



Hipersensibilidade a drogas: um alerta em pacientes portadores de doenças autoimunes

Drug hypersensitivity: an alert in patients with autoimmune diseases

Mateus Rios¹, Luiz Rocha¹, Gladys Queiroz¹, Filipe W. Sarinho¹, Renata Vasconcelos², Almerinda Maria Rego¹, Emanuel Sarinho¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a hipersensibilidade a medicamentos em pacientes com o diagnóstico de doenças autoimunes. **Métodos:** Estudo clínico, analítico, do tipo caso-controle. Foram selecionadas 35 mulheres com doenças autoimunes e 35 sem esse diagnóstico que participaram do protocolo de pesquisa sobre antecedentes de hipersensibilidade a drogas. **Resultados:** As pacientes apresentavam idade variando de 16 a 66 anos, com a mediana semelhante nos dois grupos. A doença autoimune mais prevalente foi o lúpus eritematoso sistêmico, 24/35 (68,5%). A proporção de hipersensibilidade a medicamentos, nas pacientes com doenças autoimunes, foi de 14/35 (40%), e apenas 2/35 (5,7%) no grupo controle ($p = 0,0029$). As reações de hipersensibilidade do tipo tardia foram as mais frequentes, e na maioria dos casos precederam o diagnóstico de doença autoimune em um total de cinco pacientes, sendo que destas cinco, duas apresentaram síndrome de Stevens Johnson, duas exantema maculopapular, e uma eritema fixo pigmentar. O grupo de drogas mais envolvido foi os anti-inflamatórios não esteroides, seguidos pelos anticonvulsivantes. **Conclusão:** Hipersensibilidade a medicamentos foi mais frequente em pacientes portadoras de doenças autoimunes, e pode preceder o diagnóstico, especialmente se for do tipo tardia. Estudos adicionais multicêntricos para verificar uma eventual associação de hipersensibilidade a medicamentos e doenças autoimunes são necessários.

Descritores: Autoimunidade, hipersensibilidade a drogas, lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate drug hypersensitivity in patients with autoimmune diseases. **Methods:** In this clinical, analytical, case-control study, we selected 35 women with autoimmune diseases and 35 women without this diagnosis to participate in this research protocol on history of drug hypersensitivity. **Results:** Patients' age ranged from 16 to 66 years with similar median in both groups. The most prevalent autoimmune disease was systemic lupus erythematosus, in 24/35 (68.5%) patients. The proportion of drug hypersensitivity was 14/35 (40%) in the autoimmune disease group and only 2/35 (5.7%) in the control group ($p = 0.0029$). Delayed hypersensitivity reactions were most frequent and preceded the diagnosis of autoimmune disease in five patients, including two with Stevens-Johnson syndrome, two with maculopapular rash and one with fixed pigmented erythema. The most frequently involved group of drugs was nonsteroidal anti-inflammatory drugs, followed by anticonvulsants. **Conclusion:** Drug hypersensitivity was more common in patients with autoimmune diseases and may precede the diagnosis, especially in delayed-type. Additional multicenter studies are required to evaluate a possible association of drug hypersensitivity to autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmunity, drug hypersensitivity, systemic lupus erythematosus.

1. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Centro de Pesquisa de Alergia e Imunologia Clínica - Recife, PE, Brasil.

2. Fundação HEMOPE, Hematologia - Recife, PE, Brasil.

Introdução

As reações adversas a medicamentos são eventos com grande impacto na prática médica diária, com considerável morbidade e mortalidade. A frequência é de 2 a 6% dos internamentos hospitalares, e os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINES)¹⁻⁴.

As doenças autoimunes afetam 1 a 5% da população e os principais fatores no desenvolvimento de autoimunidade são as heranças de genes suscetíveis e estímulos de fatores externos, como as infecções, estilo de vida, exposição à radiação, tabagismo e exposição prolongada a medicamentos⁵. As infecções são fatores importantes na patogênese, e aos vírus, sobretudo os herpesvírus, atribui-se parte da responsabilidade no surgimento da autoimunidade, como na síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo I, lupus eritematoso sistêmico (LES) e tireoidites autoimunes⁶.

O surgimento das doenças autoimunes tem sido reportado após episódios de hipersensibilidade a drogas. A ocorrência de uma reação de hipersensibilidade a medicamento poderia promover uma redução da função dos linfócitos T-reguladores (Treg) e, de forma associada com a reativação de determinados vírus, justificar o desenvolvimento de autoimunidade⁷. As manifestações cutâneas são as mais comuns, por vezes com quadros graves, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)⁶⁻⁸.

Neste sentido, esta pesquisa objetivou avaliar a hipersensibilidade a medicamentos em pacientes portadoras de doenças autoimunes, no intuito de constatar essa possível associação na população estudada.

Metodologia

Estudo clínico, analítico, em que foi realizado uma abordagem do tipo caso-controle oriundo de uma amostra de conveniência, onde foram analisadas 70 mulheres voluntárias e acompanhadas nos ambulatórios do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco. O trabalho foi realizado no período de maio a junho de 2013. Foram encaminhados a carta de anuência e o Termo de consentimento Livre e Esclarecido – TCLE aos interessados (HC-UFPE e ao grupo em questão, respectivamente). O referido estudo teve aprovação do comitê de ética

da referida instituição sob o protocolo (CAAE) nº 05358513000005208.

Foram incluídos como grupo caso, pacientes com diagnóstico de doenças autoimunes segundo os critérios diagnósticos clássicos, estabelecidos em consensos¹⁰⁻¹³, e acompanhados no ambulatório de imunologia clínica do Hospital das Clínicas da UFPE. O diagnóstico de tireoidite de Hashimoto foi estabelecido pela presença de anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase. Foram incluídas como grupo controle, as pacientes sem esse diagnóstico, com faixa etária semelhante ao grupo caso e oriundas dos ambulatórios de clínica médica e obstetrícia/ginecologia do referido hospital. Foram excluídas do estudo as pacientes que tiveram o diagnóstico de urticária crônica, angioedema hereditário e doenças neoplásicas.

Todas as participantes foram submetidas a um protocolo clínico desenvolvido para a pesquisa sobre hipersensibilidade a medicamentos, com perguntas abertas e fechadas/dicotômicas. A anamnese era direcionada para preenchimento desse protocolo, que foi construído para tentar caracterizar a presença de hipersensibilidade a drogas, se precedeu ou sucedeu os diagnósticos da doença autoimune, qual o intervalo de tempo entre os dois eventos, e as principais manifestações clínicas apresentadas durante o episódio de hipersensibilidade a medicamentos.

Análise estatística

Para as análises descritas, utilizou-se a distribuição de probabilidade (análise percentual). Para as inferenciais, foi empregado o teste de Qui-quadrado de associação, e como valor de significância foi considerado o $p < 0,05$. Os dados foram gerados no pacote estatístico SPSS for Windows - versão 51.0, 2010.

Resultados

Foram selecionadas 70 pacientes na amostra, sendo 35 portadoras de doenças autoimunes (caso) e 35 sem esse diagnóstico. Todas foram do sexo feminino e a idade variou de 16 a 66 anos, com a mediana de 38 semelhante nos dois grupos. A frequência das doenças autoimunes segue demonstrada na Tabela 1.

Quatorze (40%) pacientes com doenças autoimunes apresentaram hipersensibilidade a medicamentos, enquanto ocorreu em apenas duas (5,7%) no grupo controle ($p = 0,0029$) (*odds ratio*: 11 [2,27-53,38]). (Tabela 2). A manifestação clínica mais prevalente foi a urticária, com ou sem angioedema (Tabela 3).

Quando avaliadas as reações precedendo o diagnóstico de doença autoimune, as reações de hipersensibilidade do tipo tardia estiveram presentes, e ocorreram em cinco pacientes, das quais, duas apresentaram síndrome de Stevens Johnson, duas exantema maculopapular, e uma eritema fixo pigmentar (Tabela 3).

Os grupo de drogas mais envolvido nas reações de hipersensibilidade foram os AINES e os anticonvulsivantes. Também nas reações de hipersensibilidade precedendo a doença autoimune, as tardias foram as mais comuns, sendo o LES a doença autoimune mais prevalente nesse grupo, e o tempo entre o quadro de hipersensibilidade a medicamentos e o

Tabela 1

Frequência das doenças autoimunes

Diagnóstico	Frequência	Hipersensibilidade a medicamentos	Hipersensibilidade a medicamentos pré diagnóstico
LES	24 (68,5%)	10	6
Artrite reumatoide	3 (8,57%)	1	1
Tireoidite de Hashimoto	2 (5,7%)	1	1
Vasculites (GPA, Henoch-Schönlein, arterite de Takayasu)	3 (8,57%)	1	1
DMTC	1 (2,85%)	–	–
Doença de Crohn	1 (2,85%)	–	–
Doença de Still	1 (2,85%)	1	–
Total	35	14	9

LES = Lúpus eritematoso sistêmico, GPA = granulomatose com poliangeíte (Wegener), DMTC = doença mista do tecido conjuntivo.

Tabela 2

Diagnóstico de hipersensibilidade a medicamentos em pacientes com doenças autoimune

Variáveis		Grupos		Total de indivíduos	Valor de “p” (odds ratio - OR)
		Presente	Ausente		
Hipersensibilidade à medicação	Caso	14	21	35	0,0029 OR 11 (2,27- 53,38)
	Controle	02	33	35	
Total		16	54	70	

Utilizou-se o teste Qui-quadrado de associação com $p < 0,05$.

Presente = presença de hipersensibilidade a medicamentos.

Ausente = ausência de hipersensibilidade a medicamentos.

diagnóstico da doença autoimune variou entre 01 e 14 anos (Tabela 4).

Discussão

Nosso estudo evidenciou uma maior prevalência de hipersensibilidade a medicamentos nas pacientes

portadoras de doenças autoimunes, quando comparadas ao grupo controle. A possível associação entre doenças autoimunes e reação de hipersensibilidade induzida por drogas foi descrita em algumas condições clínicas, como diabetes mellitus tipo I, LES e esclerose sistêmica. Estas doenças também

Tabela 3

Apresentações clínicas de hipersensibilidade relacionando as drogas envolvidas

	Urticária	Urticária + Angioedema	SSJ	EFP	EMP
Hipersensibilidade pré-diagnóstico					
AINES	1	1	1		2
Anticonvulsivante	1		1	1	
Antibiótico	1				
Hipersensibilidade pós-diagnóstico					
AINES	1	1			2
Anticonvulsivante					
Antibiótico	1				

SSJ = Síndrome de Stevens Johnson, EFP = Eritema fixo pigmentar, EMP = Exantema maculopapular, AINES = anti-inflamatórios não esteroides.

Tabela 4

Apresentações clínicas de hipersensibilidade e drogas envolvidas, relacionando as doenças autoimunes nas reações precedendo o diagnóstico

	LES	Vasculites	Artrite reumatoide
Manifestações apresentadas			
Urticária	3		
Urticária + angioedema	1		
SSJ	2		
EFP			1
EMP	1	1	
Drogas relacionadas			
AINES	4	1	
Antibiótico	1		
Anticonvulsivante	2		1

LES = Lúpus eritematoso sistêmico, SSJ = Síndrome de Stevens Johnson, EFP = Eritema fixo pigmentar, EMP = Exantema maculopapular, AINES = anti-inflamatórios não esteroides.

podem vir associadas à reativação de herpes vírus (HHV-6, HHV-7, Citomegalovírus [CMV] e Epstein-Barr [EBV])¹⁴⁻¹⁶.

Shiohara et al., em 2006, demonstraram uma relação do HHV-6 e apresentações de hipersensibilidade sistêmica grave induzida por drogas¹⁷. Saraya et al., em 2013, descreveram um caso de hipersensibilidade a carbamazepina com apresentação de *rash* mobiliforme e edema periorbital, evoluindo após uma semana com lesões cutâneas purpúricas, febre e linfadenopatia generalizada, sendo identificado também aumento quantitativo no PCR para HHV-6¹⁸. Descrições semelhantes de reações de hipersensibilidade tardia estiveram presentes em nosso estudo, e com maior prevalência quando precederam o diagnóstico da doença autoimune, e as drogas mais envolvidas nesses casos foram os AINES, seguidos pelos anticonvulsivantes. Outras pesquisas também encontraram reativações de herpesvírus (CMV, herpes zoster, EBV e HHV-7) após episódio de hipersensibilidade a medicamentos¹⁹⁻²².

A possível persistência de infecções virais latentes, sobretudo os herpesvírus (CMV e EBV), segundo alguns autores, pode ser considerada possível fator de risco para desencadeamento de doenças autoimunes²³⁻²⁴. Kanetaka, em 2011, descreveu dois casos de dermatomiosite após reativação por CMV²⁵. James et al. relataram que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentavam maior prevalência de infecção pelo EBV, quando comparados ao grupo controle e, em alguns casos, estes vírus poderiam predispor ao desenvolvimento da doença²⁶. Sundar et al. demonstraram que a introdução da proteína EBNA-1 do EBV em ratos determinou a produção de anticorpos presentes no LES, como anti-Sm e anti-DNA²⁷. Em nosso estudo, o LES foi a doença mais prevalente quando a hipersensibilidade às drogas precedeu o surgimento das doenças autoimunes, inclusive nas apresentações das reações tardias, as quais podem estar relacionadas a possível reativação viral.

Alguns estudos demonstraram achados, *in vitro*, da redução da função de supressão dos Treg nos pacientes com diabetes mellitus tipo I, esclerose sistêmica e tireoidite autoimune, que haviam apresentado reações graves de hipersensibilidade a medicamentos²⁷⁻²⁹. Takahashi et al., em 2009, publicaram um estudo com grupos de diferentes formas de apresentação de hipersensibilidade induzida por medicamentos, e foi observado que os pacientes com apresentações graves tiveram, durante a fase aguda,

um aumento de citocinas inflamatórias (Interferon- γ e TNF- α), sendo aventada a possibilidade de redução da função supressora do Treg nestes pacientes, associada com a possível reativação do herpes vírus^{6,30}. Em nosso estudo, as reações de hipersensibilidade tardia foram as mais prevalentes, particularmente quando as reações precederam o diagnóstico das doenças autoimunes. Neste grupo, duas mulheres apresentaram reações graves (síndrome de Stevens Johnson), duas tiveram exantema maculopapular, e uma, erupção fixa à droga (também conhecido como eritema pigmentar fixo). O tempo entre o quadro de hipersensibilidade a medicamentos e o diagnóstico das doenças autoimunes variou entre 01 e 14 anos.

Nosso estudo teve como limitação o viés de memória das participantes, limitando uma melhor descrição das lesões apresentadas, e isso, em virtude de muitas já terem o diagnóstico há um tempo prolongado. Outra limitação foi o tamanho da amostra, para que pudesse ter melhor análise estatística do grupo estudado.

A maior prevalência de hipersensibilidade a medicamentos nos pacientes com doenças autoimunes em nosso estudo, sobretudo as reações tardias, particularmente tendo sido documentada a temporalidade entre a hipersensibilidade a medicamentos e o posterior surgimento da doença autoimune, poderia ser justificada pelas disfunções de linfócitos Treg e por reativações virais. Essa maior prevalência também poderia ser explicada por uma possível predisposição genética em comum, ainda não conhecida. Esta pesquisa ressalta a importância do imunoalergologista ficar em alerta para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a medicamentos, sobretudo quando houver reações graves, e os pacientes devem ser acompanhados periodicamente e investigados para a ocorrência futura de doenças autoimunes.

Referências

1. Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2009;32:42-6.
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI\ENDA and GA2LEN\HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.

3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-37.
4. Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rash and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev*. 2008; 8:488-94.
5. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11:386-92.
6. Chiou C, Chung WH, Hung SI, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:14-7.
7. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reactivation induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55(1):1-8.
8. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006;155:301-6.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
10. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Colabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1135-6.
11. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
13. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's diseases in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83.
14. Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):S14-17.
15. Aota N, Hirahara K, Kano Y, Fukuoka T, Yamada A, Shiohara T. Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequel of drug-induced hypersensitivity syndrome. A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology*. 2009;218(3):275-7.
16. Kano Y, Sakuma K, Shiohara T. Scleroderma-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1083-4.
17. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(1-2):124-33.
18. Saraya T, Mikoshiba M, Kamiyama H, Yoshizumi M, Tsuchida S, Tsukagoshi H, et al. Evidence for reactivation of human herpesvirus 6 in generalized lymphadenopathy in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(6):1979-82.
19. Yagami A, Yoshikawa T, Asano Y, Kote S, Shiohara T, Matsunaga K. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine hydrochloride associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology*. 2006;213(4):341-4.
20. Asano Y, Kagawa H, Shiohara T. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1030-6.
21. Kano T, Horie C, Inaoka M, Tadashi I, Mizukawa Y, Shiohara T. Herpes Zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome DRESS. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:193-220.
22. Hirahara K, Kano Y, Ishida T, Shiohara T. Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Stevens-Johnson syndrome associated with an increased Epstein-Barr virus load. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):144-5.
23. Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *Eur J Dermatol*. 2011;21(2):248-53.
24. Sabatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of Smd and Epstein-Barr virus encoded nuclear antigen EBNA 1. *Eur J Immunol*. 1993;23:1146-52.
25. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJA, Harley JB. An increased prevalence of Epstein Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997;100:3019-26.
26. Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, Villars R, Benito ME, Taylor DK, Spatz LA. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *J Autoimmun*. 2004;23:127-40.
27. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immunoregulatory defects in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109:131-40.
28. Balandina A, Lecart S, Dartevielle P, Saoudi A, Berrih-Aknin. Functional defect of regulatory CD4CD25 T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood*. 2005;105:735-41.
29. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4CD25 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 2004;199:971-9.
30. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*. 2009;182:8071-9.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Mateus Rios
E-mail: mateuscmr@hotmail.com