



Reações de Hipersensibilidade aos medicamentos

Elaboração: Luana de Castro Oliveira.
Revisão: Alessandra Russo de Freitas.

Reações adversas aos medicamentos (RAMs) são definidas como qualquer reação não esperada em resposta à administração de um fármaco e que ocorre em doses usuais utilizadas para prevenção, diagnóstico e tratamento. As RAMs são classificadas em reações do tipo A (ou previsíveis) e do tipo B (reações imprevisíveis). As previsíveis são o tipo mais comum de RAM, geralmente dose-dependentes e relacionadas às ações farmacológicas conhecidas do fármaco. As do tipo B representam aproximadamente 20-25% dos casos de RAM, e as reações são, na maioria das vezes, não relacionadas à ação farmacológica do medicamento (1,2).

Alergia aos medicamentos é um tipo de RAM não previsível que envolve um espectro de reações de hipersensibilidade mediadas pelo sistema imune, com mecanismos e manifestações clínicas variáveis (1). A identificação de uma alergia ao medicamento é muitas vezes confusa e de difícil diagnóstico, tendo em vista a miríade de sintomas e apresentações clínicas associadas à condição. Dessa forma, se há suspeita de uma manifestação de alergia ao medicamento, recomenda-se a consulta a um alergista com experiência na identificação, no diagnóstico e no manejo dessa condição clínica (3).

Alguns fatores estão associados com o aumento do risco do desenvolvimento de uma alergia ao medicamento. Esses fatores de risco incluem idade, gênero, polimorfismos genéticos, certas infecções virais e fatores relacionados à droga (frequência de exposição, via de administração e peso molecular) (3).

A alergia aos medicamentos ocorre tipicamente em adultos e é mais comum em mulheres quando comparadas aos casos ocorridos em homens (4). Polimorfismos genéticos no antígeno leucocitário humano (HLA – *human leucocyte antigen* – produto gênico do complexo maior de histocompatibilidade) têm sido

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do
Conselho Federal de Farmácia (CFF)

relacionados ao risco aumentado de desenvolvimento de reações alérgicas a medicamentos (3). Como exemplo, foi encontrada uma forte associação entre o alelo *HLA-B*5801* e a administração de alopurinol na indução de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) em populações asiáticas e não asiáticas (5). Infecções virais, como pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus Epstein-Barr (EBV), também têm sido relacionadas ao risco aumentado de desenvolvimento de reações imunológicas aos medicamentos (4).

A susceptibilidade à alergia aos medicamentos é influenciada por polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos. Ainda, as vias de administração tópica, intramuscular e intravenosa são as mais propensas em causar alergia aos medicamentos quando comparadas à via oral, sendo que a via intravenosa é mais associada a reações mais graves (1,3).

O diagnóstico de alergia aos medicamentos requer a análise completa da história clínica do paciente, com a descrição detalhada de todos os fármacos prescritos, sintomas clínicos e duração, e a identificação dos achados físicos e dos sintomas que sejam compatíveis com reações alérgicas induzidas por medicamentos (1–3).

Um exame físico cuidadoso pode ajudar a definir os possíveis mecanismos que ensejaram a reação e guiar investigações e testes diagnósticos posteriores. Entre as manifestações clínicas mais comuns de alergia aos medicamentos, pode-se citar o exantema generalizado, urticária, angioedema e as formas mais graves, como SSJ, NET, reação aos medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) e lúpus eritematoso induzido por medicamentos (*DILE – Drug-Induced Lupus Erythematosus*) (3).

A reação cutânea mais comum é o exantema generalizado, caracterizado por lesões aumentadas ao longo da pele e que aparecem de dias até três semanas da exposição ao medicamento. A urticária e o angioedema são também comuns, e podem resultar de mecanismos mediados ou não pela imunoglobulina E (IgE) (3).

NET é a forma mais severa de reação cutânea induzida por medicamentos e é definida pela presença de mais de 30% da superfície corporal comprometida. A SSJ apresenta um comprometimento da superfície corporal menor do que 10%. O envolvimento na faixa de 10-30% da superfície corporal é definida como sobreposição SSJ/NET. Evidências crescentes mostram que SSJ e NET são uma única doença com mecanismos e causas comuns (6,7).

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Os achados clínicos de NET e SSJ são tipicamente sinais e sintomas como febre e aqueles típicos da infecção por influenza, e aparecem de uma a três semanas após o início da administração do fármaco. Cerca de um a três dias após a introdução do medicamento começam a aparecer sinais nas membranas mucosas, como olhos, boca, nariz e genitália em 90% dos casos. As lesões cutâneas, nesta fase, se manifestam como bolhas. Do terceiro dia ao quinto dia seguintes, a separação da epiderme progride e leva ao aparecimento de largas áreas desnudas na pele. Além disso, a NET pode comprometer também o sistema gastrointestinal, principalmente boca e esôfago. A taxa de mortalidade da SSJ é estimada entre 1%-3%, podendo chegar a 30%-50% em casos de NET. A descontinuação imediata do fármaco administrado reduz a mortalidade e melhora o prognóstico do paciente (6,8,9). Entre as drogas relacionadas ao desenvolvimento de NET e SSJ estão antibióticos (aminopenicilinas, sulfonamidas, quinilonas e cefalosporinas), carbamazepina, anti-inflamatórios não-esteroidais, corticosteroides, fenitoína, alopurinol, fenobarbital e ácido valpróico (6).

A DRESS, também conhecido como Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos, é uma reação adversa grave induzida por medicamentos e relacionada principalmente ao uso de carbamazepina e alopurinol, os principais fármacos descritos dentro de uma lista de 50 deles, que incluem fenitoína, dapsona e outros anticonvulsivantes. A incidência estimada dessa síndrome varia entre um em 1.000 a um em 10.000 pacientes expostos (10,11).

A sintomatologia clínica de DRESS inclui erupções cutâneas graves, febre, anormalidades hematológicas (eosinofilia e/ou linfócitos atípicos) e envolvimento de órgãos internos. A reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos tem um início tardio, ocorrendo geralmente de 3 a 8 semanas após o início da terapia medicamentosa suspeita de ser o agente causal. Estudos relatam ainda a possível persistência ou agravamento dos sintomas mesmo após a descontinuação do fármaco em questão (10–12).

A patogênese da DRESS é parcialmente elucidada, e diferentes mecanismos foram relacionados ao seu desenvolvimento, incluindo defeitos na detoxificação que levam à formação de metabólitos reativos e reação imunológica subsequente, acetilação lenta e reativação da herpes humana, incluindo o EBV e o vírus da herpes humana (HHV)-6 e -7. A detecção da reativação do HHV-6 foi recentemente proposta como um marcador diagnóstico para a DRESS. Os principais tratamentos

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do
Conselho Federal de Farmácia (CFF)

para a síndrome incluem a retirada do medicamento suspeito e a terapia medicamentosa com corticosteroides (11,13).

O diagnóstico de DRESS é muitas vezes duvidoso pelo fato de o padrão das erupções cutâneas e os órgãos envolvidos serem bastante diversos. No entanto, o reconhecimento da síndrome é de particular importância, já que a taxa de mortalidade pode chegar a 10% dos pacientes afetados. Na tentativa de definir com mais precisão a DRESS, um algoritmo foi recentemente desenvolvido, elaborado pelo RegiSCAR (Quadro 1). O RegiSCAR é um sistema de registro europeu de reações adversas cutâneas graves, que inclui SSJ, NET, pustulose exantematosa generalizada e DRESS. Dessa forma, o algoritmo do RegiSCAR classifica os casos de DRESS como “não relacionado”, “possível”, “provável” ou “definido” (11,14).

Quadro 1 – Algoritmo para classificação dos casos de DRESS

Pontuação	-1	0	1	2
Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Não/D	Sim		
Linfonodos aumentados		Não/D	Sim	
Eosinofilia Eosinófilos Eosinófilos, se leucócitos $< 4,0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$		Não/D	$0,7-1,499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 10%-19,9%	$\geq 1,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ $\geq 20\%$
Linfócitos atípicos		Não/D	Sim	
Envolvimento cutâneo Extensão das lesões cutâneas (% superfície corporal total) Lesões cutâneas sugestivas de DRESS Biópsia sugestiva de DRESS	Não Não	Não/D D Sim/D	>50% Sim	
Envolvimento de órgãos * Fígado Rim Músculo/coração Pâncreas Outros órgãos		Não/D Não/D Não/D Não/D Não/D	Sim Sim Sim Sim Sim	
Resolução ≥ 15 dias	Não/D	Sim		
Avaliação de outras causas potenciais Anticorpos antinucleares Cultura sanguínea Sorologia para HAV/HBV/HCV Micoplasma Se nenhum positivo e negativos acima ≥ 3			Sim	

*Após exclusão de outras explicações: 1-um órgão; 2-dois ou mais órgãos.

Pontuação final < 2 = não relacionado; Possível = 2-3; Provável = 4-5; Definido > 5

D = desconhecido; HAV = vírus da hepatite A; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C

Adaptado de Kardaun *et al.*, 2007¹⁴.

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do Conselho Federal de Farmácia (CFF)

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune comum, com incidência na Europa e na América do Norte entre um e 10 casos por 100.000/ano. Estima-se que até 10% dos casos de LES sejam induzidos por medicamentos (15).

O DILE, lúpus eritematoso induzido por medicamentos, é uma síndrome similar ao lúpus relatada temporariamente durante a exposição contínua a um fármaco (desde um mês até uma década), que é solucionada após a interrupção da administração do medicamento. Não existe um critério padrão para o diagnóstico de DILE. As características mais comuns de DILE são artrite, serosite, anticorpos antinucleares e anticorpos anti-histamínicos, e podem ser uma ferramenta para o diagnóstico, acompanhados de sinais e sintomas que aparecem logo após o início da administração do fármaco (como febre repentina e mal-estar) e da resolução do quadro após a cessação do uso do medicamento. Em aproximadamente 25% dos casos, a pele pode ser também afetada (3,15).

A patogênese de DILE permanece desconhecida, e dados publicados sugerem que não há um único mecanismo responsável pela indução da autoimunidade por todas as drogas indutoras de lúpus. O desenvolvimento de DILE depende da dose cumulativa, e a recorrência dos sintomas após a readministração do fármaco causador da síndrome em 1-2 dias, indicando que não há sensibilização do sistema imune pelo medicamento (15).

Tendo em vista que as manifestações clínicas dos diversos tipos de alergias a medicamentos têm grande variabilidade, é importante que outras condições que possam mimetizar a alergia induzida por fármacos sejam excluídas. O quadro 2 apresenta algumas condições que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da alergia a medicamentos (3).

O diagnóstico de uma alergia aos medicamentos depende de uma anamnese e análise cuidadosa da história do paciente e, em alguns casos, exames complementares. A principal forma de tratamento de uma alergia ao medicamento é a retirada do fármaco provável causador da síndrome. Quando disponíveis os medicamentos alternativos ao tratamento que o paciente necessita e com estrutura química não relacionada ao fármaco causador da alergia, estes podem ser uma possibilidade terapêutica. A reação cruzada entre fármacos deve ser levada em consideração quando uma terapia alternativa for proposta. E como sempre há de ser lembrado, o diagnóstico médico deve ser obtido antes de qualquer medida preventiva ou terapêutica (3).

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do
Conselho Federal de Farmácia (CFF)

**Quadro 2 – Condições a serem consideradas no diagnóstico diferencial de
alergia a medicamentos**

Alergia a medicamento mediada por IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia, broncoespasmo)	Reações não mediadas por IgE (exantema, DRESS, SSJ, NET)
<i>Síndrome carcinóide</i>	<i>Doença exerto-versus-hospedeiro aguda</i>
<i>Picada de insetos</i>	<i>Doença de Kawasaki</i>
<i>Mastocitose</i>	<i>Doença de Still</i>
<i>Asma</i>	<i>Psoríase</i>
<i>Alergia a alimentos</i>	<i>Picada de insetos</i>
<i>Intoxicação por peixes escombróides</i>	<i>Infecções virais</i>
<i>Alergia a látex</i>	<i>Infecções por Streptococcus</i>
<i>Infecção (EBV, HAV, HBV, HCV, parasitas gastrointestinais)</i>	

IgE: Imunoglobulina E

Adaptado de Warrington e Silviu-Dan, 2011³.

Referências

1. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb;125(2):S126–S137.e1.
2. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
3. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(Suppl 1):S10.
4. Barranco P, López-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998 Sep;28 Suppl 4:61–2.
5. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2011;12(1):118.
6. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review*. *Critical Care Medicine*. 2011 Jun;39(6):1521–32.
7. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1019–24.
8. Gerdts B, Vloemans AFPM, Kreis RW. Toxic epidermal necrolysis: 15 years' experience in a Dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jul;21(6):781–8.
9. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Dec;1(6):349–60.
10. Chen Y-C. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms_{title>&A Retrospective Study of 60 Cases}; *Archives of Dermatology*. 2010 Aug 16;146(12):1373.
11. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine*. 2011 Jul;124(7):588–97.

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do
Conselho Federal de Farmácia (CFF)

12. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996 Dec;15(4):250–7.
13. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2007 Nov;157(5):934–40.
14. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology.* 2007 Mar;156(3):609–11.
15. Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2012 Dec;10(12):889–97.