

Alopurinol: experiência em dessensibilização

ALLOPURINOL: experience in desensitization

Susana Lopes da Silva ¹, Amélia Spínola Santos ², Anabela Lopes Pregal ³, Elisa Pedro ⁴, Manuel Branco Ferreira ⁵, Antero Palma Carlos ⁶, Manuel Pereira Barbosa ⁷

¹ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

³ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

⁵ Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa, Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁶ Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

⁷ Professor Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria

Resumo

Introdução: A ocorrência de reacções adversas ao alopurinol dificulta a terapêutica hipouricemiante, sobretudo em doentes com intolerância aos uricosúricos ou quando estes estão contra-indicados ou são ineficazes. A indução de tolerância ao alopurinol tem sido descrita como uma alternativa para doentes com indicação formal para aquela terapêutica. Apresentamos a experiência da nossa Unidade em dessensibilização oral ao alopurinol em doentes com reacções cutâneas de gravidade *minor*.

Material e Métodos: Foram incluídos em protocolo de dessensibilização oral oito doentes com história de *rash* morbiliforme e uma doente com prurido intenso. Foi feita progressão da dose de alopurinol desde 10mg até 300mg, ao longo de 16 dias consecutivos, inicialmente em Hospital de Dia e prosseguindo a partir do 6º dia em ambulatório, sob vigilância médica.

Resultados: A dessensibilização decorreu sem intercorrências em 6 doentes, tendo sido interrompida em três, após recorrência de queixas cutâneas entre o 6º e o 10º dias, com resolução rápida após suspensão da terapêutica com alopurinol. Actualmente, 4 doentes mantêm com boa tolerância dose de 300mg/dia (seguimento médio 29,5 meses), um doente faleceu 9 meses após a dessensibilização de causa médica não relacionada com o protocolo. Em uma doente foi reduzida dose diária para 150mg, por queixas de prurido um mês após a dessensibilização.

Conclusão: O protocolo de dessensibilização utilizado permitiu, na maioria dos doentes, a indução de tolerância a uma dose hipouricemiante eficaz, constituindo uma alternativa no manejo de doentes com reacções *minor* ao alopurinol.

Palavras-chave: Alopurinol, dessensibilização, hipersensibilidade, hiperuricémia

Abstract

Introduction: Treatment of hyperuricemia in patients with adverse reactions to allopurinol is difficult, particularly when uricosurics are ineffective, poorly tolerated or not recommended. For those who have indication to allopurinol treatment, tolerance induction has been suggested as a possible alternative. We present our Unit's experience in oral desensitization in patients with minor cutaneous reactions to allopurinol.

Material and methods: Eight patients with morbilliform rash and one patient with intense pruritus during allopurinol treatment were included in this desensitization protocol. Oral doses of allopurinol were increased from 10mg to 300mg, for 16 consecutive days. All administrations were performed in hospital setting during the first 6 days and continued at home, maintaining close medical supervision.

Results: Six patients completed desensitization without any reactions. The protocol was interrupted in 3 patients because of cutaneous reactions recurrence, between the 6th and 10th days, with immediate clinical resolution after allopurinol suspension. Four patients maintain daily dose of 300mg with good tolerance (mean follow-up 29,5months); 1 patient died of unrelated medical cause 9 months after completing desensitization. A reduction of the daily dose (150mg) was required in a patient who complained of pruritus, one month after desensitization

Conclusion: This oral desensitization protocol allowed tolerance induction to allopurinol in the majority of the patients, with acceptable safety, achieving daily doses of alopurinol with good hypouricemiant efficacy. This protocol should be considered as a viable alternative in patients with minor cutaneous reactions to allopurinol.

Key-words: Allopurinol, desensitization, hypersensitivity, hyperuricemia

INTRODUÇÃO

O alopurinol (4-hidroxi-pirazolol[3,4] pirimidina) é o fármaco mais frequentemente prescrito no tratamento da hiperuricemia. Utilizado desde 1956 como adjuvante da 6-mercaptopurina no tratamento da leucemia, descobriu-se acidentalmente o seu efeito hipouricemiante, passando a usar-se formalmente com este fim desde 1963^{1,2}. Através da inibição da hipoxantina oxidase, enzima que catalisa a conversão de hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico, o alopurinol, e, em menor grau, o seu metabolito oxipurinol, levam à diminuição da concentração sérica de ácido úrico³.

Apesar de ser um fármaco bem tolerado pela maioria dos doentes, encontram-se na literatura

descrições de reacções de hipersensibilidade à terapêutica com alopurinol com incidência e gravidade variáveis desde o *rash* morbiliforme/máculo-papular eritematoso e pruriginoso (2%)^{4,5}, que é a reacção mais frequente, até ao síndrome de hipersensibilidade (SH) (0,4%)⁶. Os critérios de diagnóstico de SH ao alopurinol incluem: 1- exposição a este fármaco; 2- ausência de exposição a outro fármaco susceptível de causar manifestação clínica similar; 3- dois de três critérios major (insuficiência renal; lesão hepatocelular; lesão cutânea) ou um critério major e pelo menos um critério minor (febre; eosinofilia; leucocitose). Em 1993, numa revisão de 101 casos descritos na literatura foi encontrada uma mortalidade de 27% associada à síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol⁶.

Os uricosúricos (probenecid, sulfimpirazona, benzobromarona e benzydaron) são fármacos que aumentam a excreção urinária de uratos, sendo utilizados em alguns países na terapêutica crónica da gota. Para além de estarem contra-indicados em doentes com hiperuricosúria e litíase renal ou insuficiência renal⁷, os uricosúricos não estão disponíveis no mercado português, pelo que as alternativas para terapêutica da gota em doentes com reacções de hipersensibilidade ao alopurinol são muito limitadas, sendo a dessensibilização a este fármaco uma opção a ponderar⁸. Este processo que denominamos de dessensibilização é, na realidade, uma tentativa de indução de tolerância ao fármaco, cuja eficácia a longo prazo fica condicionada pela obrigatoriedade de manter terapêutica regular com a dose máxima tolerada de alopurinol.

A primeira descrição de dessensibilização ao alopurinol data de 1976⁹, estando ulteriormente publicada a experiência de vários grupos neste domínio, utilizando não só a via oral, mas também a via endovenosa. Encontram-se na literatura descrições esporádicas relativas à dessensibilização de 1 ou 2 casos isolados, para além da casuística de referência de Fam *et al*¹⁰, que inclui 32 doentes submetidos a dessensibilização por via oral devido a *rash* e/ou eritema fixo durante terapêutica com alopurinol.

Os autores apresentam a experiência da Unidade de Imunoalergologia do HSM na dessensibilização ao alopurinol em 9 doentes, avaliados desde Outubro de 2001.

MATERIAL E MÉTODOS

Os doentes propostos para dessensibilização foram referenciados por diversas consultas externas do HSM (Reumatologia, Infecçiology, Medicina Interna) ou pelo seu médico de família.

Foram submetidos a uma primeira avaliação na consulta externa de Imunoalergologia para confir-

mação anamnésica do diagnóstico de hipersensibilidade ao alopurinol, caracterizando-se o tipo de reacção (*rash* maculo-papular, eritema fixo, SH ou outras), a relação com a exposição ao alopurinol e regressão após suspensão desta terapêutica. Antes de iniciar o protocolo, todos os doentes foram avaliados através de ecografia renal e estudo laboratorial que incluiu hemograma com plaquetas, doseamento sérico de ureia, creatinina, ácido úrico, transaminases (ALT e AST), γ -glutamyl-transpeptidase, bilirrubina, electroforese de proteínas do soro e urina II. A dessensibilização foi proposta aos doentes com hiperuricémia e indicação formal para terapêutica com alopurinol (artrite gotosa/gota tofácea, litíase úrica ou hiperuricémia grave) e que tivessem história recente de erupção maculo-papular ou morbiliforme pruriginosa de aparecimento durante terapêutica com alopurinol, com regressão após suspensão do fármaco.

De acordo com trabalhos anteriores¹⁰, não foram considerados para dessensibilização doentes com história de necrólise epidérmica tóxica / Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson ou outras reacções graves (hepatite e/ou nefrite intersticial) ou que na avaliação laboratorial apresentassem hemoglobina < 9g/dL, leucócitos < 4,0 x 10⁹/L, plaquetas < 100,0 x 10⁹/L ou valores de transaminases (AST e ALT) superiores ao dobro dos valores normais de referência (2 doentes).

Foram incluídos 9 doentes, com idade média de 57 anos (mínima 40 - máxima 79 anos), sendo a maioria do sexo masculino (7/9).

Para a dessensibilização foi adoptado um protocolo⁵ que prevê a progressão da dose de 10mg até 300mg, ao longo de 16 dias consecutivos (quadro I).

A dessensibilização foi iniciada em regime de Hospital de Dia, sob supervisão médica, após obtenção de consentimento informado escrito. Durante os primeiros 5 dias, os doentes mantinham-se sob vigilância médica, com acesso venoso durante 8 horas, incluindo um período de 5 horas após a

Quadro I - Protocolo de dessensibilização ao alopurinol utilizado pela Unidade de Imunoalergologia HSM*

Dia	Doses administradas	Dia	Doses administradas
1°	10µg; 20µg; 30µg	9°	75mg
2°	40µg; 50µg; 60µg	10°	100mg
3°	70µg; 80µg; 90µg	11°	125mg
4°	100µg; 200µg; 400µg	12°	150mg
5°	600µg; 800µg; 1mg	13°	175mg
6°	2mg; 4mg; 8mg	14°	200mg
7°	16mg; 25mg; 35mg	15°	250mg
8°	50mg	16°	300mg

* adaptado de Vervloet et al⁵

ultima administração. A partir do 6º dia, o protocolo foi repartido entre o domicílio, com contacto telefónico com a equipa médica sempre que necessário, e o Hospital de Dia no 8º, 10º, 12º, 15º, e 16º dias. Nos primeiros 7 dias, as diferentes doses foram administradas com intervalos de uma hora; a partir do 8º dia a dose diária era dada em toma única.

A suspensão para as primeiras administrações foi preparada na farmácia do HSM, de acordo com protocolo acima referido⁵: suspensão de 50mg de alopurinol em 500mL de solução de bicarbonato de sódio a 1,4%. As doses ≥ 8mg foram administradas através de cápsulas preparadas na mesma farmácia.

As reacções ocorridas durante o protocolo eram avaliadas pelos clínicos, que decidiam a suspensão do protocolo (perante sinais de febre, erupção cutânea tipo descamativa, vesicular ou vasculítica) ou progressão mais lenta, preconizando-se subidas de dose menores e mais espaçadas no tempo, a ajustar individualmente a cada caso.

Após o protocolo, os doentes tinham indicação para manter a dose diária de 300mg ou dose máxima tolerada, apenas se recomendando a sua interrupção caso surgisse febre, *rash* ou outras alterações cutâneas. A primeira reavaliação clínica e laboratorial decorreu duas semanas após a dessensibilização, sendo repetida após um, três e seis meses.

Os doentes mantiveram seguimento na consulta de Imunoalergologia para monitorização clínica e laboratorial. Em Outubro de 2004 foram formalmente reavaliados todos os doentes, com o objectivo de avaliar o cumprimento da terapêutica com alopurinol (dose e regularidade), a existência de hiperuricémia ou de evidência clínica de patologia relacionada, ou ainda o reaparecimento de quaisquer reacções de hipersensibilidade.

RESULTADOS

O perfil de manifestações clínicas dos doentes, incluindo a indicação para terapêutica com alopurinol, reacções de hipersensibilidade associadas a esta terapêutica e diagnósticos concomitantes, bem como o resultado do protocolo de dessensibilização e o seguimento dos doentes até Outubro de 2004, encontram-se resumidos no Quadro II.

Reacções de hipersensibilidade ao alopurinol

A reacção que motivou a referência à consulta foi a ocorrência de *rash* morbiliforme durante terapêutica com alopurinol em 8 doentes e prurido muito intenso na face em um doente, todos com resolução completa após suspensão do fármaco.

Em 8 doentes a reacção adversa ocorreu nos primeiros 15 dias após início da terapêutica, enquanto em um doente o *rash* se iniciou apenas ao fim de 5 meses de terapêutica (tempo médio 21,7 dias; mínimo 2 - máximo 150). A dose diária prescrita para todos os doentes era de 300mg. Em

Quadro II – Perfil de hipersensibilidade ao alopurinol e monitorização da dessensibilização.						
NÚMERO	IDADE	SEXO	DIAGNÓSTICOS	REACÇÃO ADVERSA	TEMPO DE TERAPÊUTICA	EVOLUÇÃO DA DESSENSIBILIZAÇÃO
1	65	F	Litíase renal Artrite gotosa R/ indapamida Alergia penicilina	<i>Rash</i>	15 dias	Sem intercorrências
2	41	M	Gota tofácea	<i>Rash</i>	7 dias	Sem intercorrências
3	40	M	Gota tofácea Artrite gotosa VIH+	<i>rash</i>	5 meses	Sem intercorrências
4	49	M	Litíase renal Hipersensibilidade AINEs	<i>rash</i>	5 dias	Sem intercorrências
5	70	M	Litíase renal Gota tofácea R/ AAS	Prurido na face	2 dias	Sem intercorrências
6	57	M	Gota tofácea Litíase renal R/ lisinopril + hidroclorotiazida	<i>rash</i>	5 dias	Interrompido ao 22º dia <i>rash</i>
7†	69	M	Insuf renal crónica Gota tofácea R/ AAS, enalapril	<i>rash</i>	10 dias	Sem intercorrências
8	45	M	Litíase renal	<i>rash</i>	14 dias	Interrompido ao 8º dia Lesões eritemato- bolhosas
9	79	F	Hiperuricémia assintomática R/ amilorida + hidroclorotiazida	<i>rash</i>	8 dias	Interrompido ao 8º dia <i>rash</i>

3 dos casos tinha havido recidiva do *rash* em tentativas subsequentes de retomar aquela medicação.

A indicação para dessensibilização ao alopurinol foi litíase (2/9), artrite gotosa/gota tofácea (3/9) e artrite gotosa/gota tofácea associada a litíase renal (3/9). O nono doente, apesar de assintomático,

apresentava hiperuricémia grave (ácido úrico > 9 mg/dL), com história familiar marcada de gota tofácea.

Um dos doentes tinha insuficiência renal crónica e 4 tinham patologia do foro cardiovascular, motivando terapêutica com diuréticos em 3 doentes (2 com hidroclorotiazida, um dos quais em

associação com amilorida e 1 com indapamida e) e com ácido acetil-salicílico em 2 doentes.

Um dos doentes tinha hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e outra alergia confirmada à penicilina (Quadro II).

Dessensibilização

Em 6 doentes a dessensibilização decorreu sem intercorrências, atingindo-se ao 16º dia a dose diária de 300mg. No doente 6 observou-se recorrência do *rash* a partir do 10º dia (100mg). Após suspensão do protocolo durante 2 dias, retomou-se a administração de alopurinol na dose de 25mg, no entanto, após múltiplas adaptações do protocolo sem melhoria cutânea, decidiu-se a interrupção do esquema ao 22º dia, na dose de 35mg. O doente 8 interrompeu a dessensibilização ao 8º dia, na sequência do aparecimento de *rash* maculo-papular bilateral localizado às extremidades dos membros e de duas lesões eritemato-bolhosas ($\pm 1,5 \times 2$ cm) na mão e pé direitos. No caso da doente 9, a recorrência de *rash* ao 6º dia motivou a recusa da doente em prosseguir o protocolo ou qualquer tentativa de adaptação do mesmo.

A interrupção da terapêutica com alopurinol permitiu a rápida resolução das lesões cutâneas nos doentes 6, 8 e 9.

Seguimento

Os doentes 2, 3, 4 e 5 mantêm dose diária de 300mg sem quaisquer queixas, desde há 20-36 meses (média 29,5 meses). Também o doente 7 se manteve durante 9 meses com 300mg/dia de alopurinol e sem queixas, tendo vindo a falecer por causa médica (pneumonia) não relacionada com esta terapêutica. Na doente 1 foi reduzida a dose diária para 150 mg, cerca de um mês após a dessensibilização, por queixas de prurido generalizado,

mantendo aquela dose desde há 35 meses sem queixas e com suficiente controlo da uricémia. Todos os doentes que mantêm terapêutica com alopurinol não têm tido qualquer agravamento clínico da litíase renal ou de artrite gotosa.

Os doentes 1,2,3,4 e 5 negaram interrupções da terapêutica com alopurinol superiores a 2-3 dias consecutivos. Todos estes doentes referiram interrupções esporádicas, inadvertidas, de um ou dois dias consecutivos, sem que tivessem tido quaisquer queixas, cutâneas ou outras, associadas à sua re-introdução na dose diária habitual.

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico subjacente às reacções adversas ao alopurinol não está ainda completamente esclarecido, sendo de considerar que diferentes mecanismos possam estar envolvidos, atendendo à diversidade e largo espectro de gravidade das manifestações clínicas possíveis. As reacções poderão ser mediadas imunologicamente (através de resposta celular T ao oxipurinol ou alopurinol^{11,12,13} ou secundárias a complexos imunes^{14,15}), sendo assim consideradas verdadeiras reacções de hipersensibilidade alérgica¹⁶, ou estar associadas a efeitos tóxicos resultantes da acumulação de oxipurinol e alopurinol^{14,17,18}.

A possibilidade de indução de tolerância através de uma progressão crescente de doses até 300mg/dia e sua manutenção, parece-nos ser contra a hipótese da toxicidade, sugerindo mais a possibilidade da existência de mecanismos imunológicos subjacentes. Recentemente, o estudo imuno-histológico de lesões de eritema fixo num doente submetido a dessensibilização por via oral, demonstrou que a maioria das células T intraepidérmicas antes da dessensibilização era CD8+ e que, após aquele procedimento, surgia um número significativo de células CD4CD25+¹⁹. A indução de células com perfil regulador poderia assim associar-se à

aquisição de tolerância ao alopurinol.

A insuficiência renal^{17,18} e a terapêutica concomitante com diuréticos, sobretudo tiazidas²⁰, dificultam a excreção de uratos e afectam a *clearance* de oxipurinol contribuindo para a sua acumulação e aumento das reacções adversas. Também a co-existência de hipersensibilidade a outros fármacos (nomeadamente à ampicilina³) tem sido reconhecida como factor de risco para ocorrência de reacções adversas ao alopurinol¹⁷

Existem recomendações internacionais¹⁸ no sentido de ajustar a dose de alopurinol à *clearance* de creatinina, com o objectivo de minimizar a ocorrência de reacções adversas (Quadro III). No entanto, verificou-se que a incidência de reacções adversas num grupo de 68 doentes medicados com doses superiores à indicada, era semelhante à de um grupo de 52 doentes nos quais a dose estava ajustada à *clearance* de creatinina⁴, minimizando aparentemente a influência deste factor na incidência de reacções adversas ao alopurinol. Doentes com insuficiência renal e dose de alopurinol ajustada à *clearance* podem não ter controlo suficiente de uricémia e nestes casos o aumento progressivo da dose não parece estar associado a um maior risco de reacções⁴.

Factores genéticos que condicionem uma susceptibilidade aumentada a reacções adversas com o alopurinol têm também sido sugeridos, quer por eventuais alterações enzimáticas que condicionem acumulação do fármaco e de oxipurinol⁶, quer pela ocorrência de reacções adversas em familiares próximos²¹, entre outros mecanismos possíveis²². Provavelmente, as reacções adversas resultarão da conjugação de diversas ordens de factores que se potenciam entre si⁶.

A dessensibilização ao alopurinol tem sido executada mais frequentemente por via oral, em doentes com *rash*^{7,9,17,23-29} e/ou eritema fixo³⁰⁻³². A maioria dos casos descritos na literatura foram submetidos a protocolos com duração de 28 dias, atingindo-se doses terapêuticas de alopurinol de

Quadro III - Dose de manutenção de alopurinol em doentes com insuficiência renal ¹⁸	
Clearance creatinina (ml / mn)	Dose de alopurinol (mg)
0	100mg / 3 em 3 dias
10	100mg / 2 em 2 dias
20	100mg / dia
40	150mg / dia
60	200mg / dia
>100	300mg / dia

100mg, como na série de Fam *et al*¹⁰, que, englobando 32 doentes, é um ponto de referência neste assunto.

O protocolo escolhido pela nossa Unidade é mais ambicioso, já que em 16 dias se propõe atingir uma dose de 300 mg, a qual possui uma eficácia hipouricemiente superior à dose de 100 mg, assegurando que a progressão seja feita de forma lenta e cautelosa e interrompida face a quaisquer sinais de alerta⁴. Obviamente, após completo controlo clínico e laboratorial da gota, poder-se-á nos doentes com maior risco, baixar a dose de alopurinol até estabelecer a dose mínima eficaz.

Privilegiando a segurança e a importância de uma vigilância cuidada durante a dessensibilização, a iniciar em Hospital de Dia, a necessidade de encurtar a duração do esquema de indução é uma preocupação realista face aos custos económicos directos e indirectos do procedimento e ao impacto na vida dos doentes, na sua maioria com vida profissional activa. Outros autores^{10,33} tinham anteriormente defendido a segurança da realização do esquema longo de dessensibilização em 28 dias em ambulatório. O nosso trabalho vem reforçar esta

ideia, devendo no entanto salvaguardar-se uma selecção criteriosa dos doentes com indicação correcta para esta terapêutica e *compliance* que permita o cumprimento do protocolo e o contacto com a equipa médica.

Recentemente foi descrito protocolo *rush* de dessensibilização oral ao alopurinol, que permite progressão até à dose de 100mg em apenas 4 dias. Apesar de haver ainda pouca experiência, apenas 4 doentes na literatura^{34,35}, o protocolo parece ser seguro devendo no entanto acompanhar-se de medidas de segurança extraordinariamente rigo-

rosas. Doentes com reacções de hipersensibilidade de maior gravidade poderão ter maior dificuldade em tolerar um esquema *rush*.

A comparação dos resultados obtidos na nossa Unidade com o trabalho de Fam *et al*¹⁰ (quadro IV) é dificultada pela diferença na dimensão das populações. Aparentemente, a taxa de êxito da dessensibilização foi ligeiramente inferior no nosso estudo (66,7% vs 87,5%), no entanto, verificamos que a incidência de reacções adversas durante o protocolo foi semelhante em ambos os trabalhos (33,3% na nossa Unidade vs 34,3%). Com um seguimento médio de 29,5 meses é de salientar que 5/6 doentes que completaram a dessensibilização não tiveram qualquer reacção adversa durante o seguimento, verificando-se recidiva de queixas cutâneas (prurido) em apenas uma doente ao fim do primeiro mês. Fam *et al* descreve uma incidência de reacções tardias de 25% (7/28), em média 6 meses após o protocolo inicial, o que não sucedeu na nossa série.

Habitualmente a suspensão da terapêutica é suficiente para regressão da reacção de hipersensibilidade¹⁴, incluindo aquelas que ocorrem durante o protocolo. Apesar de na nossa casuística não se terem registado reacções graves, a existência na literatura de complicações graves até 7 semanas após a dessensibilização^{26,29} deve alertar para a necessidade da vigilância extremamente cautelosa destes doentes, mantendo-os em seguimento, com avaliação clínica e laboratorial periódica.

A interrupção temporária da terapêutica pode associar-se a reacção de hipersensibilidade aquando da re-introdução do fármaco. Na nossa série, não ocorreram interrupções superiores a 2 dias, tendo os doentes retomado a terapêutica diária com alopurinol na dose de 300mg, sem qualquer complicação. Fam *et al* descreve 2 doentes que, após suspensão durante uma semana, retomaram a medicação com metade da dose diária de alopurinol no primeiro dia, seguido da dose total nos dias subsequentes, igualmente sem queixas. Não estando

Quadro IV - Comparação entre os resultados da dessensibilização ao alopurinol na Unidade de Imunoalergologia HSM e na casuística de Fam <i>et al</i> ¹⁰		
Avaliação	Imunoalergologia HSM	Fam <i>et al</i>¹⁰
Dessensibilização	9	32
Completaram protocolo sem reacções	6	21
Interromperam após reacção	3	4
Completaram protocolo após reacção	0	7
Completaram dessensibilização	6 (66,7%)	28 (87,5%)
Seguimento		
Mantêm dose sem reacções	5	21
Ajuste de dose após <i>rash</i>	1	4
Interrupção por <i>rash</i> recorrente	0	3
Avaliação	6 (66,7%)	25 (78%)

estabelecido o intervalo de tempo que pode levar a perda de tolerância ao alopurinol, parece prudente, em caso de suspensão inadvertida, retomar a terapêutica com metade da dose no primeiro dia. Intervalos de tempo superiores a uma semana, poderão eventualmente requerer uma re-introdução ainda mais progressiva.

Há indicação formal para dessensibilização em doentes com hipersensibilidade confirmada ao alopurinol e em que os uricosúricos estejam contra-indicados (por hiperuricosúria^{10,14}, litíase renal^{10,14}, ou quimioterapia por doença linfoproliferativa ou mieloproliferativa³⁶), haja intolerância ou quando esta terapêutica não seja eficaz (insuficiência renal, terapêutica concomitante com ácido acetil-salicílico^{10,14}).

A terapêutica da hiperuricémia assintomática é muito controversa^{4,14,37}, sendo sugerida por inúmeros autores uma maior incidência de reacções adversas ao alopurinol nestes doentes^{6,18}. Na nossa série, a doente 9, embora assintomática, apresentava hiperuricémia marcada (>9mg/dL) e múltiplos casos familiares de gota, o que para alguns autores constitui indicação para terapêutica com alopurinol⁷. O facto de esta doente ter sido um dos casos com recidiva do *rash* cutâneo após doses de alopurinol relativamente baixas efectuadas durante a dessensibilização, reforça a noção de que nestes casos é questionável a tentativa de indução de tolerância, até porque num indivíduo assintomático quaisquer reacções adversas são um factor óbvio de não *compliance*.

Nas situações em que não é possível concluir o protocolo pode tentar-se de novo a via oral²⁹ após um período de pausa ou, eventualmente, tentar dessensibilização por via endovenosa^{1,8,38}. Ambas as abordagens têm conduzido a dessensibilizações bem sucedidas em doentes nos quais o protocolo lento de 28 dias por via oral tinha inicialmente falhado.

CONCLUSÃO

A ausência de uricosúricos no nosso país e a existência de reacções adversas relativamente frequentes ao alopurinol, dificultam seriamente a terapêutica hipouricemiante em doentes com hipersensibilidade a este fármaco. No nosso trabalho, em doentes com reacções de gravidade *minor*, nomeadamente com *rash* cutâneo morbiliforme, a re-introdução de doses progressivamente crescentes de alopurinol permitiu indução de tolerância a doses de 300mg na maioria dos doentes, sem reacções adversas graves. Este esquema de dessensibilização oral em 16 dias, constituiu assim uma alternativa viável e com segurança aceitável, desde que iniciada em regime de Hospital de Dia e continuada em ambulatório sob supervisão médica cuidada.

O seguimento futuro dos doentes e o alargamento desta série poderão contribuir para estabelecer com maior rigor a eficácia e segurança a curto e longo prazo do protocolo utilizado e eventualmente identificar parâmetros clínicos ou laboratoriais que nos permitam prever o êxito ou insucesso da dessensibilização em cada doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Walz-LeBlanc BAE, Reynolds WJ, MacFadden DK. Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 : 1329-31.
2. Scott JT. Gout: the last 50 years. *JR Soc Med.* 1996; 89: 634-7.
3. Conaghan PG, Day RO. Risks and Benefits of Drugs Used in the Management and Prevention of Gout. *Drug Safety.* 1994; 11: 252-8.
4. Vásquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 981-3.
5. Vervloet D, Pradal M, Castelain M, eds. Drug allergy. Uppsala: Pharmacia & Upjohn. 1999: 275-9.
6. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol Hypersensitivity Syndrome: a Review. *The Annals of Pharmacotherapy.* 1993; 287: 337-43.

7. Chazerain P, Ziza JM. Goutte: Physiopathologie, diagnostic, evolution, traitement. *La Revue du Practicien*. 1998; 48: 1453-6.
8. Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3: 29-35.
9. Meyrier A. Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *BMJ*. 1976; 2: 458.
10. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and Safety of Desensitization to Allopurinol following Cutaneous Reactions. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 231-8.
11. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 436-40.
12. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 70: 145-51.
13. Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, Shimizu Y, Shimizu M. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23: 32-4.
14. Emmerson BT. The Management of Gout. *N Engl J Med*. 1996; 334: 445-51.
15. Morel D, Guez S, Merville P, Deminiere C, Tamisier JM, Potaux L. Recurrent renal failure associated with hypersensitivity to allopurinol. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 780-1.
16. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J *et al*. EAACI nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
17. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 82-7.
18. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76: 47-56.
19. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology*. 2004; 209: 29-32.
20. Kumar A, Edward N, MI White, Johnston PW, Catto GRD. Allopurinol, erythema multiforme and renal insufficiency. *BMJ*. 1996; 312:173-4.
21. Melson RD. Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization [letter]. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 1301.
22. Chan SH, Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. *Dermatologica*. 1989;129: 32-3.
23. Northridge DB, Almack PM. Allopurinol desensitization [letter]. *Br J Pharm Pract*. 1986; 8: 200.
24. Kelsey SM, Stuthers GR, Beswick T, Blake DR. Desensitization to allopurinol [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 84.
25. Unsworth J, Black DR, D'Assis Fonseca AE, Beswick DT. Desensitization to allopurinol: a cautionary tale [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 646.
26. Ridley MG, Mathews JA. Desensitization to allopurinol [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46: 875.
27. Rosa S, Marinho S, Almeida MM, Pinto JR. Indução de tolerância ao allopurinol: Experiência de 3 casos clínicos [abstract]. *Rev Port Imunoalergol*. 2004; 12: 312.
28. Dominguez Ortega J, Trindade C, Alonso Llamazares A *et al*. Hypersensitivity to allopurinol. Efficacy of a desensitizing protocol in 3 cases. *An Med Interna*. 2001; 18: 27-8.
29. Tanna SB, Barnes JF, Seth SK. Desensitization to allopurinol in a patient with previous failed desensitization. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 1180-3.
30. Garces M, Alonso L, Perez R *et al*. Successful oral desensitization in a patient with fixed drug eruption from allopurinol [abstract]. *Allergy*. 1995; 50: 213.
31. Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol*.1996; 97: 1171-2.
32. Umpierrez A, Cuesta -Herranz J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Figueredo E, Sastre J. Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 286-7.
33. Gillot TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity [letter]. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 85-6.
34. F Nitti, M Fumagalli, C Incorvaia. Rush desensitization to allopurinol. *Allergy*. 2003; 58: 690.
35. Rodrigues J, Malheiro D, Cadinha S, Lopes C, Cruz L, Castel-Branco MG. Protocolo rápido de dessensibilização oral ao allopurinol [abstract]. *Rev Port Imunoalergol*. 2004; 12: 338.
36. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatric Nephrol*. 1995; 9: 206-12.
37. Cameron JS, Simmonds HA. Use and abuse of allopurinol. *BMJ*. 1987; 294: 1504-5.
38. Schumacher MJ, Copeland JG. Intravenous desensitization to allopurinol in a heart transplant patient with gout. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92: 374-6.