics and NSAID, antibiotics, anticonvulsivants, local anesthetics, latex on surgical environment, neuromuscular relaxants, radiologic contrasts, and the special condition of patients with multiple drugs sensitivities. The knowledge of characteristics of the reactions and more appropriate management determine success in diagnosis and patient's guidance.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):74-83 drug hypersensitivity, non-steroidal anti-inflammatory agents, beta-lactams, local anesthetics, neuromuscular blocking agents, latex hypersensitivity, contrast media.

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

Reações de Hipersensibilidade aos Fármacos Parte II: Situações Especiais

Hipersensibilidade aos Analgésicos e Antiinflamatórios Não-Esteroidais

Urticária e angioedema são as manifestações clínicas mais comuns de hipersensibilidade a analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais (AINE). Ácido acetilsalicílico (AAS), dipirona e AINE são os principais desencadeantes destas reações em nosso meio¹. A prevalência das reações aos AINEs na população varia de 0,1 e 0,3%, sendo a segunda causa mais freqüente de reações de hipersensibilidade a drogas, depois dos antibióticos β -lactâmicos².

A maioria das reações a estes fármacos ocorre por inibição da ciclooxigenase-1 (COX-1), o que provoca diminuição da prostaglandina E2 (PGE2) que perde seu efeito protetor sobre os mastócitos causando liberação de histamina e biossíntese de leucotrienos cisteínicos^{1,3}. As reações também podem ocorrer por inibição das enzimas COX-2b e COX-3, o que inclui as pirazolonas e o acetaminofeno na categoria dos AINE².

Reações tipicamente mediadas por IgE têm sido descri-

tas após duas ou mais exposições a uma única droga, como AAS ou pirazolona, com presença de IgE específica sérica. No entanto, a falta de detalhes técnicos apropriados e testes não padronizados, geram relatos conflitantes sobre o tema^{3-5,8}.

Pacientes sensíveis ao AAS podem apresentar broncoespasmo, rinorréia e conjuntivite, de forma isolada ou associada ao quadro de urticária e angioedema. Como o mecanismo primário dessas reações é a inibição de COX-1, tais pacientes podem apresentar reações cruzadas com AINEs, inibidores de COX-1.

Os inibidores de COX-2 seriam opção de tratamento para indivíduos sensíveis. Todavia, cerca de 4% daqueles que apresentem reações cutâneas ao AAS, terão reações aos inibidores de COX-2. Estas reações também podem ocorrer em pacientes sem história prévia de hipersensibilidade a analgésicos e AINE. A tabela 1 mostra a possibilidade de reação cruzada entre AAS e AINE.

Asma, polipose nasal, sinusites e urticária crônica idiopática são fatores de risco para o desenvolvimento de reações aos analgésicos e AINE, assim como para a reatividade cruzada com os inibidores de COX-1³.

Tabela 1 - Reação cruzada entre AAS e AINE⁽⁶⁾

Drogas que inibem preferencialmente COX-1 e apresentam "reações cruzadas" com AAS	Piroxicam, indometacina, sulindic, tolmetin, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofen, meclofenamato, ácido mefenâmico, diclofenaco, etc.
Drogas que são inibidores fracos da COX-1 mas podem causar reação em altas doses	Paracetamol, salicinato
Drogas que inibem preferencialmente COX-2, mas também inibem COX-1 em altas concentrações	Nimesulide, meloxicam
Inibidores seletivos de COX-2, não inibem COX-1; menor chance de reação cruzada	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib

A orientação dos pacientes com hipersensibilidade aos analgésicos e AINE inclui: evitar estes grupos de medicamentos; usar inibidores seletivos de COX-2 (recomendado apenas após o teste de provocação oral), usar paracetamol em doses inferiores a 500 mg e, - proceder dessensibilização em pacientes que não possuam alternativa terapêutica para os AINE^{3,7}.

Antibióticos Beta-Lactâmicos

Os antibióticos constituem a causa mais frequente de reação alérgica a drogas em ambiente hospitalar. Antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos são os principais antibióticos prescritos em decorrência de sua eficácia e segurança. Estes medicamentos apresentam alta incidência de reações alérgicas, sendo as manifestações muito variáveis, incluindo urticária, anafilaxia, citopenias, vasculites e exantemas.

As penicilinas, assim como as aminopenicilina, cefalosporinas, carbapenens e monobactams, são denominadas beta-lactâmicos pela presença de um anel beta-lactâmico comum em sua estrutura química (figura 1). As penicilinas possuem um anel tiazolidina acoplado ao anel beta-lactâmico e uma cadeia lateral individual também ligada a ele pelo grupamento NH₂ na posição C₆. O anel beta-lactâmico se liga a grupamentos grupos de aminoácidos não nucleofílicos de proteínas levando à abertura deste anel e formação do grupo peniciloil, que compõe cerca de 90% dos grupos reativos entre proteínas. O grupo peniciloil é o principal determinante antigênico responsável pela formação de anticorpos IgE específicos e também para a ativação de células T^{9, 10}. As penicilinas também podem formar outros determinantes antigênicos, os quais são produzidos em menor quantidade e, por isso, denominados de determinantes menores ou secundários.

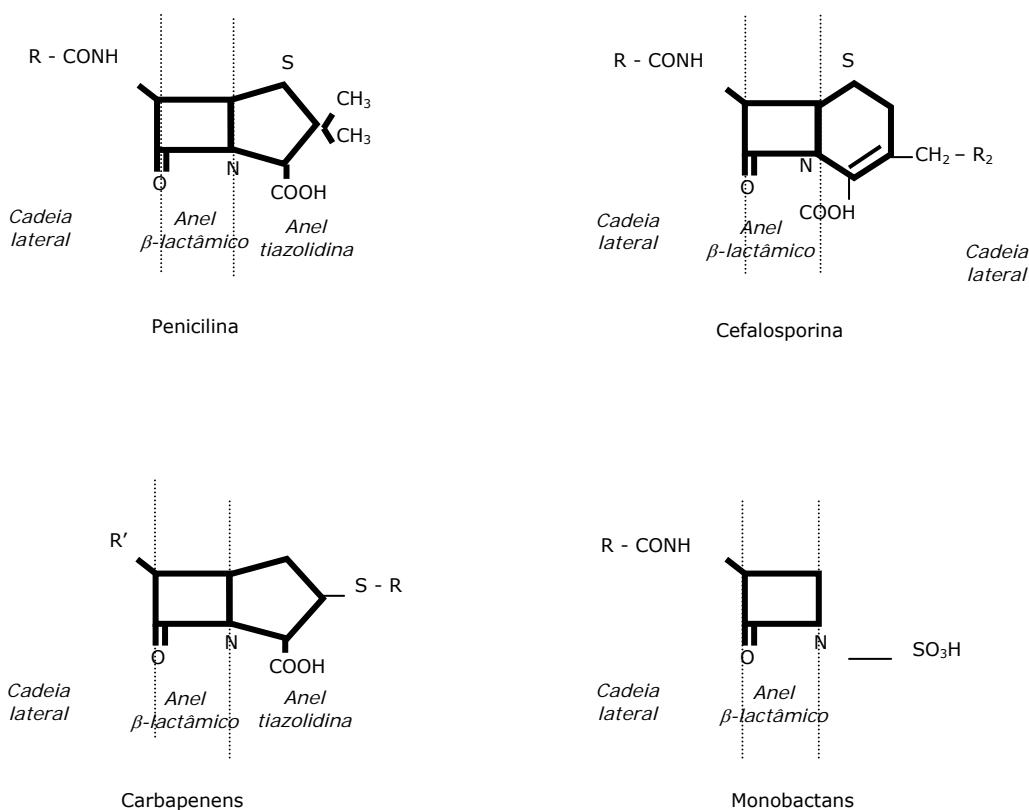


Figura 1 - Estrutura química dos antibióticos beta-lactâmicos – presença do anel beta-lactâmico comum a todos os antibióticos deste grupo

Precusores conhecidos dos determinantes menores incluem benzilpenicilina, seu produto de hidrólise alcalina, benzilpeniciloato, e seu produto de hidrólise ácida, benzilpeniloato. As reações anafiláticas à penicilina são geralmente mediadas por anticorpos IgE específicos para os determinantes menores, embora algumas reações anafiláticas já tenham sido descritas em pacientes com anticorpos IgE dirigidos contra o grupo penicilil¹⁰.

As reações imediatas às penicilinas tem sido muito bem estudadas. Entretanto, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do exantema maculo-papular e outras reações tardias mais graves permanecem pouco compreendidos¹¹. Recentes pesquisas utilizando métodos histopatológicos e imunohistológicos em biópsias cutâneas, além da análise de células T específicas e clones de células T, mostraram que células T droga-específicas desempenham um importante papel na patogênese do exantema induzido por medicamentos¹¹⁻²⁰.

Dosagem de IgE *in vitro* é disponível para as penicilinas e aminopenicilinas. Todavia, a utilização rotineira deste método é prejudicada pelo grande número de falsos negativos. Além disso, não detecta a presença de anticorpos IgE contra os determinantes menores, os principais responsáveis pelas reações mais graves.

Outros Antibióticos

– Sulfonamidas

As sulfas são potentes imunógenos e podem estar envolvidas em reações graves. Estas reações acometem cerca de 3 a 6% da população geral e até 60% dos indivíduos HIV positivos²¹.

As reações são desencadeadas em sua maioria pelos metabólitos destas drogas. Assim, a realização de testes cutâneos não possui validade, como já foi demonstrado em vários estudos clínicos.

Clinicamente, as reações a sulfonamidas podem variar desde reações imediatas (urticária, angioedema, broncoespasmo), citotóxicas (anemia hemolítica, leucopenia, etc.) e mediadas por imunocomplexos (vasculites cutâneas ou sistêmicas). É comum a ocorrência de exantema máculo-papular e a indução de lesões cutâneas bolhosas e reações tardias com acometimento sistêmico grave.

– Quinolonas

As quinolonas são drogas com perfil imunogênico fraco. Entretanto, dependendo da dose, via de aplicação e de suscetibilidade individual, pode levar ao aumento dos níveis séricos de histamina com prurido e eritema cutâneo generalizado. Já foram descritos casos mais graves com urticária, angioedema e broncoespasmo principalmente em pacientes HIV positivos. Outras reações associadas ao uso de quinolonas são: fotossensibilidade, alterações hematológicas e do sistema de coagulação, nefrite intersticial, hepa-

tite aguda com icterícia, e manifestações neurológicas como convulsões²².

– Macrolídeos

Os macrolídeos (eritromicina, azitromicina e claritromicina) possuem fraco perfil imunogênico embora existam descrições esporádicas de reações adversas como exantema, eosinofilia e até síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Reações adversas como intolerância gastrointestinal e alterações hepáticas são as mais comuns.

– Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico utilizado com frequência em infecções por *S. aureus* metilicina-resistentes. Sabe-se que esta é uma droga fracamente imunogênica, porém, uma reação adversa comum a este medicamento é a chamada Síndrome do Homem Vermelho. Este fenômeno decorre da degranulação direta dos mastócitos pela droga sem a presença de um anticorpo específico. Está relacionada diretamente com a velocidade de infusão e, em sua grande maioria, pode ser praticamente abolida com a diminuição da velocidade da infusão da droga. Em casos mais refratários, podem ser utilizados anti-histamínicos e corticosteróides previamente.

Casos recentes têm sido descritos de DRESS (rash induzidos por drogas associado à eosinofilia e sintomas sistêmicos, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), NET (necrólise epidérmica tóxica) e dermatose bolhosa por depósito de IgA associados ao uso de vancomicina e teicoplanina^{23, 24}.

Anestésicos Locais

Os anestésicos locais agem no local da aplicação bloqueando a condução de impulsos nervosos e impedindo a despolarização das membranas celulares. São fármacos seguros e bem tolerados o que permite a realização de numerosos procedimentos médicos e odontológicos.

Com alguma frequência são observadas reações associadas ao uso de anestésicos locais. Ansiedade e pânico ou a injeção involuntária de anestésicos via endovenosa são os mais comuns desencadeantes de sintomatologia que muitas vezes é atribuída a reações de natureza alérgica. As reações vaso-vagais estão entre as mais comuns e podem resultar em síncope (bradicardia é sinal característico), enquanto que taquicardia e a presença de urticária são indicadores de reação alérgica tipo I. Reações de natureza alérgica (com mecanismo imunológico envolvido) decorrentes do emprego de anestésicos locais são raras (<1%)²⁵.

Quanto à estrutura química, os anestésicos locais apresentam configuração molecular semelhante, com um anel aromático lipofílico conectado a uma amina hidrofílica. De acordo com a ligação molecular, são classificados em dois grupos principais: éster e amida (Tabela 2).

Tabela 2 - Tipos de Anestésicos Locais²⁷

Grupo Ester	Grupo Amida
benzocaína, chloroprocaína, cocaína, piperocaína, procaína ou novocaína e tetracaína	articaína, bupivacaína, dibucaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína e prilocaína

As drogas pertencentes ao grupo I ou grupo éster são derivadas do ácido para-aminobenzoico (PABA). O PABA é um metabólito intermediário inativo para indução anestésica, no entanto, possui uma conhecida ação alergênica. Assim como no grupo éster, as preparações dos derivados do grupo amida podem conter preservativos, como parabenos e sulfitos, que são quimicamente semelhantes ao PABA e podem ser antigênicos em indivíduos sensibilizados. Os parabenos são aditivos encontrados em loções, cosméticos e

em alimentos. Alguns autores julgam que indivíduos sensibilizados a estes agentes podem apresentar reações cruzadas com PABA, o que explicaria a maior incidência de reações adversas aos anestésicos do grupo éster^{26, 27}.

Reações cruzadas são frequentes entre os anestésicos do grupo éster, fato que não ocorre entre as drogas do grupo II (amida). Devido à maior utilização de anestésicos deste último grupo, houve nítida redução do número de reações adversas aos anestésicos locais.

A tabela 3 apresenta as manifestações adversas relacionadas ao uso de anestésicos locais. Na avaliação de uma possível reação alérgica a anestésicos locais é fundamental que se obtenha uma descrição detalhada do episódio, se identifique o anestésico empregado e outras drogas even-

tualmente utilizadas na ocasião. Esta informação é necessária para orientar a escolha do anestésico a ser utilizado em testes diagnósticos (testes cutâneos e de provocação)²⁶.

Tabela 3 - Reações aos Anestésicos Locais - Manifestações Clínicas²⁵

Reações não relacionadas aos anestésicos	<ul style="list-style-type: none"> - psicomotoras: hiperventilação, vasovagais, adrenérgicas; - estímulo simpático, trauma; - alergia ao látex (diagnóstico diferencial)
Reações tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> - efeitos no SNC - efeitos cardiovasculares (arritmias)
Reações devido aos adjuvantes ou à injeção e não relacionadas aos anestésicos	<ul style="list-style-type: none"> - epinefrina e outros vasoconstritores podem causar taquicardia ou hipertensão - sulfitos, parabenos, antibióticos, analgésicos - enfisema subcutâneo
Reações alérgicas do Tipo I (Anafiláticas)	<ul style="list-style-type: none"> - A revisão da literatura indica que estas reações têm uma ocorrência rara. As manifestações podem incluir desde uma urticária localizada à generalizada, edema laríngeo, hipotensão e outras características de uma reação alérgica aguda ou anafilática, constituindo-se em uma emergência médica
Outras reações alérgicas (Tardias ou Tipo IV)	<ul style="list-style-type: none"> - Reações de instalação mais lenta determinando liberação de histamina e outros mediadores (mecanismo não-IgE), resultando em dermatites por contato ou reações anafilactóides. - dermatites por contato: reação mais freqüente, associada a preparações tópicas (ex.: cremes anestésicos, pomadas para hemorroidas) - eritema fixo: reações raras, associadas com lidocaína e mepivacaína

O alergologista deve ter em mente que os testes cutâneos e de reintrodução devem ser empregados para auxiliar o paciente e o cirurgião-dentista a escolher uma medicação que seja segura.

Caso o anestésico envolvido seja do grupo éster, recomenda-se que os testes sejam realizados com um agente do grupo amida. Se a reação envolver anestésico do grupo amida, pode-se utilizar um éster ou outro agente do grupo amida, uma vez que as reações cruzadas entre este grupo são raras. Preferencialmente, os testes cutâneos e de provocação devem ser realizados com preparações sem vasoconstritores pela possibilidade de inibir a formação de pápula e eritema. Da mesma maneira, as preparações devem ser livres de preservativos naqueles pacientes em que há suspeita de reação a estes agentes.

Na avaliação devem ser utilizados testes cutâneos e de reintrodução padronizados para avaliação de reações a anestésicos locais. Inicia-se por teste de puntura (*prick*) com o anestésico não diluído, comparado ao controle com solução salina. Não havendo reação a esta primeira etapa, seguem-se sucessivas injeções intradérmicas ou subcutâneas não diluídas ou com diluições a 1:100 e 1:10, com intervalos de 15 minutos, totalizando até 3,0 ml injetados via subcutânea (Tabela 4). O paciente deverá permanecer em observação por um período mínimo de sessenta minutos.

Tabela 4 - Teste Cutâneo e Reintrodução²⁸

Etapas	Volume	Concentração
1ª <i>prick</i>		não diluído (1:1)
2ª ID	0,03 ml	1:100
3ª ID	0,03 ml	1:10
4ª ID	0,03 ml	não diluído (1:1)
5ª SC	2 ml	não diluído (1:1)

ID: intradérmico; SC: subcutâneo

É importante observar que a ocorrência de reações falso-positivas em testes intradérmicos com anestésicos não diluídos ou a 1:10 é relativamente freqüente. Ao final do emprego deste protocolo, caso os testes sejam negativos, o especialista poderá orientar seu paciente com maior segurança, a respeito da ausência de reações alérgicas significativas.

Patch-test com anestésicos locais pode ser útil na avaliação de reações tardias (dermatites por contato).

Relaxantes Musculares

Os agentes bloqueadores neuromusculares, ou simplesmente relaxantes musculares (RM), são fármacos utilizados em procedimentos que envolvem anestesia geral e estão associados à indução de 50 a 70% dos casos de anafilaxia durante cirurgia²⁹. Outras causas de reações anafiláticas no ambiente trans-operatório são: látex, antibióticos, analgésicos e AINE.

Todos os RM podem causar anafilaxia. Algumas dessas reações são IgE-mediadas, sendo o epítipo antigênico principal a amônia quaternária (NH₄⁺) presente na estrutura molecular dos RM. Dessa forma, pode ocorrer reação cruzada dentro deste grupo farmacológico. A prevalência de reatividade cruzada entre os RM é de 65% pelo teste cutâneo e 80% por radioimunoensaio. No entanto, dificilmente um indivíduo será alérgico a todos os RM. A reatividade cruzada depende: 1 - da configuração do parátipo do anticorpo, que pode corresponder apenas ao epítipo, ou se estender por regiões adjacentes da molécula; 2 - da estrutura molecular do RM, no que se refere à flexibilidade estrutural e distância entre as moléculas de amônia; 3 - da afinidade relativa dos diferentes RM à IgE específica³⁰.

A anafilaxia relacionada aos RM pode também ocorrer por ativação direta de mastócitos e basófilos, sem participação de anticorpos IgE. Estas reações estão relacionadas principalmente ao mivacurium, atracurium e d-tubocurarina. Por outro lado, o cisatracurium é considerado o relaxante muscular com menor potencial de ativação direta destas células³⁰.

O diagnóstico das reações por RM é baseado na história clínica, apoiada pelo resultados de testes cutâneos. O teste cutâneo de puntura é realizado geralmente com a droga pura (sem diluição), com exceção da succinilcolina, atracurio e mivacurio, que devem ser diluídos entre cinco a dez vezes, para evitar a ativação direta dos mastócitos. Se o teste de puntura for negativo, deve ser considerado o teste intradérmico em diluições iniciais de 1/1000 a 1/100 (0,03-0,05ml). A concentração da droga deve ser aumentada progressivamente, enquanto os resultados forem negativos, conforme o protocolo adotado. Apesar de confiáveis, os testes cutâneos não demonstram precisão diagnóstica absoluta³⁰.

A dosagem de IgE específica não está disponível, com exceção do suxametonio (succinilcolina) (Phadia c202). No entanto, a sensibilidade do teste é baixa (30-60%). Já o teste de ativação de basófilos, apesar de ainda não padronizado, mostrou sensibilidade maior (60%) e 90% de especificidade, demonstrando um grande potencial para auxiliar o diagnóstico das reações por RM³⁰.

A investigação de hipersensibilidade aos RM só se justifica naqueles indivíduos que apresentaram reação grave em procedimentos anestésicos. Neste caso, o teste cutâneo deve ser realizado não só para confirmação do diagnóstico, como também para determinação de uma alternativa segura³¹. Não existem evidências que demonstrem menor risco de reação em indivíduos que realizam utilização prévia com corticosteróides e anti-histamínicos^{29, 32}.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes aromáticos, como a carbamazepina, oxycarbamazepina, fenitoína e fenobarbital podem causar várias formas de hipersensibilidade. O "rash" cutâneo é freqüente, podendo apresentar desde um exantema maculopapular ou pustular, até a erupção bolhosa grave como a SSJ e a NET. O mecanismo patogênico ainda não está completamente elucidado, mas indica possível hipersensibilidade mediada linfócitos T, e/ou reação tóxica de metabólitos específicos contra queratinócitos e hepatócitos³³.

Outra manifestação comum é a Síndrome de Hipersensibilidade aos Anticonvulsivantes (SHA), caracterizada por sintomas clássicos de febre "rash" cutâneo, hepatite e linfadenomegalia. Esta síndrome é freqüentemente associada com eosinofilia e tem sido também denominada de reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)⁵.

A reatividade cruzada entre os anticonvulsivantes pode ser de 80%, e os pacientes com a SHA devem evitar todos os compostos aromáticos desse grupo de drogas^{33, 34}.

O diagnóstico é feito com base na história clínica, havendo descrição na literatura de testes de contato e de transformação linfoblástica como métodos auxiliares. Estudos imunohistoquímicos mostram a presença de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ ativados nos pacientes sensíveis, demonstrando participação do sistema imune nestas reações³³.

Recomendam-se como alternativas potenciais para prescrição: ácido valpróico (mas não na fase aguda da reação, pelo risco de hepatite), gabapentina, vigabatrina, topiramato e benzodiazepínicos devendo-se atentar para a potencial reatividade cruzada da oxycarbamazepina com a carbamazepina e, com os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e doxepina). Não há evidência de reatividade cruzada entre os anticonvulsivantes aromáticos e a lamotrigina, embora esta droga seja associada à SSJ, NET e SHA^{5, 33, 34}. Há uma tendência familiar para a hipersensibilidade aos anticonvulsivantes, assim, é necessário repassar esta informação aos pacientes.

Imunobiológicos e Imunomoduladores

Os Imunomoduladores e Imunobiológicos (modificadores da resposta biológica, ou agentes biológicos) são substâncias cuja função é modificar a resposta inflamatória e/ou a resposta tumoral³⁵. Recentemente, uma série de novos agentes biológicos, como citocinas, anticorpos monoclonais ou fatores de crescimento hematopoiético, foi aprovada para o tratamento de doenças inflamatórias e neoplasias. As reações adversas aos agentes biológicos podem ser classificadas em cinco tipos (tabela 5)³⁶.

Tabela 5 - Classificação dos efeitos adversos dos agentes biológicos³⁶

Tipo α	Síndrome de liberação de citocinas (anti-CD3)	
Tipo β	Hipersensibilidade	Imediata (IgE) Tardia (IgG+C; células T)
Tipo γ	Síndrome de desequilíbrio imunológico	Função defeituosa (imunodeficiência) Síndrome de desequilíbrio imunológico ou de citocinas: autoimunidade doenças inflamatórias
Tipo δ	Reatividade cruzada	
Tipo ϵ	Efeitos colaterais não imunológicos	

A administração terapêutica de um agente biológico pode causar urticária aguda, anafilaxia, ou qualquer outra reação imuno-mediada, incluindo manifestações do tipo doença do soro e produção de anticorpos anti-DNA. No entanto, nem sempre o mecanismo fisiopatológico das reações é conhecido, podendo não haver ativação direta do sistema imune.

Anafilaxia foi observada em pacientes que utilizaram diferentes anticorpos monoclonais. O omalizumab, (anticorpo monoclonal anti-IgE) indicado para o tratamento da asma, foi relacionado com anafilaxia em 0,09% dos pacientes tratados. Na maior parte dos casos a reação ocorreu entre a primeira e terceira doses, em até duas horas após a aplicação³⁷. Nos pacientes transplantados renais tratados com muromonab (anticorpo anti-CD3) observou-se a produção de IgE específica em 3,3% dos casos, embora as reações anafiláticas sejam raras³⁶.

Reações agudas ao infliximab (anticorpo anti-TNF- α) como urticária, angioedema, hipotensão, dispnéia, dor torácica, febre, laringoespasmos e anafilaxia, são descritas em 3,8% dos pacientes. A fisiopatologia é desconhecida, mas provavelmente não relacionada a um mecanismo mediado por IgE, uma vez que a maioria dos pacientes tolera bem o tratamento após a fase aguda com uma redução da dose ou uso de pré-medicação³⁶. Urticária, angioedema e anafilaxia não são raros em pacientes tratados com alteplase (ativador de plasminogênio tecidual recombinante). Porém, na maior parte das vezes, o mecanismo está relacionado à ativação da cascata do complemento ou das cininas.

As reações tardias, que ocorrem entre 24 horas e 14 dias após a infusão em alguns pacientes (2,8%) tratados com infliximab, são caracterizadas por artralgia, febre, mal-estar, urticária, mialgia, linfadenopatia e prurido (doença do soro *like*)³⁶. Outros agentes anti-TNF- α como o

Etanercept e o Amalimumab podem provocar reações locais em até 49% dos pacientes tratados. A maior parte destas reações ocorre nos dois primeiros meses, diminuindo com o decorrer do tratamento, e resolvem espontaneamente. O mecanismo envolvido neste tipo de reação é desconhecido. Alguns autores sugerem mecanismo dependente de células T, como nas erupções fixas por drogas, enquanto outros, mecanismo dependente de IgE^{1,2}. Reações locais são as reações mais freqüentes em pacientes tratados com antagonistas do receptor de IL-1³⁵.

A produção de anticorpos anti-DNA pode ser observada durante o tratamento com alguns agentes biológicos como os antagonistas do TNF- α . Neste caso, o anticorpo anti-

TNF- α , que se liga ao TNF- α nas células, induzindo a morte celular, levaria a liberação de auto-antígenos nucleossômicos, que poderiam estimular a formação destes anticorpos anti-DNA^{35, 38}. Anticorpos anti-DNA também foram detectados em pacientes tratados com interferon. Alguns desses casos podem ser relacionados ao desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico³⁵.

Apesar de aparentemente paradoxal, algumas drogas imunossupressoras estão relacionadas a reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, exantema maculopapular, SSJ e NET. Alguns desses exemplos podem ser observados na tabela 6³⁸.

Tabela 6 - Exemplos de reações de hipersensibilidade aos imunomoduladores³⁸

Agente	Efeitos
Ciclosporina	Reações anafiláticas ou pseudo-alérgicas (possivelmente relacionadas ao estabilizador das preparações intravenosas, ex. cremofor)
Micofenolato	Reações anafiláticas ou pseudo-alérgicas (possivelmente relacionada ao polisorbato 80 nas preparações intravenosas)
Sirolimus	Angioedema
Talidomida	Rash maculopapular, SSJ, NET

Com a disponibilidade crescente de imunobiológicos e uma vez que apresentam potencial de sensibilização imunológica efetiva com produção de anticorpos IgE específicos pode-se prever aumento da incidência de reações, potencialmente graves a estes produtos.

Reações a Múltiplas Drogas

Síndrome de alergia a múltiplas drogas é caracterizada por reação de hipersensibilidade desencadeada por três ou mais drogas farmacologicamente distintas. De modo geral o mecanismo não envolve reação imunológica específica. As manifestações mais comuns são urticária, angioedema, erupção morbiliforme, embora também possa ocorrer dermatites mais graves como SSJ³⁹.

Os primeiros casos de reação a várias drogas foram registrados na década de 60 com o advento do uso das cefalosporinas em indivíduos previamente sensíveis à penicilina⁴⁰.

A síndrome é mais comum no sexo feminino e habitualmente se caracteriza por hipersensibilidade a vários antibióticos e a analgésicos e AINE. Pacientes sensíveis a AINE tem risco aumentado de desenvolver reação a várias drogas.

Neste grupo não se pode esquecer eventuais reações a componentes do veículo ou excipiente das preparações medicamentosas. Embora muito raras, existem descrições de reações de hipersensibilidade a amido, celulose, corantes, povidona, etc.

Clinicamente, podemos dividir os quadros em três apresentações principais:

- Reação imunológica a múltiplas drogas;
- Intolerância a múltiplas drogas e
- Sensibilidade psicogênica

A– *Reação imunológica a múltiplas drogas*

São representadas por quadros clínicos compatíveis com uma reação alérgica: urticária, angioedema, exantema, sintomas respiratórios, etc. Nestes casos, os antibióticos são os mais freqüentemente envolvidos e, invariavelmente, uma das classes implicadas é a dos beta-lactâmicos. Alguns levantamentos sugerem que uma história prévia de reação a beta-lactâmicos ou a outro grupo de antimicrobianos poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas a outras classes de antibióticos⁴¹.

B– *Intolerância a múltiplas drogas*

Como na maioria das reações adversas a drogas, nessa síndrome não se evidencia uma reação imunológica.

C– *Sensibilização Psicogênica:*

Pode ser resultante de um reflexo condicionado, distúrbios de ansiedade ou transtorno obsessivo-compulsivo. O papel do primeiro episódio é fundamental: pode ter ocorrido uma reação inicial grave e verdadeira que permanece na memória (consciente ou inconsciente) do indivíduo. Os sintomas mais comuns são: dor torácica, palpitações, sudorese, sensação de sufocação, sintomas gastrintestinais e vasodilatação de pescoço e face.

– *Manejo clínico da síndrome de alergia a múltiplas drogas:*

Como sempre, uma história detalhada é fundamental para o diagnóstico: características da reação, tipo de droga, dose, relação temporal, exposição prévia, etc. Nos casos de sensibilização psicogênica surgem sintomas similares com medicações não relacionadas, ex.: tonturas após uso de vitaminas, anti-hipertensivos, antibióticos, etc.

A realização de testes cutâneos padronizados com a droga suspeita (quando disponível) pode ajudar a elucidar o diagnóstico. Entretanto, como este método não é padronizado para a grande maioria das medicações, a provocação oral com a droga suspeita ou com placebo pode confirmar ou descartar uma suspeita clínica. Como muitos dos sintomas são subjetivos, a dificuldade diagnóstica pode permanecer.

Frente a um caso provável de síndrome de alergia a múltiplas drogas, o suporte médico é de fundamental importância para guiar a investigação e fazer com que o paciente sint-se seguro.

Alergia ao Látex no Diagnóstico Diferencial das Reações por Medicamentos

Alergia ao látex é definida pela demonstração de sensibilidade mediada por IgE às proteínas do látex. É comum a expressão clínica como urticária de contato, angioedema, rinite, conjuntivite, asma ou anafilaxia⁴².

Casos de anafilaxia, asma, rinoconjuntivite e urticária foram reportados com freqüência no final da década de 80 e início dos anos 90. Imagina-se que isto tenha ocorrido devido à maior utilização de luvas de látex como uma medida preconizada na prevenção de doenças infecto-conta-

giosas, principalmente devido ao advento da epidemia pelo HIV.

Os quadros de anafilaxia estão relacionados à exposição pela via mucosa ou parenteral aos alérgenos do látex. Estima-se que 12-20% dos casos de anafilaxia intra-operatória sejam causados pelo uso de produtos contendo látex, constituindo a segunda causa mais prevalente desta entidade em cirurgias.

O látex tem sido reconhecido como um potente alérgeno e pode ser considerado como uma possível causa de reações que ocorrem durante procedimentos médicos e anestésias. Pacientes com mielomeningocele são de alto risco para esse tipo de reação. Outros fatores de risco para sensibilização ao látex são: história de alergia, asma, antecedentes de múltiplas cirurgias, profissionais da saúde, profissionais das indústrias de borracha e indivíduos alérgicos a alimentos que possuem reatividade cruzada com látex. A dermatite ou urticária de contato é observada em cerca de 6% dos profissionais da saúde que manipulam luvas e equipamentos de borracha. Além disso, a sensibilização ao látex é encontrada em cerca de 1 a 6% da população geral, a maioria sem manifestações clínicas⁴²⁻⁴⁴.

Os pacientes que apresentam reações sistêmicas ao látex durante procedimentos, em geral têm história prévia de urticária de contato ou angioedema quando expostos a luvas, balões ou preservativos. A quantidade de proteína do látex em luvas pode variar até 400 vezes. Assim, as reações dependem do produto utilizado⁴³.

A manifestação mais grave é o choque anafilático perioperatório que ocorre usualmente, após mais de 15 minutos da indução anestésica. O primeiro sinal é o aparecimento de eritema ou urticária, seguidos de colapso cardiorrespiratório, com ou sem broncoespasmo, requerendo expansão de volume plasmático e uso de adrenalina para recuperação. Ocorre com maior frequência nas cirurgias abdominais, ginecológicas e ortopédicas, mas pode ocorrer também durante pequenas cirurgias, exames ginecológicos, procedimentos dentários, ato sexual com uso de preservativo de látex ou manipulação de produtos contendo látex⁴⁵. Muitos pacientes relatam sintomas após ingestão de certos alimentos com reatividade cruzada com as proteínas do látex⁴⁶. São comuns reações à ingestão de kiwi, abacate, banana, mamão, mandioca, batata e vários outros alimentos.

O diagnóstico das reações ao látex pode ser feito através teste cutâneos e da pesquisa de anticorpos IgE específicos.

– Teste cutâneo: pode ser realizados a partir de preparações feitas com o sobrenadante de luvas em imersão ou com a técnica do *prick-to-prick* com luvas. Este método é pouco reprodutível, pois depende da quantidade do alérgeno presente nas luvas. São disponíveis extratos padronizados do látex da borracha natural, permitindo a realização de testes cutâneos que apresentam boa sensibilidade e especificidade além de correlação com a história clínica⁴⁶. Grande parte dos pacientes apresenta reatividade cruzada com alguns alimentos e, portanto, pode ser indicado avaliar a sensibilização pela técnica do *prick-to-prick* para alimentos presentes no hábito alimentar do paciente.

– Anticorpos IgE específicos: a pesquisa de IgE sérica específica para látex é disponível e apresenta alto valor preditivo positivo para os casos de anafilaxia.

Adicionalmente, pode ser aplicado o Teste do Uso ("use test") que consiste na utilização de um dedo de luva por 15-20 minutos e, caso não haja reação, coloca-se a luva inteira. Alguns autores relatam uma boa correlação com a clínica⁴⁷.

O tratamento e prevenção das reações ao látex envolve as seguintes medidas:

- Evitar o uso de luvas com talco: leva a um menor risco de sensibilização e manifestações clínicas⁴⁸;

- Uso de luvas, preservativos e outros produtos derivados de outros materiais que não contenham látex;
- Evitar alimentos com reatividade cruzada ao látex;
- Realizar procedimentos médicos e odontológicos em ambiente livre de materiais que contenham látex⁴⁹;
- Em pacientes com história prévia de anafilaxia, recomenda-se dispor de adrenalina auto-injetável;
- Orientar o paciente para usar identificação de alerta sobre a existência da alergia ao látex (colar ou bracelete);
- Imunoterapia alérgeno-específica: existem relatos na literatura de obtenção de melhora clínica e diminuição no uso de medicações, porém a imunoterapia para látex ainda está relacionada à alta incidência de sintomas locais e sistêmicos. A obtenção de extratos menos alergênicos poderá contribuir para o melhor controle dos pacientes sensibilizados⁵⁰.

Contrastes Radiológicos

Estima-se que o consumo global de contrastes radiológicos atinja anualmente cifras na ordem de 70 milhões de doses, sendo empregados na realização de diversos exames diagnósticos⁵¹. A utilização destes agentes pode determinar o surgimento de reações adversas imprevisíveis, de natureza e intensidade variáveis, mais frequentemente associadas aos contrastes iônicos (13%), tendo ocorrido decréscimo significativo com o advento de novos contrastes, não iônicos (5%). Reações agudas graves são raras (mortalidade estimada <1:100.000 pacientes) e da mesma forma, são associadas com maior frequência aos contrastes iônicos (0,22%), quando comparadas aos não-iônicos (0,04%)⁵².

As reações a estas drogas ocorrem por mecanismos ainda não esclarecidos. A osmolalidade dos agentes de contraste é fator determinante para desencadeamento de reações adversas. Os contrastes radiológicos são classificados de acordo com: carga da molécula iodada (iônicos ou não-iônicos); estrutura molecular (monoméricos ou diméricos); e a osmolalidade da preparação injetável (hiperosmolar, baixa osmolalidade ou iso-osmolar).

Os contrastes iônicos monoméricos são agentes de primeira geração, com menor custo, e com elevada osmolalidade (>1400mosm/Kg de H₂O), associados a uma maior probabilidade de reações adversas. Sua utilização é limitada a procedimentos extra-vasculares, como por exemplo: cistogramas. Os agentes não iônicos monoméricos, pertencem à segunda geração de contrastes, têm menor osmolalidade (500 a 850mosm/Kg de H₂O) sendo comumente utilizados na prática. Considerados iso-osmolares, os contrastes não iônicos diméricos têm maior custo, todavia, apresentam uma baixa incidência de reações adversas.

As reações adversas aos contrastes radiológicos podem ser classificadas quanto ao mecanismo envolvido (reações de hipersensibilidade ou tóxicas) ou de acordo com a intensidade das manifestações clínicas (leves, moderadas ou graves).

– Reações de hipersensibilidade: são reações imprevisíveis, que independem da velocidade de infusão, podendo ocorrer com mínimas doses de contraste. A liberação de mediadores (histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.) ocorre sem que exista demonstração da existência de anticorpos IgE específicos na ampla maioria dos eventos (hipersensibilidade não-alérgica). Alguns mecanismos são propostos: ativação da cascata de coagulação / complemento, degranulação direta de mastócitos, inibição da agregação de plaquetas e liberação de serotonina e inibição enzimática (colinesterase).

Estas reações podem ser subdivididas em duas categorias: imediatas (até uma hora após a infusão) ou tardias (após uma hora até sete dias após a infusão). Manifestações comuns a estas reações incluem: urticária, angioede-

ma, espasmo de vias aéreas, hipotensão, perda de consciência, e, raramente choque e óbito. Outras reações adversas cutâneas tardias com mecanismo pouco conhecido (possivelmente envolvendo células T), como: erupções maculopapulares, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, eritema fixo e iododerma, têm sido relatadas com incidências variáveis, conforme o contraste empregado.

Reações tóxicas: devem-se às propriedades químicas e toxicidade molecular direta dos contrastes, e são dependentes da dose e da velocidade de infusão. Podem ocorrer: reações vaso-vagais (calor, rubor, náuseas, vômitos, bradicardia e hipotensão), convulsões, arritmias, e insuficiência renal. Pacientes debilitados ou clinicamente descompensados podem estar mais sujeitos a este tipo de reações adversas.

Os pacientes com histórico de reações prévias de hipersensibilidade não-alérgica apresentam 17-60% de risco de novas reações com contrastes de alta osmolaridade. O uso de contrastes não iônicos reduz a prevalência de reações adversas para 5%. História de asma pode aumentar até dez vezes o risco de reações adversas a contrastes de alta osmolaridade enquanto que para antecedentes de atopia, alergia a medicamentos ou a alimentos, o risco é três vezes maior, segundo alguns estudos.

No caso específico de uso de bloqueadores β -adrenérgicos, a incidência de reações de hipersensibilidade não-alérgica (especialmente broncoespasmo) é maior: 27% nestes pacientes e 12% em controles. Além disso, as reações que ocorrem em pacientes em uso de bloqueadores β -adrenérgicos tendem a ser mais graves podem ter a resposta ao tratamento com adrenalina prejudicada. Da mesma maneira, certas condições clínicas pré-existentes e o uso de certos medicamentos podem aumentar o risco de reações adversas aos contrastes radiológicos. Todos os indivíduos que vão ser submetidos a exames com o emprego de contrastes devem ser avaliados quanto à presença de fatores de risco (tabela 7) através da história clínica detalhada, exame físico e se necessário, testes laboratoriais^{53, 54}.

Tabela 7 - Fatores de Risco para reações aos contrastes radiológicos⁵³

Reações adversas prévias
História de Asma
Atopia, Alergia Alimentar ou a Medicamentos
Doença Cardiovascular
Desidratação
Condições Hematológicas (anemia falciforme, policitemia, mieloma)
Doença Renal Pré-existente
Idade: lactente e idosos
Medicamentos: beta-bloqueadores, AINEs, interleucina-2

O diagnóstico das reações de hipersensibilidade baseia-se no pronto reconhecimento de sinais e sintomas característicos, que no caso das reações de maior intensidade, iniciam-se em até uma hora após a administração do contraste radiológico. As reações tóxicas (inclusive as vaso-vagais), podem se apresentar com rubor e sensação de calor, náuseas, vômitos. No entanto, enquanto que nas reações de hipersensibilidade a taquicardia está presente, nas reações vaso-vagais, a bradicardia é um sinal diferencial importante. O surgimento de prurido, urticária, angioedema e broncoespasmo é característico de reações de hipersensibilidade.

Testes cutâneos de sensibilidade com contrastes não são recomendados, já que estas reações raramente envolvem mecanismo tipo I (presença de anticorpos IgE especí-

ficos). O emprego de contrastes de menor concentração (osmolaridade) e a administração das menores doses suficientes para a realização do exame, são os princípios básicos para a maior segurança na realização de exames radiológicos contrastados. Nos casos em que a história de reação prévia de hipersensibilidade está presente recomenda-se que jamais se repita o uso do mesmo contraste, procurando-se usar preferencialmente contrastes de baixa osmolaridade ou iso-osmolares⁵⁵.

Diversos esquemas de pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteróides têm sido usados com o intuito de inibir reação aos contrastes. Revisão sistemática recente concluiu que não existem evidências consistentes de sua eficácia⁵⁶. Segundo os autores, a utilidade da pré-medicação é duvidosa, já que o número de pacientes que necessita receber a pré-medicação é muito elevado, para que se consiga prevenir uma única reação.

A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência de reações adversas respiratórias de 1,4 para 0,4% e a combinação de sintomas respiratórios e hemodinâmicos de 0,9 para 0,2%. O uso de anti-histamínicos isolados ou a associação anti-H1 e anti-H2, pode reduzir a incidência de urticária e angioedema, embora as evidências sejam fracas. O esquema de associação de anti-H1 + anti-H2, não é correntemente recomendado. Na mesma revisão sistemática, os autores verificaram que a ocorrência de reações de hipersensibilidade não alérgica foi rara e em um grupo de 337 mil pacientes que usaram contrastes radiológicos, apenas duas mortes ocorreram, sem que uma relação causal com o contraste fosse estabelecida.

Embora existam vários esquemas de pré-medicação na literatura, o esquema tradicional proposto por Patterson e Greenberger⁵⁷ iniciando 13 horas antes do exame, talvez seja o mais utilizado:

- Prednisona (50mg por via oral, 13 horas, 7 horas e 1 hora antes do exame);
- Difenidramina ou prometazina (50mg por via oral ou parenteral, uma hora antes do exame)

Para pacientes que tenham desenvolvido reações prévias aos contrastes radiológicos e que necessitem ser submetidos a exame contrastado em caráter de urgência, propõe-se que o seguinte esquema de pré-medicação seja aplicado⁵¹:

- Hidrocortisona, 200mg EV, no momento do exame e se necessário, a cada quatro horas até o final do procedimento
- Difenidramina, 50mg EV, IM ou prometazina por via oral, uma hora antes da administração do contraste
- Utilização do contraste de menor osmolaridade disponível

A maior eficácia dos esquemas de pré-medicação torna-se evidente quando associada ao emprego de contrastes de baixa-osmolaridade ou iso-osmolares. Para indivíduos que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a agente de alta osmolaridade no passado, recomenda-se que futuros procedimentos sejam realizados com contrastes não iônicos de baixa osmolaridade. O Colégio Americano de Radiologia recomenda que estes agentes também sejam considerados para pacientes que já tenham apresentado reações a outros fármacos, nos casos em que a administração é feita por bomba de infusão ou em casos em que os riscos por qualquer motivo, não possam ser adequadamente estabelecidos. Em caso de sensibilidade prévia aos agentes de baixa osmolaridade, o emprego de agentes iso-osmolares associados à pré-medicação é recomendado.

Agentes à base de gadolínio podem ser uma alternativa segura, visto que são mais raramente associados às reações de hipersensibilidade (1 caso a cada 100.000-500.000 exames)⁵⁸, sendo que estas taxas são menores do que as observadas para contrastes de baixa osmolaridade. Contudo, a utilização destes agentes em pacientes portadores de

insuficiência renal moderada à grave deve ser cuidadosa, uma vez que estão associados à potencial risco de nefrotoxicidade.

Referências

- Bernd LAG. Alergia medicamentosa. In Geller M, Scheinberg M ed Diagnostico e Tratamento das Doenças Imunológicas, 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 133-142.
- Sanchez- Borges M. Clinical Management of Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: World Allergy Organization Journal 2008; 1: 29-33.
- Knowles SR, Drucker AM, Weber EA, Shear NH. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1191-1200.
- Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:491-505.
- Gruchalla RS. *Drug Allergy J. Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S548-559.
- Bernd LAG. Alergia a medicamentos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005; 28:125-132.
- Castells M. Desensitisation for drug allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006; 6:476-481.
- De Weck AL, Gamboa PM, Esparza R, Sanz ML. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12:3347-3358.
- Sachs B, Al Masaoudi T, Merk HF, Erdmann S. Combined in vivo and in vitro approach for the characterization of penicillin-specific polyclonal lymphocyte reactivity: tolerance tests with safe penicillins instead of challenge with culprit drugs. *Br J Dermatol* 2004; 151:809-16.
- Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998;110:203-6.
- Yawalkar N, Pichler WJ. Pathogenesis of drug-induced exanthema. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:336-8.
- Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnettson RS. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861-72.
- Gerber BO, Pichler WJ. Cellular mechanisms of T cell mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol* 2004;16:732-7.
- Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:475-88.
- Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993;101:794-9.
- Hertl M, Geisel J, Boecker C, Merk HF. Selective generation of CD8+ T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactam antibiotics. *Br J Dermatol* 1993;128:619-26.
- Merk HF. Standard treatment: the role of antihistamines. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:153-6.
- Padovan E. T-cell response in penicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 4: 33-6.
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
- Sachs B, Erdmann S, Al-Masaoudi T, Merk HF. In vitro drug allergy detection system incorporating human liver microsomes in chlorazepate-induced skin rash: drug-specific proliferation associated with interleukin-5 secretion. *Br J Dermatol* 2001; 144:316-20.
- Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin Ther* 1999; 21:2065-79.
- Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:275-81.
- Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46:654-5.
- Coelho S, Tellechea O, Reis JP, Mariano A, Figueiredo A. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2006; 45:995-6.
- Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Drugs used in anaesthesia and intensive care [site na Internet]. Disponível em: http://www.immunocapinvitrosight.com/dia_templates/ImmunoCAP/BookStart.aspx?id=24645. Acessado: janeiro de 2008.
- Boren E, Teuber SS, Naguwa SM, Gershwin ME. A critical review of local anesthetic sensitivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32:119-127.
- Phillips JF, Yates AB, Deshazo RD. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am J Med Sci* 2007; 34:190-6.
- Tanno LK, Ensina LF, Kalil J, Motta AA. Teste de provocação em indivíduos com suspeita de reação aos anestésicos locais – Proposta de uma abordagem prática. *Rev bras alergía imunopatol* 2008; 31:113-118.
- Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *JACI* 2002; 110 (Suppl 2): S64-9.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH e Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62:471-87.
- Fisher MM. The preoperative detection of risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:899-902.
- Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug saf* 2004; 27:393-410.
- Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Brocker E-B, Trautmann A. Anti-convulsant hypersensitivity syndrome: cross – reactivity with tricyclic antidepressant agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:698-702.
- Romano A, Pettinato R, Aandriolo M, Viola M, Gueant-Rodriguez R-M, Valuzzi RL *et al.* Hypersensitivity to aromatic anti-convulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12:3373-3381.
- Weber RW. Adverse reaction to biological modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:277-283.
- Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor- α antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:393-403.
- Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report onomalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1373-7.
- Greenberger PA. *Drug Allergy. J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S464-70.
- Asero R. Multiple Drug Allergy Syndrome: A Distinct Clinical Entity. *Current Allergy Reports* 2001; 1:18-22.
- Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 533- 543.
- Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80:185-8.
- Sanchez-Palacios A. Alergia al Látex: Diagnóstico y aspectos terapéuticos. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29:212-221.
- Elliott B.A. Latex allergy. The perspective from the surgical suite. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S117-120.
- Thong BY-H, Chan Y. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 619-628.
- Ryder S-A, Waldman C. Anaphylaxis. Continuing Education on Anaesthesia, Critical Care and Pain. *British J Anaesthesia* 2004; 4:111-113.
- Grammer LC. Immunologic reactions to high-molecular-weight therapeutics agents. In Grammer LC, Greenbrger PA, ed *Patterson's Allergic Diseases.* 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 363-365.
- Hamilton RG, Peterson EL, Ownby DR. Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *J. Allergy Clin Immunol* 2002; 110:S47-S56.
- Truscott W. Glove powder reduction and alternative approaches. *Methods* 2002; 27:69-76.
- Fisher MM. Prevention of Anaphylactic Reactions to Anaesthetic Drugs. *Annals of Allergy, Asthma, Immunology* 2004; 27(6): 393-410.
- Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:544-51.
- Hong SJ, Cochran ST. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. Official topic review from UpToDate [site na Internet]. Disponível: <http://www.utdol.com/utd/store/index.do> (Acessado: junho de 2008).
- Böhm I, Schild HH. A practical guide to diagnose lesser-known immediate and delayed contrast media-induced adverse cutaneous reactions. *Eur Radiol* 2006; 16:1570-9.

53. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse Reactions to Intravenous Iodinated Contrast Media: An update. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006; 35:164-9.
54. Stacul F. Managing the risk associated with use of contrast media for computed tomography. *European Journal of Radiology* 2007; 62:S33-S37.
55. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radiol* 2006; 12:210-5.
56. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006; 30;333:675.
57. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:867-72.
58. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79:368-71.

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