

# Hipersensibilidade a corticosteroides – Uma revisão

## *Hypersensitivity to corticosteroids – A review*

Data de receção / Received in: 21/06/2019

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/12/2019

Rev Port Imunoalergologia 2020; 28 (3): 149-160

Iolanda Alen Coutinho, Joana Pita, Ana Luísa Moura, Marta Alves, Carlos Loureiro, Ana Todo Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra

### RESUMO

Os corticosteroides são fármacos anti-inflamatórios amplamente utilizados na prática clínica e as reações de hipersensibilidade, com apresentação imediata ou tardia têm sido cada vez mais descritas na literatura. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer devido aos corticosteroides ou aos excipientes utilizados nas suas preparações. Os testes cutâneos podem auxiliar na confirmação diagnóstica e na identificação de uma alternativa terapêutica.

O presente trabalho tem como objetivo a revisão do conhecimento atual sobre a apresentação clínica, a avaliação e abordagem diagnóstica das reações de hipersensibilidade imediata e tardia a corticosteroides.

**Palavras-chave:** Corticosteroides, hipersensibilidade, testes cutâneos.

### ABSTRACT

Corticosteroids are anti-inflammatory drugs widely used in clinical practice. Hypersensitivity reactions, with immediate or late presentation, have been increasingly described in the literature. Hypersensitivity reactions may occur due to the corticosteroid or due to the excipients used in its preparation. Skin tests may aid in the diagnostic confirmation and in the identification of an alternative therapeutic agent.

Our objective is to review current knowledge about the clinical presentation, evaluation and diagnostic approach of immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids.

**Key-words:** Corticosteroids, hypersensitivity, skin tests.

<http://doi.org/10.32932/rpia.2020.09.039>

## INTRODUÇÃO

Os corticosteroides (também designados glicocorticoides ou esteroides) (CT) são um grupo de hormonas esteroides produzidas pelas glândulas suprarrenais ou derivados sintéticos<sup>1</sup>. São compostos químicos derivados do colesterol, cuja estrutura consiste em três anéis com seis átomos de carbono e um anel com cinco átomos de carbono<sup>1</sup>. Os diferentes CT apresentam variações a nível das ligações covalentes, particularmente nos grupos metil e ligações acetono, que determinam as suas características de solubilidade, preparação e degradação<sup>2</sup>.

As propriedades terapêuticas dos CT foram demonstradas por Edward Kendall e Philip Hench em 1948<sup>3,4</sup>. Consideram-se substâncias lipofílicas que interferem no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, sendo considerados uma das classes farmacológicas mais potentes com funções anti-inflamatórias, imunossupressoras, antiproliferativas e anti-alérgicas. O principal mecanismo de ação consiste na inibição da fosfolipase A<sub>2</sub> e consequente inibição do metabolismo do ácido araquidónico e outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos<sup>1,5,6</sup>. Durante a década de 1950 descobriu-se que a hidrocortisona poderia reduzir a inflamação e proliferação em algumas doenças de pele<sup>7</sup>. As modificações químicas deste fármaco deram origem a múltiplos CT de potência variável, cada um com propriedades específicas<sup>7</sup>.

Quanto às vias de administração, estão disponíveis formulações administradas por vias oral, intramuscular, endovenosa, intra-articular e tópica (nomeadamente: cutânea, nasal, inalatória e ocular)<sup>8</sup>.

A hipersensibilidade aos CT, com apresentação imediata ou tardia, tem sido descrita na literatura nos últimos 30 anos<sup>9</sup>. O diagnóstico de uma reação de hipersensibilidade a CT continua a ser um desafio<sup>9</sup>.

Com a presente revisão pretende-se caracterizar a epidemiologia, manifestações clínicas, abordagem diag-

nóstica e orientação terapêutica perante reações de hipersensibilidade a CT.

## HIPERSENSIBILIDADE A CORTICOSTEROIDES

### Epidemiologia

Apesar de ser frequente o uso de CT em diferentes doenças, as reações de hipersensibilidade (HS) são incomuns, podendo ser subdiagnosticadas especialmente nos casos em que os CT são utilizados no tratamento de reações alérgicas<sup>10</sup>.

A incidência de reações de HS aos CT na população geral é baixa, com valores reportados na ordem dos 0,1-0,3%<sup>11</sup>, sendo mais comuns em doentes sob terapêutica frequente com estes fármacos<sup>12</sup>. Os CT mais frequentemente implicados são a metilprednisolona e a hidrocortisona<sup>6</sup>.

Em termos epidemiológicos, as reações de hipersensibilidade do tipo imediato podem atingir todas as faixas etárias e ocorrem de forma semelhante em ambos os sexos<sup>11</sup>.

### Via tópica

A frequência de reações de HS a CT tópicos cutâneos varia de 0,2 a 5%<sup>11,13</sup>. Habitualmente as reações são do tipo tardio, sendo a dermatite de contacto a manifestação clínica mais comum<sup>9-11</sup>.

### Via sistémica

As reações de HS após administração sistémica de CT são raramente descritas na literatura<sup>7</sup>. Em 1998, Klein-Gitelman *et al*, num estudo de coorte de 213 crianças com doença reumatológica, verificou uma taxa de incidência de 0,1% de reações de HS, na sua maioria imediatas, num total de 10 000 doses de CT sistémicos administradas<sup>7</sup>.

Na literatura estão descritos cerca de 100 casos de reações de hipersensibilidade imediata a CT após administração oral e parentérica<sup>14</sup>.

**Vias de sensibilização**

Existe uma enorme variedade de moléculas de CT e muitas vias de administração disponíveis<sup>7</sup>. Terapêuticas tópicas e sistêmicas são amplamente utilizadas, podendo qualquer uma delas levar a sensibilização do doente<sup>7</sup>. A via de sensibilização mais comum é, no entanto, a via tópica cutânea, sendo a sensibilização por via nasal ou brônquica menos frequente<sup>7</sup>.

É de realçar que um doente que apresente uma reação de HS a um CT administrado por via sistémica pode apresentar como via de sensibilização a via tópica, e vice-versa<sup>7</sup>.

**Fatores de risco****Via tópica**

Os doentes submetidos a tratamentos tópicos cutâneos de longo prazo, como no eczema crónico, dermatite de estase, ulceração crónica, dermatite actínica crónica, entre outras situações, apresentam um risco superior de sensibilização<sup>7,15</sup>. A alteração da barreira cutânea e/ou ambiente pró-inflamatório presente nestas patologias são os fatores determinantes mais prováveis<sup>7</sup>.

Vários estudos referem a possibilidade de a atopia ser considerada fator de risco de sensibilização aos CT tópicos<sup>7,10,16,17</sup>.

**Via sistémica**

Os fatores de risco para o desenvolvimento de sensibilização aos CT sistémicos ainda não estão esclarecidos, contudo há descrição de uma maior ocorrência de reações em doentes asmáticos e em doentes tratados regularmente com CT sistémicos<sup>7</sup>.

**Hipersensibilidade alérgica imediata**

As reações de HS podem ser classificadas com base no intervalo de tempo entre a exposição ao fármaco e o início das manifestações clínicas<sup>8</sup>. As reações imediatas ocorrem frequentemente com um intervalo de tempo inferior a uma hora e as reações tardias manifestam-se

em intervalos de tempo variáveis, entre mais de uma hora a vários dias após a administração do fármaco<sup>18-20</sup>.

As reações do tipo imediato são habitualmente IgE mediadas; contudo, estas reações podem ser também dependentes da ativação de células T com posterior libertação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas<sup>18,19</sup>. Há diversas teorias sobre a ativação celular T nas reações de hipersensibilidade do tipo imediato, sendo as mais amplamente aceites as seguintes:

- Teoria de ativação por haptenos: Consiste na ligação de aminoácidos resultantes do metabolismo do fármaco que interagem com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e resultam na apresentação a células apresentadoras de antígenos (APC);
- Conceito p-i: Um fármaco quimicamente inerte, na sua forma nativa, liga-se diretamente (por ligações não covalentes) a moléculas pertencentes ao antígeno leucocitário humano (HLA) ou recetores de células T (TCR), induzindo a ativação e a proliferação clonal de linfócitos T, após contacto com a APC<sup>18,19</sup>.

Clinicamente, as reações imediatas apresentam um largo espectro de gravidade, de reações que cursam com manifestações mucocutâneas isoladas, como urticária e/ou angioedema, a reações de maior gravidade que se apresentam com anafilaxia/choque anafilático<sup>18,21,22</sup>. Os casos relatados de anafilaxia e fatalidades ocorreram na primeira hora após administração de CT<sup>11</sup>.

As reações de HS do tipo imediato a CT são menos frequentes relativamente às reações HS tardias<sup>20,21</sup>.

Os CT sistémicos mais frequentemente implicados são a metilprednisolona (41%), a prednisolona (20%), a triamcinolona (14%) e a hidrocortisona (10%) e a apresentação clínica mais frequentemente descrita na literatura é a urticária generalizada<sup>8,11,20</sup>. Contrariamente, a hipersensibilidade à dexametasona é extremamente rara<sup>20</sup>.

### Hipersensibilidade alérgica tardia

As reações tardias, também designadas por reações de HS do tipo IV, ocorrem através da estimulação de vários tipos de células T por antígenos específicos e atingem frequentemente a pele (um órgão rico em linfócitos T e APC)<sup>18,22</sup>.

Dependendo do tipo de citocinas produzidas pelos linfócitos T e o tipo de células efetoras envolvidas, as reações de tipo IV subdividem-se em IVa (células Th1 produtoras de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  com ativação de monócitos/macrófagos), IVb (células Th2 produtoras de IL4/IL5/IL13 com recrutamento e ativação de eosinófilos), IVc (linfócitos T CD4+ e CD8+ com capacidade citotóxica) e tipo IVd (linfócitos produtores de CXCL-8/GM-CSF com recrutamento de neutrófilos)<sup>18,22</sup>.

Clinicamente, as reações de HS tardias podem manifestar-se num espectro que pode variar de urticária, eritema pigmentado fixo, eritema multiforme (associado ou não a componente vasculítico), reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) e dermatoses bolhosas (síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica)<sup>18,21,22</sup>.

As reações de hipersensibilidade tardias a CT têm, geralmente, uma apresentação clínica menos grave, consistindo sobretudo em manifestações de dermatite de contacto, por vezes associada a eczema e/ou angioedema<sup>6,13</sup>. A principal via de sensibilização aos CT é a pele<sup>6,13</sup>. Contudo, outras vias de sensibilização são possíveis, como o contacto indireto através da exposição a aerossóis<sup>13</sup>. Estão descritos na literatura casos de dermatite de contacto em funcionários da área da saúde e familiares de doentes com exposição frequente a aerossóis de budesonida<sup>13</sup>. Outras vias de sensibilização foram descritas, conjuntival, nasal, respiratória e gastrointestinal<sup>13</sup>.

O reconhecimento das reações de HS do tipo tardio a CT pode ser um desafio diagnóstico, dada a sua apresentação pouco específica, exigindo um elevado índice de suspeição clínica, particularmente no grupo de doen-

tes que apresenta agravamento clínico da patologia cutânea após a sua utilização<sup>13</sup>. A apresentação clínica poderá associar-se ainda aos efeitos adversos “clássicos” da utilização crónica de CT, como a atrofia cutânea, a rosácea e a dermatite perioral ou perinasal. Em doentes sensibilizados, a utilização de CT tópicos de uso oftálmico pode resultar em edema facial ou periorbitário e/ou eczema, conjuntivite, enquanto os CT nasais/inalados podem provocar erupções eczematosas em torno dos orifícios (narinas e lábios), bem como reações na mucosa, como estomatite, congestão nasal e rinite crónica<sup>8,10,13,23</sup>. Estão descritas reações de *flare-up* em zonas de pele previamente afetada<sup>13</sup>.

Os excipientes utilizados nas preparações tópicas destes fármacos também podem causar dermatite de contacto e deverão ser testados em casos suspeitos<sup>9</sup>. Os componentes envolvidos podem ser ésteres (por exemplo succinato, fosfato, butirato e aceponato), lactose, parabens, formaldeído, isotiazolinonas, lanolina, perfumes, propilenoglicol, carboximetilcelulose, álcool benzílico, polissorbato/tween 80, alergénios comumente presentes em preparações tópicas<sup>9,10,14,24</sup>. Estes aditivos resultam no aumento da penetração e/ou solubilidade do CT na pele<sup>9</sup>. O éster de succinato, em particular, é utilizado para aumentar a solubilidade em preparações parentéricas e foi implicado como alergénio em vários casos descritos de hipersensibilidade imediata a CT<sup>9</sup>.

### Hipersensibilidade não alérgica

As reações de HS não alérgicas são mais frequentes, sendo também designadas por “pseudoalergias”, “falsas alergias” ou “intolerância a fármacos”<sup>25</sup>. Estas reações podem ocorrer após a primeira administração do fármaco, não requerendo sensibilização prévia<sup>26</sup>. Um exemplo deste tipo de hipersensibilidade é a toxicidade cardiovascular aguda após a administração de CT em altas doses e/ou em perfusão rápida<sup>7</sup>. A apresentação clínica como broncospasmo pode ocorrer pela ação de inibição da enzima ciclo-oxigenase<sup>6</sup> como no broncospasmo induzido por AINEs em doentes com asma<sup>6</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO, POTÊNCIA E REATIVIDADE CRUZADA

A maioria dos estudos sobre alergia aos CT e reatividade cruzada referem-se aos CT tópicos e baseiam-se nos resultados de testes epicutâneos<sup>7</sup>. Atualmente, perfis semelhantes de classificação são aplicados aos CT sistémicos<sup>7</sup>.

A classificação proposta inicialmente em 1989 por Coopman *et al* categoriza os CT tópicos em quatro grupos farmacológicos principais, com base nas características químicas e configurações moleculares: A, B, C e D (Quadro 1)<sup>7,27,28</sup>, posteriormente reforçada pelos trabalhos de Lepoittevin *et al*<sup>7</sup>. Mais tarde, em 2000, Matura *et al*, através da análise do comportamento particular de certos constituintes dos ésteres do grupo D, propôs a subdivisão adicional em dois subgrupos, ou seja D1, constituído por ésteres estáveis, e D2, constituído por ésteres lábeis<sup>7,29</sup>. A labilidade destes ésteres condiciona uma alteração a nível das propriedades lipofílicas (aumentando a penetração na pele), resultando numa metabolização mais rápida<sup>7</sup>.

As reações de HS, baseadas em resultados de testes epicutâneos, têm sido descritas com maior frequência para os grupos que não apresentam metilação e halogenação no carbono 16 (grupos A e D2 e também com a budesonida) em comparação com os grupos C e D1<sup>7</sup>. O comportamento da budesonida, que não só reage com outros acetónidos, como também com ésteres, pode ser atribuído à sua estrutura molecular única e estereoespecificidade, resultando numa semelhança com moléculas dos grupos B e D<sup>7</sup>.

A reatividade cruzada é frequente dentro de cada grupo<sup>8</sup>, sendo também observada, em menor grau, entre os grupos A e D2<sup>28</sup>. Os CT dos grupos C e D1 raramente cursam com reações de HS e, geralmente, não interagem com CT de outros grupos<sup>7</sup>. Os CT que apresentam substituição no grupo metil C16 ou alteração do éster em C17, como é o exemplo do furoato de mometasona e do propionato de fluticasona, apresentam características próprias, impedindo a ligação proteína-hapteno, o que justifica o baixo risco de sensibilização primária a estes CT e o baixo risco de reatividade cruzada<sup>7</sup>.

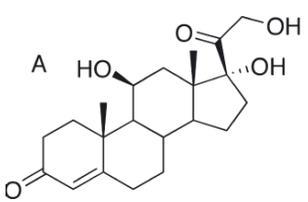
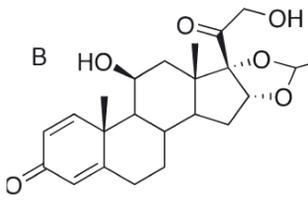
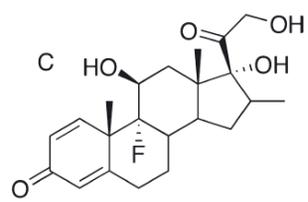
**Quadro 1.** Caracterização clássica de corticosteroides. A negrito apresenta-se um elemento representativo de cada grupo (Adaptado de <sup>29</sup>).

	Classes de corticosteroides	Notas
<b>A</b>	<b>Hidrocortisona</b> Acetato de hidrocortisona 21- butirato de hidrocortisona Hemisuccinato de hidrocortisona Acetato de metilprednisolona Hemisuccinato de metilprednisolona Prednisona Prednisolona Caproato de prednisolona Acetato de prednisolona Pivalato de prednisolona Benzoato de prednisolona Succinato de prednisolona Acetato de fludrocortisona Pivalato de tixocortol Acetato de cortisona Acetato de fludrocortisona Fluorometolona Acetato de fluprednisolona	Pode apresentar reatividade cruzada com o grupo D2
<b>B</b>	<b>Acetonido de triamcinolona</b> Diacetato de triamcinolona Triamcinolona Hexacetonido de triamcinolona Budesonida Desonido Fluocinonido Halcinonido Acetonido de fluocinolona	
<b>C</b>	<b>Betametasona</b> Fosfato dissódico de betametasona Dexametasona Fosfato dissódico de dexametasona Acetato de dexametasona Valerato de diflucortolona Desoximetasona Fluocortolona Pivalato de fluocortolona Halometasona Acetato de fluprednideno Clorcortolona	
<b>D1</b>	<b>Dipropionato de betametasona</b> Dipropionato de beclometasona 17-valerato de betametasona Propionato de clobetasol Butirato de clobetasol Diacetato de diflorasona Propionato de fluticasona Furoato de mometasona Valerato de diflucortolona 17,21-dipropionato de aicometasona	
<b>D2</b>	<b>Aceponato de metilprednisolona</b> Valerato de hidrocortisona Prednicartrato 17-butilato de hidrocortisona 17-butilato de hidrocortisona 17-aceponato de hidrocortisona	Pode causar reatividade cruzada com budesonida e corticosteroides do grupo A

Com base em resultados de testes epicutâneos e na análise molecular dos CT, Baeck *et al* propuseram em 2011 uma classificação mais simplificada, que subdivide os CT em três grupos distintos (Quadro 2):

– Grupo I: Moléculas não metiladas e, maioritariamente, não halogenadas, anteriormente integradas nos grupos A, D2 e budesonida. Trata-se do grupo com maior ocorrência de reações alérgicas.

**Quadro 2.** Nova classificação de corticosteroides (Adaptado de <sup>13</sup>)

Grupos	1	2	3
<b>Características</b>	Sem metilação C16 Não-halogenadas	Metilação cis-cetal/diol C16/C17 Halogenadas (* - exceções)	Metilação C16 Maioria halogenadas (* - exceções)
<b>Estrutura interativa</b>			
<b>Fármacos</b>	Budesonida Cloprednol Acetato de cortisona Acetato de diclorisona Difluprednato Acetato de fludrocortisona Fluorometolona Acetato de fluprednisolona Hidrocortisona Aceponato de hidrocortisona Acetato de hidrocortisona 17-butilato de hidrocortisona 21-butilato de hidrocortisona Hemisuccinato de hidrocortisona Acetato de isoflupredona Mazipredona Aceponato de metilprednisolona Acetato de metilprednisolona Hemisuccinato de metilprednisolona Prednicarbato Prednisolona Caproato de prednisolona Pivalato de prednisolona Prednisolona sódica Metassulfonzoato Succinato de prednisolona Prednisona Pivalato de tixocortol Triancinolona	Amcisonida Budesonida (isómero R)# Desonida * Flumoxonida Flunisolida Acetonido de fluocinolona Fluocinonida Halcinonida * Acetonida de triancinolona Benetonide de triancinolona Diacetato de triancinolona Hexacetonido de triancinolona  # Pode reagir isoladamente ou excepcionalmente com os acetónidos	Dipropionato de alclometasona Dipropionato de beclometasona Betametasona 17-valerato de betametasona Dipropionato de betametasona Fosfato de sódio de betametasona Propionato de clobetasol Butirato de clobetasol Cortivazol * Desoximetassona Dexametasona Acetato de dexametasona Fosfato sódico de dexametasona Valerato de diflucortolona Diacetato de diflorasona Pivalato de flumetazona Butil fluocortina Fluocortolona Caprilato de fluocortolona Pivalato de fluocortolona Acetato de fluprednideno Halometazona Meprednisona * Propionato de fluticasona Furoato de mometasona

- Grupo 2: Moléculas halogenadas com estrutura cis-cetal/diol C16/C17; corresponde ao anterior grupo B.
- Grupo 3: Moléculas halogenadas e metiladas em C16; corresponde aos anteriores grupos C e D1. Os CT deste grupo raramente cursam com reações de hipersensibilidade<sup>13</sup>.

Tendo em conta a nova classificação, foram identificados dois perfis de HS tardia aos CT tópicos: perfil 1, em que os doentes reagem a moléculas de um único grupo (mais frequentemente do grupo 1); e perfil 2, em que os doentes podem reagir a qualquer CT (isto é, Grupo 1 e Grupo 2 e/ou Grupo 3). Assim, para doentes com o perfil 1, os agentes alternativos podem ser escolhidos dentro dos grupos 2 e 3<sup>13</sup>. Para os doentes correspondentes ao perfil 2, a utilização de um CT alternativo deverá ser individualizada, após avaliação de sensibilização/tolerância<sup>13,30</sup>. Outra opção alternativa aos CT tópicos, em algumas patologias cutâneas, são os inibidores da calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus<sup>13</sup>.

A reatividade cruzada entre CT foi também observada para as reações imediatas, no entanto com uma classificação e padrão de reatividade cruzada diferentes das reações tardias, mais associadas a CT tópicos<sup>13</sup>. Deste modo, estão descritos alguns casos de reações de hipersensibilidade à hidrocortisona e metilprednisolona sem evidência de reatividade cruzada<sup>13</sup>. Vários autores relataram reações alérgicas apenas aos CT associados a ésteres de succinato na sua composição, não apresentando assim reatividade cruzada com moléculas não esterificadas, ou com aquelas que apresentavam outros ésteres em substituição, isto é, fosfato ou acetato<sup>13</sup>. Na maioria dos casos de reação imediata a CT sistémicos, os doentes apresentam tolerância a moléculas halogenadas, como por exemplo à betametasona e à dexametasona<sup>13</sup>. A estratégia diagnóstica assenta na avaliação sistemática e individualizada dos perfis de sensibilização e tolerância<sup>13</sup>. Num estudo português foram estudados retrospectivamente seis doentes com história de reação imediata a um

ou mais CT sistémicos (metilprednisolona, prednisolona e/ou hidrocortisona)<sup>20</sup> submetidos a testes cutâneos por picada e intradérmicos com leitura imediata a hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona e dexametasona, apresentando todos eles resultados positivos para pelo menos um dos CT testados e em três doentes para mais do que um CT<sup>20</sup>. Todos os testes realizados com a dexametasona foram negativos, o que permitiu a sua utilização como CT alternativo por via parentérica em dois doentes<sup>20</sup>. Todos foram submetidos a prova de provocação oral alternativa com deflazacorte, apresentando resultados negativos em todos os casos avaliados, por isso este estudo sugere a utilização de deflazacorte como alternativa terapêutica viável e segura para administração oral em doentes com história de reação de HS a CT sistémicos<sup>20</sup>.

A potência dos CT está estreitamente relacionada com a sua potência anti-inflamatória. O Quadro 3 apresenta a potência relativa e as doses equivalentes dos CT sistémicos e o Quadro 4 agrupa os CT tópicos por graus de potência<sup>23,31</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A CORTICOESTEROIDES

Os testes cutâneos são ferramentas diagnósticas de grande utilidade na avaliação da HS a fármacos<sup>9</sup>. A determinação sérica dos valores de IgE específica para diagnóstico de HS a CT não está disponível na prática clínica diária, sendo atualmente apenas realizada no âmbito de investigação científica<sup>11</sup>.

O algoritmo para abordagem diagnóstica de doentes com história suspeita de reações de HS após administração de CT depende da via de administração utilizada (tópica ou sistémica) e do tempo decorrido entre a administração do medicamento e o desenvolvimento de sintomas<sup>10</sup>. Na Figura 1 apresentamos uma proposta de algoritmo de abordagem às reações de HS a CT.

**Quadro 3.** Potências relativas e doses equivalentes de corticosteroides (Adaptado de <sup>31</sup>)

CT TÓPICOS	Dose equivalente de glucocorticoide (mg)	Potência relativa à hidrocortisona (cortisol): Atividade anti-inflamatória	Potência relativa à hidrocortisona (cortisol): Atividade mineralocorticoide
<b>Ação rápida</b>			
Hidrocortisona	20	1	1
Acetato de cortisona	25	0,8	0,8
<b>Ação imediata</b>			
Prednisona	5	4	0,8
Prednisolona	5	4	0,8
Triancinolona	4	5	Não aplicável
Metilprednisolona	4	5	0,5
<b>Ação longa</b>			
Dexametasona	0,75	30	Não aplicável
Betametasona	0,6	30	Não aplicável
<b>Ação mineralocorticoide</b>			
Fludrocortisona	Não aplicável	15	150
Aldosterona	Não aplicável	Não aplicável	400

**Quadro 4.** Subdivisão em grupos de corticosteroides tópicos por potência (Adaptado de <sup>23</sup>)

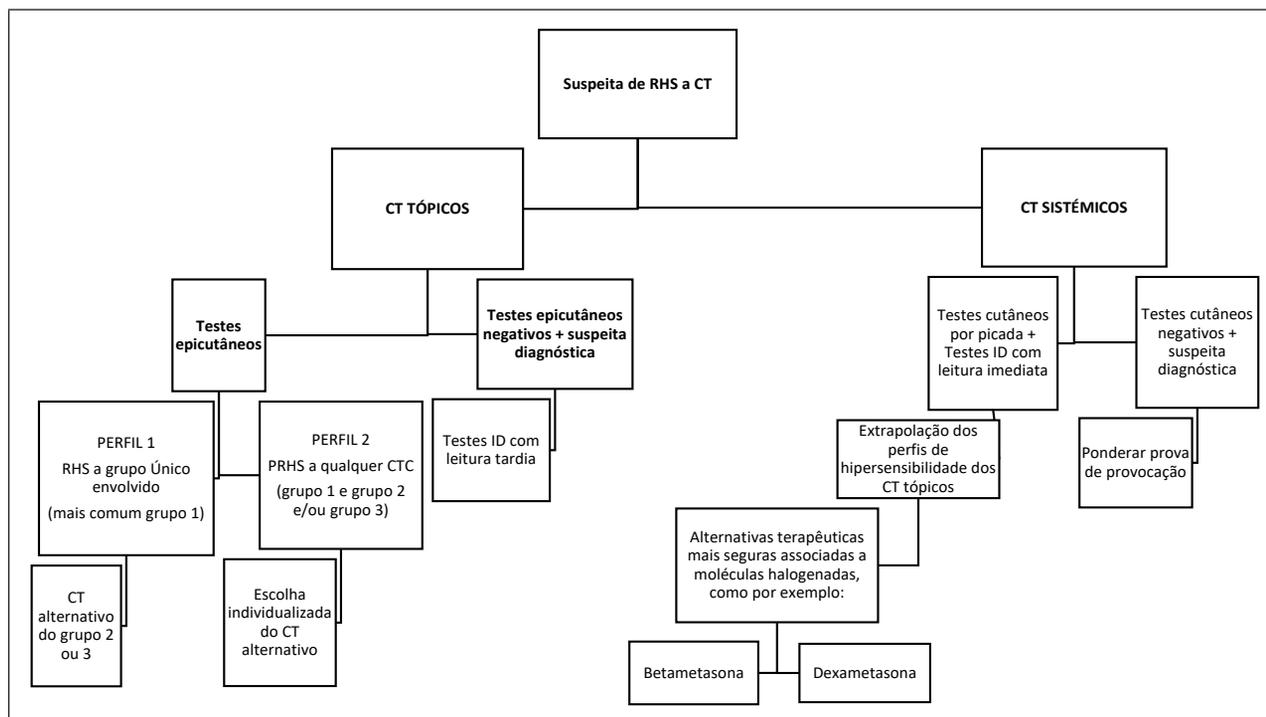
<b>Corticosteroides de potência muito alta</b>	Dipropionato de betametasona 0,05% Propionato de clobetasol 0,05% Diacetato de diflorasona 0,05% Fluocinonido 0,1% Propionato de halobetasol 0,05%
<b>Corticosteroides de alta potência</b>	Amcinonido 0,1% Dipropionato de betametasona 0,05%
<b>Corticosteroides de potência média a alta</b>	Desoximetasona Diacetato de diflorasona 0,05% Fluocinonido Halcinonido 0,1% Dipropionato de betametasona 0,05% Propionato de fluticasona 0,005% Acetonido de triamcinolona a 0,5%

### Via tópica

Relativamente às reações de hipersensibilidade a CT tópicos, o *gold-standard* para o diagnóstico são os testes epicutâneos/*patch tests*, que permitem uma deteção de cerca de 90% dos doentes alérgicos<sup>10,32</sup> – Quadro 5. Os resultados falsos positivos podem resultar de reações cutâneas irritativas de carácter não alérgico<sup>10</sup>.

Atualmente o pivalato de tixocortol e a budesonida pertencem às baterias de testes epicutâneos-padrão americana e europeia *Thin-layer rapid use epicutaneous patch test for Topical Use Only (T.R.U.E. test)* e *The European Baseline Series*, respetivamente<sup>33</sup>. Num trabalho realizado em Inglaterra foi estudada uma população de 2123 doentes com dermatite de contacto a CT e aplicados testes epicutâneos com seis CT diferentes – pivalato de tixocortol, budesonida, butirato de hidrocortisona, valerato de betametasona, butirato de clobetasona e propionato de clobetasol<sup>34</sup>. A combinação dos resultados dos testes epicutâneos ao pivalato de tixocortol e budesonida permitiu a identificação de cerca de 91,3% dos doentes desta população<sup>11,34</sup>. Num estudo retrospectivo realizado nos EUA foram avaliados os resultados de testes epicutâneos em doentes com suspeita de dermatite de contacto a CT tópicos num período de 6 anos<sup>33</sup>. O pivalato de tixocortol e a budesonida têm sido dos fármacos mais frequentemente implicados nas reações de HS a CT tópicos, sob forma de apresentação de dermatite de contacto<sup>13,33</sup>.

Apesar de os testes epicutâneos serem recomendados como método de eleição para o diagnóstico de



CT – Corticosteroides; ID – Intradérmicos; RHS – Reações de Hipersensibilidade

**Figura 1.** Algoritmo de abordagem das reações de hipersensibilidade a corticosteroides.

**Quadro 5.** Concentrações de corticosteroides e seus excipientes para realização de testes cutâneos por picada e intradérmicos<sup>9,14,40</sup>

Corticosteroides	Testes cutâneos por picada	Testes cutâneos intradérmicos		
		1/1000	1/100	1/10
Metilprednisolona	4 ou 40 mg/mL	0,04 mg/mL	0,4mg/mL	4mg/mL
Hidrocortisona	100 mg/mL	0,1mg/mL	1mg/mL	10mg/mL
Prednisolona	10 a 30 mg/mL	0,1mg/mL	0,1 mg/mL	–
Betametasona	4 mg/mL	0,004mg/mL	0,04mg/mL	0,4mg/mL
Dexametasona	4 mg/mL	0,004mg/mL	0,04mg/mL	0,4mg/mL
Budesonida	0,25 mg/mL	0,00025mg/mL	0,0025mg/mL	0,025mg/mL
Triamcinolona	40 mg/mL	0,004mg/mL	0,04mg/mL	0,4mg/mL
Prednisona	30 mg/mL	–	–	–
Deflazacorte	30 mg/mL	–	–	–
Excipientes				
<b>Carboximetilcelulose</b>	5 mg/mL	0,005 mg/mL	0,05 mg/mL	–
<b>Álcool benzílico</b>	10 mg/mL	0,1 mg/mL	1mg/mL	–
<b>Polissorbato/tween 80</b>	0,4 mg/mL	0,004 mg/mL	0,04 mg/mL	–

reações de HS tardia a CT, a frequência de falso-negativos não é conhecida<sup>7,10,30</sup> e alguns autores recomendam que, perante a suspeita diagnóstica e resultados negativos nos testes epicutâneos, sejam

realizados testes intradérmicos com leituras tardias (24-72h)<sup>7,10,30</sup>.

Os testes intradérmicos com leituras tardias, apesar de detetarem casos adicionais de HS a CT, não devem

ser realizados rotineiramente devido ao risco importante de atrofia cutânea<sup>30</sup>.

Deve ainda ter-se em consideração a possibilidade de hipersensibilidade aos excipientes em doentes com testes epicutâneos negativos aos CT apesar de clínica sugestiva, ou em doentes que toleram apenas formulações específicas<sup>9,14</sup>.

Os doentes com manifestações de dermatite de contacto a CT podem tolerar os mesmos fármacos administrados por via sistémica; no entanto, deve considerar-se a possibilidade de ocorrência de dermatite de contacto sistémica<sup>10</sup>. Apesar de tipicamente as manifestações sistémicas de HS a CT se associarem a CT administrados por via sistémica, reações como dermatite de contacto sistémica podem ocorrer, nomeadamente após a aplicação de CT tópicos por via nasal ou inalatória<sup>7</sup>.

### Via sistémica

Tipicamente as reações de HS imediata a CT associam-se a CT sistémicos administrados por via oral ou parentérica<sup>7,14</sup>. A abordagem diagnóstica inicial cursa com a realização de testes cutâneos por picada<sup>7,14</sup> e testes intradérmicos com leitura imediata realizados em concentrações crescentes e não irritativas (Quadro 6)<sup>7,14</sup>.

**Quadro 6.** Corticoesteroides utilizados nos testes epicutâneos<sup>32</sup>

Corticoesteroides – testes epicutâneos/patch-test
Budesonida a 0,01% em parafina
17-valerato de betametasona 1% em parafina
Acetonido de triamcinolona 1% em parafina
21-pivalato de tixocortol 0,1% em parafina
17,21-dipropionato de alclometasona 1% em parafina
17-propionato de clobetasol- 1% em parafina
21-fosfato dissódico de dexametasona 1% em parafina
Prednisolona 1% em parafina
Dexametasona 1% em absoluto ou em álcool
Betametasona 1% em absoluto ou em álcool
Hidrocortisona 1% em parafina
Prednisona 1% em absoluto ou em álcool
Acetato de hidrocortisona 1% em sulfóxido de dimetilo ou em álcool
Budesonida 0,1% em parafina
17-butilato de hidrocortisona 1% em álcool

Os testes podem também permitir a identificação de um agente alternativo<sup>14</sup>.

Dados recentes têm contribuído para aferir a validade da utilização dos testes intradérmicos no diagnóstico de reações de HS imediata a CT, contudo os valores de especificidade e de sensibilidade ainda não foram determinados<sup>9,14</sup>.

Apesar da baixa utilidade dos testes *in vitro* (IgE específica e teste de ativação de basófilos) no diagnóstico de HS a CT, foram descritos recentemente três casos de reações de HS imediata após administração de succinato de metilprednisolona, onde o mecanismo IgE mediado específico foi detetado, não só através da realização de testes cutâneos, como também através de testes *in vitro*, nomeadamente teste de ativação de basófilos e *ImmunoCAP*<sup>®35</sup>. O teste de ativação de basófilos consiste na identificação, por citometria de fluxo, do aumento da expressão de marcadores de superfície dos basófilos, após estimulação com alérgenos ou fármacos<sup>36</sup>. O *ImmunoCAP*<sup>®</sup> consiste num método de medição capaz de identificar e determinar semiquantitativamente a presença de anticorpos específicos da classe IgE<sup>37</sup>.

Contudo, a prova de provocação duplamente cega e controlada por placebo mantém-se o *gold standard* para o diagnóstico<sup>5,8</sup>.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os CT são uma classe farmacológica amplamente utilizada na prática clínica diária em diversos campos da medicina<sup>38</sup>, cujas reações de hipersensibilidade têm vindo a ser descritas na literatura com uma frequência crescente<sup>39</sup>.

A utilização de CT no tratamento de patologias alérgicas torna o diagnóstico de hipersensibilidade aos CT um desafio. A realização de uma história clínica detalhada associada a um elevado grau de suspeição são essenciais para o diagnóstico, sendo particularmente importante perante quadros de dermatite crónica recorrente, com

uma evolução paradoxal pela possibilidade de sensibilização aos CT tópicos utilizados.

As reações do tipo imediato, apesar de menos frequentes, podem ser fatais e não devem ser subestimadas.

A realização de testes cutâneos por picada/intradérmicos e epicutâneos auxiliam na identificação do fármaco implicado e de potenciais alternativos. No entanto, a prova de provocação mantém-se o *gold standard*.

A investigação futura deverá aferir a utilidade dos testes cutâneos, de forma a elevar a capacidade de diagnóstico de hipersensibilidade aos CT e excipientes.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

#### Contacto:

Iolanda Alen Coutinho  
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Prof. Mota Pinto  
3000-075 Coimbra, Portugal  
Email: iolandaalen@gmail.com

### REFERÊNCIAS

- Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:171-96.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th edition. New York: W H Freeman; 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21154/>
- Glyn JH. The discovery of cortisone: a personal memory. *BMJ* 1998;317(7161):822A.
- Suji Eapen M, Dhar Shukla S, Quasir Mahmood M, McAlinden-Volkovickas K, D. Eri R, Haydn Walters E, et al. *Corticosteroids and Steroids Therapy – New Research*; 2015.
- Yoshikawa, H., Tasaka, K. Anti-allergic action of glucocorticoids: Comparison with immunosuppressive and anti-inflammatory effects. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents*; 2003. 2(1), 37-50.
- Kamm GL, Hagemeyer KO. Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999;33(4):451-60.
- Baek M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009;64(7):978-94.
- Ramirez R, Brancaccio RR. Reações cutâneas alérgicas a corticoides sistêmicos. *2007;82(2):169-76.*
- Baker A, Empson M, The R, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):669-76.
- Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):273-9.
- Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids: Evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(3):18.
- Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47(1):26-37.
- Baek M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis* 2012;66(1):38-45.
- Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, González I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(1):51-6.
- Santos A, Andrade P, Loureiro C, Gonçalves M. Testes epicutâneos a corticosteróides num período de dez anos. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19(2):85-91.
- Saito R, Moroi S, Okuno H, Ogawa O. Anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Int J Urol* 2004;11(3):171-4.
- Kilpiö K, Hannuksela M. Corticosteroid allergy in asthma. *Allergy* 2003;58(11):1131-5.
- Regateiro F, Faria E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2016;24(2):63-78.
- Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddl RJ, Brown SG. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(1):1-13.
- Sousa NG, Faria E, Carrapatoso I, Almeida E, Gerales L, Chieira C. Deflazacort: a possible alternative in corticosteroid allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(5):449-51.
- Burgdorff T, Venemalm L, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(4):425-8.
- Bircher AJ. Drug hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:120-31.
- Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician* 2009;79(2):135-40.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14(2):203-7.
- Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, et al. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J* 2016;9:24.
- O'Hehir, R.E., Holgate, S.T., Sheikh, A. (2017). *Middleton's allergy essentials*.

27. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131(1):31-7.
28. Schellenberg R, D R Adachi J, Bowie D, Brown J, Guenther L, Kader T *et al*. Oral corticosteroids in asthma : A review of benefits and risks. *Can Respir J* 2007;14(Suppl C):1C-7C.
29. Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy* 2011;66(10):1367-74.
30. Soria A, Baeck M, Goossens A, Marot L, Duveille V, Derouaux AS, *et al*. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids?. *Contact Dermatitis* 2011;64(6):313-24.
31. Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18(1):1.
32. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006;17(3):137-42.
33. Saripalli YV, Achen F, Belsito DV. The detection of clinically relevant contact allergens using a standard screening tray of twenty-three allergens. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):65-9.
34. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995;33(3):149-51
35. Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions-potential and limitations. *Front Pharmacol* 2016;7:171.
36. Carrapatoso I, Cadinha S, Sanz ML. Aplicação do teste de activação dos basófilos no estudo de reacções de hipersensibilidade a alimentos e fármacos. *Rev Port Imunoalergol* 2005; 13(2):153-64
37. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):974-7.
38. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1978;16(3):238-55.
39. Knarborg M, Bendstrup E, Hilberg O. Increasing awareness of corticosteroid hypersensitivity reactions is important. *Respirol Case Rep* 2013;1(2):43-5.
40. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC. Drug allergy. *Paris. Phadia* 2011;28(4):400-9.