



Alergia a Medicamentos

Allergic reactions to drugs

Prof. Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd*

Resumo

Reações alérgicas e pseudo-alérgicas correspondem a aproximadamente 25% das reações adversas a medicamentos e são observadas com frequência nos ambulatórios de alergia clínica. As reações podem acometer exclusivamente a pele ou também afetar simultaneamente diversos tecidos. Não existem métodos laboratoriais ou testes cutâneos eficientes na identificação da maioria das reações. Desta forma, se acentua a importância da dedicação e habilidade do investigador. História clínica e exames minuciosos são de vital importância na avaliação diagnóstica. Neste artigo fazemos uma revisão dos mecanismos e das principais formas de apresentação clínica das reações a medicamentos. As condutas diagnósticas são abordadas de forma sucinta, procurando orientar a alergista a conduzir com segurança este tipo de avaliação no consultório.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(3):125-132 Alergia a medicamentos, testes cutâneos, reações adversas a drogas

Introdução

Reações adversas a medicamentos são ocorrências frequentes na prática diária de Alergia Clínica. Estima-se a prevalência de reações a medicamentos entre 2% e 6% das internações hospitalares. No momento, se desconhece a prevalência na população em geral entre pacientes internados.

Existem várias formas de apresentação do paciente em consultório: para esclarecer episódio recente, pacientes com história de reação no passado e algumas vezes, indivíduos ansiosos sem manifestações e estimulados a pesquisar eventuais sensibilizações a medicamentos. Para qualquer destas situações o aspecto mais importante no diagnóstico é a história clínica do paciente.

A definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) diz: "Reação adversa a medicamento é qualquer efeito não terapêutico nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças"¹. Reações a drogas podem ser classificadas como previsíveis - comuns, que podem ocorrer em qualquer indivíduo-, ou, reações imprevisíveis - incomuns, não relacionadas à atividade farmacológica da droga². Reações previsíveis são as mais frequentes, caracterizando os efeitos colaterais mais comuns das medicações, tais como: sonolência, cefaléia, desconforto abdominal, etc. As reações imprevisíveis estão associadas à suscetibilidade individual, como na intolerância, idiosincrasia e nas reações de hipersensibilidade (reações alérgicas e pseudo-alérgicas). As reações de hipersensibilidade respondem por aproximadamente 25% do total das reações adversas a medicamentos³.

A *World Allergy Organization* (WAO) propôs recentemente algumas alterações na nomenclatura das condições

Abstract

Allergic and pseudo-allergic reactions account for 25% of the adverse reactions to drugs and are frequently observed at allergist's offices. Such reactions may affect solely the skin or also many tissues simultaneously. In most of the cases there are no effective *in vivo* or *in vitro* methods to make a causal diagnosis. So the outcome of the medical evaluation resides on the skill of the clinician. A detailed physical examination and a meticulous history of the reaction are the hallmarks of a successful investigation. This paper reviews the mechanisms and the most common clinical presentations of allergic drug reactions. The existing methods for making clinical diagnoses are addressed briefly so that the allergist can safely make a proper diagnosis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(3):125-132 Drug allergy, skin test, adverse drug reactions

alérgicas. Nesta proposta, denomina-se de **hipersensibilidade** qualquer reação iniciada por estímulo definido e que pode ser reproduzida. **Alergia** é a hipersensibilidade provocada por mecanismo imunológico, podendo ser mediada por anticorpos (humoral) ou por células (celular). Reações a drogas que surgem em consequência de reação imunológica são chamadas de **alergia a drogas**, acrescentando-se o tipo de mecanismo da reação, por exemplo, **alergia a droga mediada por IgE**. A maior parte das reações a medicamentos não se enquadra nesta categoria uma vez que não são provocadas por mecanismo imunológico. Assim, pela proposta da WAO, estas reações devem ser consideradas como **reações por hipersensibilidade não-alérgica** (antes caracterizadas como reações pseudo-alérgicas ou, ainda, reações por hipersensibilidade não-imune).

Classificação

Através da classificação de Gell e Coombs é possível estabelecer os fundamentos para melhor compreender as reações de hipersensibilidade alérgica (quadro 1)⁵. O tipo I (**anafilático**) ocorre pela formação de anticorpos IgE para fármacos ou seus metabólitos (haptenos). A ligação de antígeno (fármaco associado à proteína carregadora) com anticorpos IgE fixados à membrana de mastócitos determina a ativação destas células e conseqüente liberação de substâncias com atividade em vasos, musculatura lisa, glândulas e terminações nervosas. Esta situação é típica das reações alérgicas agudas clássicas, como urticária/angioedema e anafilaxia. Todavia, deve ser ressaltado que a maior parte das reações agudas com medicamentos não é decorrência da presença de IgE, mas conseqüência da ativação dessas células por outros mecanismos.

*Professor Titular da Disciplina de Imunologia e Imunopatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Quadro 1 - Reações imunológicas provocadas por medicamentos

Tipo	Mecanismo efetor	Características clínicas
I - Anafilático	IgE, mastócitos e basófilos	Anafilaxia, urticária, angioedema, broncoespasmo
II - Citotoxicidade	IgM, IgG, complemento, fagocitose	Nefrites, citopenias, pneumonites
III - Complexos imunes	IgG, IgM, complemento, fagocitose	Doença do soro, febre, urticária, glomerulonefrites, vasculopatias
IV- Hipersensibilidade tardia	Linfócitos T, citocinas, mononucleares, cels. de langerhans	Eczema de contato, erupções maculopapulares, fotoalergias, eritema pigmentar fixo

O tipo II (**citotóxico**) é caracterizada pela ação de anticorpos IgG ou IgM específicos para drogas ou seus fragmentos adsorvidos na membrana de células ou para seqüências antigênicas da membrana celular alteradas pela droga. A ativação deste mecanismo determina a destruição da célula alvo e a perda da função celular e tecidual. Anemias, leucopenias e trombocitopenia são as manifestações clínicas associadas a este mecanismo de hipersensibilidade.

O tipo III (**complexos imunes**) de Gell e Coombs identifica a reação que ocorre pela formação e deposição tecidual de complexos formados entre antígeno e anticorpo. A subsequente ativação do sistema do complemento determina atração e ativação de polimorfonucleares e mononucleares, provocando lesão tecidual. Exemplo desta situação é a doença do soro, caracterizada por quadro urticariano, acompanhada de manifestações sistêmicas, como febre e artralgia.

O tipo IV (**hipersensibilidade tardia**) é mediado por linfócitos T e seus produtos solúveis. Exemplo clássico é a dermatite de contato alérgica. Os exantemas morbiliformes parecem estar associados à participação de linfócitos T e citocinas.

Grande parte das reações de **hipersensibilidade não-alérgicas** (ou não-imunes) simula clinicamente as reações mediadas por IgE. Essas reações podem ocorrer através de vários mecanismos, como: 1) ativação direta de mastócitos (codeína, morfina, etc.); 2) alteração do meta-

bolismo do ácido araquidônico (AAS, dipirona, antiinflamatórios não hormonais [AINH]); 3) ativação do sistema do complemento (sulfas, contrastes radiológicos, soros heterólogos); 4) acúmulo de bradicinina (inibidores da enzima conversora da angiotensina [ECA]).

Epidemiologia

Reações adversas a medicamentos são muito frequentes. Metanálise de 39 estudos prospectivos nos EUA verificou a incidência de 2,1% de reações adversas graves em pacientes hospitalizados⁶. Levantamento recente em dois hospitais britânicos determinou que a reação adversa a medicamentos é responsável por 5-6% do total das hospitalizações em pacientes maiores de 16 anos⁷. A incidência real das reações adversas na população é praticamente impossível de ser determinada visto que grande parte das reações não é notificada^{7,8}.

Manifestações Clínicas

Reações de hipersensibilidade a medicamentos podem ter várias apresentações clínicas. A pele geralmente é afetada, de forma isolada ou acompanhando outras manifestações. Acometimento específico de determinados órgãos é menos comum⁹⁻¹². O quadro 2 apresenta as diversas apresentações clínicas comumente associadas às reações de hipersensibilidade a drogas. A seguir analisamos algumas formas mais comuns ou frequentes de reação a medicamentos.

Quadro 2 - Manifestações clínicas, desencadeantes e tratamento das reações a drogas

Manifestação	Desencadeantes comuns	Tratamento
Urticária e angioedema	AAS, AINH, antibióticos	Anti-histamínicos (anti-H1, ± anti-H2), corticosteróides VO
Angioedema	AINH, Inibidores da ECA	Anti-histamínicos
Anafilaxia	Antibióticos, relaxantes musculares	Adrenalina, anti-histamínico, corticosteróide, beta2-agonista, etc.
Erupção morbiliforme	Antibióticos	Anti-histamínico (?), medicação tópica
Eritema fixo	Tetraciclina, AINH	Medicação tópica.
Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	Sulfas AINH, anticonvulsivantes	Medicação tópica, reposição líquidos, anti-histamínicos, corticosteróides VO (conforme a extensão das lesões).

- **Erupção morbiliforme** é uma das formas mais frequentes de reação a medicamentos. A erupção maculopapular é caracterizada por pequenas máculas eritematosas que surgem no tronco e membros poupando a face. O aspecto é semelhante aos exantemas virais. Esta manifestação surge após alguns dias de uso da medicação e, muitas vezes, após a suspensão da droga. Pode ser confundida

com infecção viral o que dificulta o diagnóstico. O mecanismo não está esclarecido, acreditando-se que ocorra a participação dos linfócitos T (hipersensibilidade tardia). Este tipo de reação é com muita frequência associado ao uso de amoxicilina. É importante notar que não ocorre sensibilização imunológica. Portanto, não estaria contra-indicado o uso da medicação no futuro.

- **Eritema pigmentar fixo** é caracterizado pelo aparecimento de erupção eritemato-violácea que evolui se tornando acastanhada. Estas placas surgem isoladas ou em pequeno número e desaparecem após alguns dias. É característica dessa condição que em cada novo contato com a droga ocorra reativação das lesões anteriores com ou sem o surgimento de novas lesões. Os AINH são freqüentes causadores de eritema pigmentar fixo.

- **Urticária** é uma das apresentações mais comuns de reação a drogas. É caracterizada pela formação de placas edemaciadas, com bordos irregulares, pruriginosas, surgindo em vários locais, simultaneamente ou não. Nos quadros agudos, as placas urticadas são evanescentes desaparecendo em minutos a poucas horas. Muitas vezes a urticária é acompanhada de angioedema, caracterizado pelo edema de partes moles, como pálpebras, lábios e órgãos genitais. Nas crises agudas de urticária sempre devemos pesquisar reação a medicamentos. Urticária pode surgir tanto pela presença de anticorpos IgE para a droga, como por hipersensibilidade não-alérgica (reação pseudo-alérgica). Analgésicos e AINH são os principais agentes causais de crises de urticária em nosso meio. Antibióticos e a associação sulfametoxazol-trimetoprim também são agentes comuns dessa condição.

- **Angioedema**, com freqüência, acompanha os casos de urticária. No contexto de reações a drogas, a ocorrência de angioedema isolado ou a sucessão de episódios de edema palpebral ou labial deve suscitar o esclarecimento sobre o consumo de analgésicos e AINH. Na última década também se caracterizou que os anti-hipertensivos inibidores da ECA (p. ex.: enalapril, captopril, etc.) podem causar crises de angioedema, mesmo após longos períodos de uso bem tolerados. Esta reação também pode ser provocada pelos inibidores da ECA tipo II (losartan, etc.).

- **Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell)** constituem os quadros de maior potencial de gravidade entre as reações cutâneas de hipersensibilidade a medicamentos. Duas formas são consideradas: eritema multiforme *minor* e eritema multiforme *major*. O eritema multiforme é caracterizado por placas urticadas parecendo um alvo, com o centro claro e as bordas eritematosas, algumas vezes com vesículas. As lesões surgem gradualmente, de forma simétrica, até duas semanas após a suspensão da medicação. Existe a possibilidade de evolução para quadro de maior extensão como a Síndrome de Stevens-Johnson. Nessa condição, além das lesões cutâneas em alvo e formação de bolhas mais extensas, há envolvimento de mucosas e comprometimento do estado geral, o que agrava o prognóstico. Estes quadros podem ser considerados como variantes de intensidade com o mesmo mecanismo imunopatológico.

- **Anafilaxia** é condição clínica grave, por ser de instalação rápida e inesperada e também, por afetar vários órgãos e sistemas simultaneamente. A liberação maciça de mediadores inflamatórios de mastócitos determina o surgimento abrupto de manifestações cutâneas, respiratórias, gastrintestinais e cardiovasculares. A reação anafilática pode representar sensibilização alérgica verdadeira com formação de anticorpos IgE ou ocorrer na ausência de sensibilização mediada por IgE. O quadro clínico se expressa poucos minutos após o contato com o agente desencadeante. Quanto mais precoce a reação, maior o potencial de gravidade do episódio. Urticária e angioedema são manifestações presentes em cerca de 90% dos pacientes. Dificuldade para respirar por edema de laringe assim como sibilância podem ocorrer. Alguns pacientes apresentam cólicas abdominais, náuseas e vômitos. Nos quadros de maior gravidade existe perda de controle de esfínteres e perda da consciência em consequência da vasodilatação periférica e da queda da pressão arterial.

- **Fotossensibilidade.** Algumas drogas podem induzir reação cutânea dependente da exposição solar. Esta situação surge como eritema, eczema, erupção urticariforme ou bolhosa que afeta somente áreas expostas ao sol como a face, mãos e região supra-esternal. As reações podem ser muito intensas, porém respondem rapidamente à suspensão da droga e à medicação antialérgica.

Avaliação e diagnóstico

A hipótese de alergia medicamentosa deve ser levantada frente a manifestações clínicas sugestivas, como as acima assinaladas. Muitas vezes é difícil identificar o agente causal. Nesses casos a etiologia é presumida, considerando-se o quadro clínico e o tipo de medicamentos utilizados pelo paciente^{9, 13}. Alguns aspectos são peculiares às reações alérgicas. Existe um período de indução necessário para a sensibilização (a reação não ocorre no primeiro contato com a droga); a reação pode ocorrer com doses menores que as necessárias para induzir efeito terapêutico; é comum reação cruzada entre fármacos com estruturas similares e, a resolução do quadro clínico ocorre poucos dias após a suspensão do medicamento causador. Como grande parte das reações a medicamentos não é provocada por mecanismo imunológico, não exigem sensibilização prévia, podendo surgir no primeiro contato com a medicação. De modo geral, no entanto, a pessoa faz uso da medicação diversas vezes antes de vir a apresentar alguma reação de hipersensibilidade.

O aspecto mais importante na investigação é a história clínica. Características do início do episódio, o tipo da manifestação clínica inicial e sua evolução devem ser bem detalhados. O paciente deve informar toda a medicação utilizada antes do surgimento do quadro clínico, inclusive drogas de uso contínuo, como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes, ansiolíticos, etc., além das drogas de uso esporádico, como analgésicos, antiinflamatórios, vitaminas, fitoterápicos, homeopatas, etc.^{9, 10, 13}. Quando é possível estabelecer relação temporal entre a ingestão de determinada droga e o surgimento de manifestação clínica existe maior chance de identificar o agente desencadeante.

A história clínica pregressa do paciente pode fornecer dados importantes como reações prévias a medicamentos, hábitos de consumo de drogas, entre outros. Certas manifestações são muito sugestivas de reação a medicamentos, como por exemplo, urticária, eritema fixo e eritema multiforme.

Estabelecer uma rotina de investigação favorece a eficácia da avaliação. Ter um questionário padronizado pode ser de grande valia na investigação de alergia a medicamentos¹⁴.

O exame físico deve ser cuidadoso. Lesões cutâneas são comuns e a pele deve ser examinada minuciosamente⁹. Na fase aguda é possível coletar soro (até uma hora após a crise alérgica) para avaliar a ativação de mastócitos através da determinação do nível de triptase. Técnicas ainda experimentais para a determinação de ativação de basófilos, como as moléculas CD63 e CD203c¹⁵ parecem promissoras.

- Testes cutâneos e IgE sérica específica

Os testes cutâneos de leitura imediata podem ter indicação para identificação da presença de anticorpos IgE. Isto somente é possível quando o alérgeno é substância de alto peso molecular, como hormônios e enzimas, por exemplo¹⁶. Para substâncias de baixo peso molecular os testes cutâneos não podem ser aplicados¹⁷, com exceção de penicilina e relaxantes musculares.

Drogas que estão envolvidas em quadros de eritema multiforme ou suas variações clínicas devem ser evitadas de forma definitiva. Não se deve expor o paciente a novo

contato com fármaco possivelmente causador destes quadros dermatológicos.

O método ideal para investigação de alergia a medicamentos deveria ser realizado *in vitro*, evitando com isso a exposição do paciente a risco de nova reação. Como, de modo geral, se desconhece o fragmento reativo das drogas é impossível obter material para aplicar nas técnicas *in vitro*, como o RAST³. Comercialmente, é disponível a pesquisa de IgE específica para os determinantes principais de penicilina.

- Prova de reintrodução

A reintrodução de medicamento pode ter indicação na investigação de hipersensibilidade não-imune a medicamentos, isto é, nas reações pseudo-alérgicas. O exemplo mais comum da aplicação desta técnica é na avaliação de reações aos anestésicos locais. Existem condutas padronizadas que permitem esclarecer o caso diminuindo os riscos do paciente¹⁷⁻¹⁹.

Recentemente Gruchala *et al* caracterizaram as quantidades de medicamentos que podem ser aplicadas sem provocar reações irritativas locais^{20, 21}. As provas de reintrodução devem ser controladas, avaliando surgimento de qualquer manifestação clínica sugestiva de hipersensibilidade e monitorando os sinais vitais do paciente durante o procedimento.

- Dessensibilização

A dessensibilização consiste na introdução gradativa de doses crescentes de medicamento em paciente reconhecidamente sensível até atingir a dose plena indicada para o tratamento. Este procedimento somente se justifica em situações extremas, como infecções graves sem outras opções terapêuticas.

Existem protocolos padronizados para a dessensibilização à penicilina que estão adaptados para aplicação por via oral ou parenteral^{17,22}. Outros medicamentos também podem ter indicação para dessensibilização, como: sulfametoxazol-trimetropim em pacientes aidéticos, AAS em pacientes com alterações da agregação plaquetária e sem recursos para utilização de medicações mais onerosas, por exemplo.

Situações especiais

Penicilina

A penicilina origina dois grupos de metabólitos chamados determinantes maiores (ou principais, grupo peniciloil) e determinantes menores (ou secundários, benzilpenicili-

na). As reações urticarianas e aceleradas são provocadas por sensibilização às moléculas determinantes maiores. A reação imediata, anafilática, é determinada pela formação de IgE para as moléculas determinantes menores^{3,17,18}.

A penicilina e seus derivados amoxicilina, cefalosporinas, monolactâmicos e outros constituem o principal grupo de fármacos associados à indução de quadros alérgicos mediados por IgE ou por outros mecanismos imunes. Levantamentos indicam a ocorrência de 1,2 casos de anafilaxia para cada 10.000 aplicações de penicilina. Apesar de rara, a penicilina é a causa mais comum de anafilaxia nos EUA sendo responsável por 75% das mortes nestas circunstâncias¹⁸.

Alergia a penicilina pode ser avaliada através de testes cutâneos utilizando-se as moléculas determinantes maiores (benzilpeniciloil) e determinantes menores (penicilina G ou mistura de determinantes menores). Estudos recentes sugerem que além do anel beta-lactâmico as cadeias laterais podem induzir sensibilização. Os testes cutâneos com determinantes maiores usam como reagente o grupo benzilpeniciloil agregado a uma cadeia polipeptídica (peniciloil-polilisina, PPL). O teste cutâneo com PPL permite prevenir as reações urticarianas e aceleradas.

Não é disponível comercialmente reagente contendo as moléculas determinantes menores ou secundárias. Estas devem ser preparadas em cada local que se dedique a investigar alergia à penicilina. Na impossibilidade de preparar estes reagentes, alguns autores preconizam o teste cutâneo com Penicilina G cristalina diluída recentemente. A utilização de penicilina G para teste cutâneo não apresenta a mesma sensibilidade das preparações purificadas de determinantes menores^{3,17,18}.

O teste cutâneo positivo indica que o paciente apresenta anticorpos IgE para a penicilina e, portanto, pode desenvolver reação alérgica imediata se entrar em contato com a droga. O teste cutâneo negativo indica o oposto, isto é, ausência de sensibilização mediada por IgE. O valor preditivo de teste negativo é muito alto^{3,13}. O teste *in vitro* (RAST) não tem valor preditivo eficaz (quadro 3). Os testes *in vitro* para penicilina caracterizam a presença de anticorpos contra determinantes maiores, isto é, não permitem identificar pacientes sujeitos aos quadros mais graves.

Frente a paciente com necessidade de uso de antibiótico e que tenha história convincente de reação à penicilina, é mais prudente usar antibiótico não beta-lactâmico se não for possível avaliá-lo de forma adequada (quadro 4).

Quadro 3 - Testes cutâneos com beta-lactâmicos¹³

Reagente	Via	Diluição
Peniciloil-polilisina	epicutâneo e intradérmico	não diluído (0,035 mg/mL)
Penicilina, mistura de determinantes menores	epicutâneo e intradérmico	1/10, não diluído (1,1 mg/mL)
Benzilpenicilina (Pen G)	epicutâneo e intradérmico	1/10, não diluído (20 - 25.000 U/mL)
Amoxicilina	epicutâneo e intradérmico	1/10, não diluído (20-25 mg/mL)
Outras penicilinas	epicutâneo e intradérmico	1/10, não diluído (20-25 mg/mL)
Cefalosporinas	epicutâneo e intradérmico	1/10, não diluído (10 mg/mL)

Quadro 4 - Atitude em pacientes suspeitos de alergia a penicilina, ampicilina, cefalosporinas e similares³

Penicilina			
História positiva	Teste positivo	Chance maior que 50% de apresentar reação	
História positiva	Teste negativo	Aplicar penicilina com cautela. Pode ser recomendável usar dose inicial com penicilina oral	
Positiva ou negativa	Teste positivo	Utilizar outro antibiótico	
Positiva ou negativa	Teste negativo	Pode usar penicilina com pequeno risco. Pode ser recomendável usar dose inicial com penicilina oral	
Positiva ou negativa	Negativo com Pen G	Aplicar 1/100 da dose. Aguardar 1 hora. Se não apresentar reação aplicar a dose total indicada	
Ampicilina, amoxicilina			
Reação anterior com amoxicilina, diferente do rash maculopapular	Indicação de penicilina	Fazer teste cutâneo com penicilina: se o teste for negativo, prosseguir como recomendado para penicilina. Teste positivo: indicar outro antibiótico	
Cefalosporinas			
Muitas reações às cefalosporinas são específicas para as cadeias laterais e não para o anel beta-lactâmico. Paciente com história de reação à penicilina tem risco reduzido de reação às cefalosporinas, porém é maior do que aqueles que não têm história de reação à penicilina. Caso necessário, procurar usar cefalosporinas mais recentes.			
História de reação à penicilina	Aplicar sem teste	Menos de 1% dos pacientes podem apresentar reação em 24 horas. Pode ocorrer anafilaxia	
	Teste negativo	Aplicar a cefalosporina	
	Teste positivo	1- use outra droga, ou 2- use reintrodução gradativa com cefalosporina, ou 3- dessensibilização à cefalosporina	
Aplicação de penicilina a paciente com história de reação à cefalosporina	Teste com penicilina negativo	Aplicar penicilina	
	Teste positivo	1- aplicar droga alternativa, ou 2- dessensibilizar à penicilina	
Uso de cefalosporina em paciente com história de reação à cefalosporina	Aplicar sem teste	Usar cefalosporina que apresente outro tipo de cadeia lateral	
	Teste cutâneo com a nova cefalosporina na conc. de 3 mg/mL (técnica não padronizada)	Negativo	Aplicar de forma gradual ou dessensibilizar
		Positivo	1- use droga alternativa, ou 2- dessensibilizar à cefalosporina

- Anestésicos locais

É comum o relato das mais variadas formas de reação durante procedimentos que empregam anestésicos locais. As queixas principais são: mal estar, náusea, tontura, aperto no peito ou na garganta, sensação de sufocação, eritema facial e eventualmente, desmaio. Estes sintomas podem surgir em conjunto ou nas suas várias combinações. Estas reações resolvem sem necessidade de medicação e é digno de nota a ausência de manifestações cutâneas (prurido ou urticária). Vale recordar que dermatites surgem em 80-90% dos casos de reações alérgicas ou pseudo-alérgicas.

Assim, as reações associadas aos anestésicos locais sugerem mecanismo vasovagal, sendo raras as reações verdadeiramente alérgicas ou com mecanismo imunológico. Berkun *et al* avaliaram por testes cutâneos 236 pacientes com história de reação a anestésicos locais e não encontraram qualquer reação positiva²³. Em outro grupo de 177 pa-

cientes foram identificadas três reações aos testes cutâneos, sendo duas imediatas. Quando estes dois pacientes foram submetidos à reintrodução não apresentaram reação²⁴.

Apesar da pequena probabilidade de reação de hipersensibilidade aos anestésicos locais é necessário esclarecer com segurança, tanto ao paciente como ao cirurgião-dentista. Assim, pode ser recomendável aplicar testes cutâneos e de reintrodução com anestésicos locais. Utilizando-se protocolos bem formulados, como o de DeSwarte e Patterson, é possível avaliar com precisão esse grupo de pacientes¹⁷.

- Analgésicos e antiinflamatórios não-hormonais (AINH)

Urticária e angioedema são as formas mais comuns de apresentação de reações a analgésicos e a AINH. Ácido acetilsalicílico (AAS), dipirona e AINH são os agentes mais comuns de urticária e angioedema em nosso meio. A reati-

vidade pode se expressar isoladamente a um desses medicamentos ou a vários deles. É freqüente que as pessoas desenvolvam reação sucessivamente ao AAS, dipirona e AINH.

O mecanismo dessas reações urticarianas não envolve a formação de anticorpos IgE. Nesses pacientes ocorre bloqueio da atividade da enzima ciclooxigenase, provocando diminuição dos níveis de PGE₂ e perda da sua atividade protetora sobre mastócitos. Estas células, uma vez ativadas, liberam histamina e outros mediadores inflamatórios

na pele e diversos tecidos provocando as manifestações clínicas características^{18,25}.

É comum ocorrer “reação cruzada” entre AAS e os vários AINH. Os inibidores preferenciais da ciclooxigenase-2 (COX-2) podem ser úteis neste grupo de pacientes. Todavia, também se registram reações com estes produtos, tanto em pacientes previamente sensíveis a AAS como naqueles que nunca haviam apresentado reação a analgésicos²⁶. A tabela 1 contém dados sobre a possibilidade de reação por AAS e vários tipos de analgésicos e AINH.

Quadro 5 – “Reação cruzada” entre ácido acetilsalicílico e antiinflamatórios não-hormonais²⁷

Drogas que inibem preferencialmente COX-1 e apresentam “reação cruzada” com AAS	Piroxicam, indometacina, sulindic, tolmetin, ibuprofeno, naproxeno, fenopropfen, meclofenamato, ácido mefenâmico, diclofenaco, etc.
Drogas que são inibidores fracos da COX-1 e somente em altas concentrações	Paracetamol, salicilato
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; não ocorre reação cruzada	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib

- Contrastes radiológicos

São comuns as reações adversas a contrastes radiológicos. As reações podem ser vasomotoras, vasovagais ou anafilatóides. O desenvolvimento de produtos com menor osmolaridade e não-iônicos determinou efetiva redução na prevalência desses eventos. Segundo Hagan a freqüência de reações com produtos iônicos é de 11% a 12% e com os não-iônicos é de 0,2%²⁸.

Alguns centros de diagnósticos preconizam a utilização de pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteróides para todo paciente com história de atopia ou de reações prévias a medicamentos. São fatores de risco para reações aos contrastes: asma brônquica, reação prévia a contraste e história de atopia. O uso de betabloqueadores, de AAS e de AINH pode contribuir para aumentar o risco de reações a esses produtos.

Não existe método diagnóstico para a prevenção de reações aos contrastes. Em certas ocasiões há indicação de medicar o paciente antes do procedimento²⁹. Premedicação com esquemas empregando corticosteróides, drogas anti-H1 (associadas ou não a anti-H2) tem conseguido impedir ou diminuir a extensão de reações aos contrastes.

- Reação a múltiplas drogas

Nos últimos anos têm surgido pacientes que relatam reações a inúmeras medicações e que tem receio de usar medicamentos em geral. Este grupo de pacientes é um verdadeiro desafio para o alergista clínico³⁰.

Referência de sensibilidade a vários antibióticos pode dificultar o manejo clínico de pacientes internados e também em atendimento ambulatorial. Se este tipo de hipersensibilidade representa uma síndrome clínica – síndrome de reação a múltiplas drogas – é fato a ser confirmado.

Existem fatores que parecem estar associados à maior incidência de reações a medicamentos, como: reação prévia à penicilina, hipersensibilidade a AAS e AINH, urticária crônica e via de aplicação da medicação. Por outro lado, parece claro que o estado psíquico do paciente pode facilitar maior referência a reações adversas a medicamentos^{30,31}

No manejo deste tipo de paciente é necessário seguir a rotina clássica de investigação de alergia a medicamentos, estabelecendo história precisa da(s) reação(ões) prévia(s), medicamentos associados ao evento, via de aplicação, etc³¹. Seguir uma conduta padronizada assegura confiança ao paciente e maior possibilidade de obter sucesso na avaliação (quadro 6). Conforme a avaliação pode ser aconselhável trocar a prescrição atual, recorrer à pré-medicação ou efetuar reintrodução gradativa controlada.

- Infecção pelo HIV

Pacientes infectados com HIV apresentam freqüência muito alta de reações a medicamentos. Isto inicialmente foi notado com sulfametoxazol-trimetopim. A seguir, se manifestou com as drogas antiretrovirais. As manifestações variam de intensidade e de repercussão clínica. Muitos desses pacientes se beneficiam com a dessensibilização ou com a reintrodução gradativa de medicamentos

Relaxantes musculares

Entre as diversas drogas usadas em anestesia geral os relaxantes musculares (suxametônio, atracúrium, vecuronium, etc.) apresentam o maior risco de induzir reações graves. Segundo Vervloet ocorre uma reação em cada 10.000 anestésias, sendo que 10% destas reações são fatais. Algumas podem não ser mediadas por IgE.

O diagnóstico de sensibilização pode ser feito por testes cutâneos intradérmicos com a concentração apropriada da medicação.

Vacinas imunogênicas

Reações de hipersensibilidade a vacinas não são freqüentes. São comuns reações no local da aplicação do imunógeno, com dor, eritema e edema e também pode ocorrer febre.

As reações de hipersensibilidade estão relacionadas aos constituintes das vacinas. Segundo Madaan e Maddox³⁴ as reações mais comuns são: 1) reações relacionadas aos antígenos de ovo, 2) sensibilidade ao mercúrio presente em algumas preparações, 3) reações a antibióticos contidos nas vacinas, e 4) reação a outros componentes, como gelatina e agentes infecciosos.

Quadro 6 - Elementos essenciais para uma avaliação efetiva em pacientes com sensibilidade a múltiplos antibióticos³²

<p>- Coletar os dados abaixo para cada antibiótico associado com reação adversa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tipo de infecção para a qual foi usado 2) Exposição prévia com e/ou sem reação 3) Via de administração e dose na última reação 4) Número de doses antes e após a última reação 5) Características da reação adversa 6) Duração dos sintomas 7) Tratamento recebido e resposta ao mesmo 8) Presença de seqüelas permanentes 9) Provas diagnósticas realizadas
<p>- Coletar os dados abaixo para cada antibiótico tolerado</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tipo de infecção para a qual foi usado 2) Dose da última exposição 3) Via de administração da última exposição 4) Exposições prévias sem reação
<p>- Outros aspectos importantes da história</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Listar todas as drogas associadas com reações adversas e a data da última exposição 2) Investigar e documentar, se presentes, os seguintes fatores de risco: urticária crônica, dermatografismo, intolerância a AINH, doença hepática, doença renal, imunodeficiência, infecção pelo HIV, fibrose cística
<p>- Possibilidades para um plano de tratamento efetivo ao final da avaliação</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Antibiótico pode ser usado se tiver indicação clínica 2) Antibiótico deve se evitado 3) Antibiótico pode ser usado com pré-tratamento (estabelecer um plano de pré-tratamento) 4) Antibiótico pode ser usado se tolerar teste de reintrodução (estabelecer plano de reintrodução) 5) Antibiótico somente pode ser usado com dessensibilização prévia (estabelecer plano de dessensibilização)

Tratamento e prevenção

Frente a quadro clínico sugestivo de reação a medicamento a primeira atitude é suspender o seu uso. Erupções exantemáticas podem melhorar espontaneamente, sem medicação. Ocorrendo prurido há indicação de anti-histamínicos da 2ª geração (não-sedantes ou pouco sedantes), como cetirizina, desloratadina e fexofenadina. Nos surtos de urticária e angioedema o uso de anti-histamínicos é mandatório. O tempo de uso será determinado pela evolução clínica. Em casos de maior intensidade pode haver necessidade de corticosteróides por via oral por alguns dias para controle dos sintomas. Os quadros dermatológicos mais graves podem requerer internação hospitalar. Quanto mais precoce a intervenção com o uso de medicação anti-alérgica melhor o prognóstico e a rapidez da melhora clínica.

Prevenção

Uma das etapas mais importantes no manejo das reações de hipersensibilidade a drogas (imunes ou não-imunes) é a orientação após a fase aguda, isto é, a prevenção de novos episódios. O paciente deve receber toda informação sobre a condição clínica que apresentou: nome de agente desencadeante (genérico e de marcas proprietárias); drogas com possibilidade de reação cruzada; o risco se vier a sofrer novas reações; e as medicações opcionais com a mesma indicação terapêutica.

Se houver possibilidade de ingestão inadvertida do medicamento e risco de manifestações agudas, como urticária e anafilaxia, o paciente deve dispor da medicação de emergência (anti-histamínico, corticosteróide, adrenalina, beta-2-agonista, por exemplo) e saber aplicá-la na eventualidade de nova crise. O paciente deve saber os locais de atendimento de emergência na sua cidade e em outros locais que venha a freqüentar.

Habitualmente se sugere que o paciente adote um cartão de identificação alertando sobre a sua condição e informando as drogas a que é sensível. Sempre que necessitar de assistência médica o paciente deve alertar o médico assistente sobre o seu passado alérgico. É função do médico alergista estar disponível para prestar informações sobre a história alérgica do paciente.

Quando houver indicação de uso de alguma medicação potencialmente capaz de induzir reações (contrastes radiológicos, por exemplo) aconselha-se que o paciente seja medicado previamente com corticosteróides e anti-histamínicos (anti-H1 ou associação de anti-H1 + anti-H2). Existem vários protocolos para aplicação nestas situações.

Deve se enfatizar a orientação para evitar medicamentos sem prescrição médica e sempre preferir medicamentos via oral, deixando medicações injetáveis somente para uso hospitalar. Por outro lado, frente a paciente que informe ter apresentado reação de hipersensibilidade a determinado medicamento no passado é mais seguro, para o paciente e também para o médico, evitar a droga em questão, mesmo que a história não seja convincente. É difícil não existir opção terapêutica possível em pacientes atendidos em ambiente ambulatorial.

Perspectivas

Hipersensibilidade a medicamentos comum na prática ambulatorial. É possível prever aumento da incidência dessas reações nos próximos anos em consequência da disponibilização de novos medicamentos e da utilização de produtos biológicos, como anticorpos monoclonais, citocinas, e outros.

Apesar da extraordinária evolução do conhecimento e das técnicas diagnósticas nas últimas décadas pouco se modificou no diagnóstico da alergia a medicamentos. Os métodos de investigação permanecem deficientes uma vez que se desconhece as moléculas imunogênicas das drogas e não existem meios de identificar as pessoas geneticamente suscetíveis.

O empenho constante em aprimorar técnicas diagnósticas deveria ser dirigido a aumentar o conhecimento do metabolismo das drogas e desenvolver técnicas que permitissem identificar pacientes com maior risco de sofrer reações a drogas. Desta forma estaríamos prevenindo as sensibilizações e as primeiras reações³⁴.

Referências

1. Gruchalla RS. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: S548-59.
2. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; 356: 1505-11
3. Executive Summary of Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 665-700.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey R, *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
5. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *Am Fam Physician* 2003;68:178-190.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 279 (15); 1200-1205, 1998.

7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley TJ, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329: 15–19.
8. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 305-310.
9. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 357– 371.
10. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 345- 356.
11. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 316; 1511-1514, 1998.
12. Criado PR, Criado RJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I. *An Bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 79 (4); 471-488- jul/ago 2004.
13. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; Volume: 57 (Suppl. 72): 37–40
14. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999, 54, 999- 1003.
15. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 44 (2004) 450–455.
16. 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.
17. DeSwarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: *Allergic diseases, diagnosis and management*. edited by: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA. Lippincott-Raven, Philadelphia, EUA., 5th ed., 317-412.
18. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: S637-44.
19. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, *et al.* Drug provocation testing in diagnosis of drug hypersensitivity- Position paper. *Allergy* 2003; 58: 854–863
20. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 1001-1006.
21. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Sep;112(3):629-30.
22. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:426- 432.
23. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galil D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:342–345.
24. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: Analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 933-937.
25. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous Reactions to Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 24; 125-135, 2003.
26. Berkes EA. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions to Aspirin and Other NSAIDs. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 24; 137- 147; 2003.
27. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004); 491-505, Donald D. Stevenson
28. Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 507– 519.
29. Confino-Cohen R, Goldberg A. Safe administration of contrast media: what do physicians know?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:166–170
30. Asero R. Multiple drug allergy syndrome. *Current Allergy Reports* 2001, 1: 18–22
31. Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 533-543
32. Gruchalla RS. Approach to the patient with multiple antibiotic sensitivities. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(1):39– 44.
33. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. *Drug Allergy*, editada por Pharmacia & Upjohn.
34. Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003; 23: 555– 588.
35. Adkinson NF, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, *et al.* Task Force Report: Future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: S461-78.

Correspondência:

Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd
 Rua Mariante, 257; conj. 105
 90430-181 – Porto Alegre – RS