

Caracterização dos doentes com síndrome de alergia múltipla a fármacos

Characterization of patients with multiple drug allergy syndrome

Emília Faria*, Isabel Carrapatoso*, Carlos Loureiro**, Ana Todo Bom**, Celso Chieira***

* *Assistente Hospitalar*

** *Assistente Hospitalar Graduado*

*** *Director de Serviço*

Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra

Resumo

A síndrome de alergia múltipla a fármacos (SAMF) é uma entidade clínica caracterizada pela propensão do indivíduo para reagir a antibióticos farmacológica e estruturalmente distintos ou a outros fármacos de grupo diferente. Os mecanismos fisiopatológicos desta síndrome não estão ainda definidos.

O objectivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico, imunológico e eventual patologia subjacente nos doentes com SAMF.

Foram estudados 13 doentes adultos, 10 do sexo feminino, todos referindo urticária ou anafilaxia a antibióticos: 12 aos β lactâmicos, 5 aos macrólidos e 5 ao cotrimoxazol. Dez destes doentes apresentavam urticária e/ou asma após a ingestão de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

O diagnóstico de alergia a antibióticos foi confirmado através de testes cutâneos ou prova de provocação oral. A prova de provocação oral foi efectuada, nos casos duvidosos, para confirmação do diagnóstico e para investigação de fármacos alternativos.

Foi efectuada em todos os doentes teste de soro autólogo, determinação sérica de hormonas tiroideias, auto-anticorpos antinucleares e complemento.

O teste de soro autólogo foi positivo em 4 doentes. Foi diagnosticada nos 4 casos doença auto-imune: dois casos de tiroidite auto-imune, um síndrome de Sjögren e um Lupus Eritematoso Sistémico.

Este trabalho reafirma como factores de risco o sexo feminino, antecedentes de hipersensibilidade a antibióticos ou a AINEs. Destaca-se a importância da investigação de patologia auto-imune subjacente nos casos de SAMF.

Palavras-chave: Síndrome de alergia múltipla a fármacos, alergia a antibióticos, hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides, teste de soro autólogo, doenças auto-imunes.

Summary

Multiple drug allergy syndrome (MDAS) is a clinical condition characterized by a propensity to react against different chemically unrelated antibiotic or non-antibiotic drugs. The origin of this syndrome is still unclear.

The aim of this study was to characterize the clinical and immunological profile of MDAS patients and the possible relationship with other diseases.

We included 13 adult patients, 10 females, with urticaria or anaphylaxis to antibiotics: 12 to β lactamics, 5 to macrolids and 5 to cotrimoxazol. Ten patients presented urticaria and/or asthma after the ingestion of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

The diagnosis of antibiotic allergy was confirmed by skin tests or oral provocation tests.

Oral provocation tests were performed to confirm the diagnosis or to choose alternative anti-inflammatory drugs.

The patients were submitted to autologous serum skin test and serum levels of thyroid hormones, auto antibodies and complement components were determined.

Only 4 females presented positive autologous serum skin test. The diagnosis of autoimmune disease was performed in these patients: two autoimmune thyroiditis, one Sjögren's syndrome and one Systemic Lupus Erythematosus disease.

This study emphasis that the most relevant risk factors for MDAS are being the female gender and having antibiotic or NSAID hypersensitivity. The importance of autoimmune disorders evaluation in MDAS patients is stressed.

Ked-words: Multiple drug allergy syndrome, antibiotics allergy, non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity, autologous serum skin test, autoimmune disorders.

INTRODUÇÃO

A síndrome de alergia múltipla a fármacos (SAMF) é uma entidade clínica caracterizada pela propensão do indivíduo para reagir a antibióticos estruturalmente diferentes ou a antibióticos e outros fármacos de grupos distintos^{1,2}. A maioria dos estudos sobre SAMF inclui apenas casos de reacção de hipersensibilidade a antibióticos de classes distintas^{3,4,5}.

Nos estudos epidemiológicos existentes a prevalência de SAMF em doentes com hipersensibilidade a fármacos varia, consoante as séries, entre 5%^{1,6,7,8} e 11%³.

Apesar de ser uma situação clínica de relativa raridade, é cada vez mais frequente nas consultas de Imunoalergologia e coloca problemas complexos na pesquisa de fármacos alternativos.

Com maior frequência encontra-se a associação de alergia a penicilinas e sulfonamidas ou peni-

cilinas e macrólidos. Estão descritos casos raros de reacções a outros antibióticos como quinolonas e tetraciclina⁹. Na presença de alergia a um antibiótico deve ser contra-indicada a administração de antibióticos do mesmo grupo pela existência de reactividade cruzada^{2,10}.

Nos casos de hipersensibilidade ao ácido acetil-salicílico (AAS) e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) a associação mais frequente é com antibióticos do grupo das penicilinas^{2,7,8}.

Vários estudos demonstram que o risco de SAMF é mais elevado nos doentes com antecedentes de reacção a fármacos, particularmente se ocorreu reacção a um antibiótico nos primeiros anos de vida (1,2). Sullivan verificou que o doente com alergia à penicilina apresenta um risco 10 vezes superior de alergia a antibióticos não lactâmicos⁶. Nestes doentes o risco de reacção à primeira administração de um novo antibiótico é superior a 3%^{1,6,11,12}. Pelo contrário, Khoury não encontrou

aumento de prevalência de alergia a antibióticos não β lactâmicos em doentes alérgicos à penicilina ¹³.

Nos diferentes estudos parece existir uma frequência dupla de SAMF no sexo feminino em relação ao masculino. Os doentes com hipersensibilidade a AINEs apresentam um risco triplo de SAMF, particularmente elevado nas mulheres ^{2,5}. Asero encontrou um risco relativo de reacção a novo antibiótico de 2,8 no caso de antecedentes de reacção a mais de 2 classes de antibióticos, que aumentava para 3,2 se havia intolerância simultânea a AINEs ³.

A presença de atopia não constitui factor de risco ^{1,2,7,8}.

Em geral a SAMF manifesta-se com clínica de urticária e/ou angioedema, anafilaxia, rash e, menos frequentemente, asma, rinite, síndrome de Stevens-Johnson, doença do *soro-like* ou citopenias auto-imunes.

O risco de hipersensibilidade simultânea a fármacos de grupos distintos é particularmente elevado nos doentes com terapêutica frequente com antibióticos e em altas doses, como acontece na fibrose quística ^{14,15}, síndrome de imunodeficiência adquirida ^{16,17}, neutropenia crónica e infecção crónica por vírus *Epstein-Barr*. Consideram-se ainda com risco acrescido os doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) ^{18,19}, urticária crónica, medicação múltipla e os indivíduos com exposição ocupacional a fármacos.

Não está definido se o aumento da incidência destas doenças se deve apenas ao aumento do uso e dose de fármacos ou se é secundária a distúrbios imunológicos subjacentes à própria doença, consequência de alterações do metabolismo ou do stress oxidativo.

Esta entidade não é exclusiva da idade adulta e está descrita em crianças. São referidos na literatura casos em que a primeira reacção ao antibiótico ocorre no primeiro ano de vida ^{4,12}. Kamada observa que em 120 crianças com reacções a antibióticos, 26% apresentavam SAMF e 86% destas tinham

alergia simultânea a pelo menos 3 classes de antibióticos ¹². Também Park e col. encontraram 11% de crianças com SAMF a antibióticos, nas quais a primeira reacção ocorreu em média aos 26,1 meses de idade. Na maioria dos casos (60,8%) foi encontrada sensibilidade simultânea a pelo menos 3 grupos distintos de antibióticos ⁴.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SAMF não estão definidos e são difíceis de estabelecer, por serem, provavelmente, multifactoriais.

À excepção da alergia aos antibióticos β lactâmicos pensa-se que, na maioria dos casos, os mecanismos envolvidos são de hipersensibilidade inespecífica. A libertação directa e não específica de histamina ou outros mediadores inflamatórios parece ser a uma explicação provável na sensibilização múltipla a fármacos ^{1,5}. Sullivan propõe que a resposta imunológica possa ser desenvolvida contra os haptenos e não contra determinantes específicas de fármaco ⁶.

Alguns autores sugerem que na base da SAMF estejam que factores não definidos, presentes nos doentes e eventualmente relacionados com fenótipos HLA, alterações no metabolismo dos fármacos, nomeadamente da capacidade de acetilação e oxidação, estejam na base da SAMF ^{20,21}.

As semelhanças entre algumas das características de SAMF e de urticária crónica idiopática sugeriu a Asero a existência de um mecanismo fisiopatológico comum ². Também na urticária crónica idiopática se observa alta prevalência no sexo feminino, cerca de 30% dos doentes agravam os sintomas com os AINEs e existe positividade no teste de soro autólogo ^{2,22,23}.

Foram identificados em alguns casos de urticária crónica um factor de libertação de histamina específicos dos mastócitos, designado por 30kDaHRF, sem capacidade de desgranulação dos basófilos de indivíduos normais ^{24,25}. Asero sugere que à semelhança do detectado nestes casos de urticária crónica possam existir, no SAMF, factores

inespecíficos de libertação directa de histamina, como por exemplo sulfoleucotrienos, sem capacidade de desgranulação dos basófilos^{2,20}.

O envolvimento dos Acs anti IgE ou de mecanismo auto-imune contra os receptores de alta afinidade de IgE (FcεRI) parece pouco provável, pois não se observa aumento significativo da libertação de histamina pelos basófilos de dadores saudáveis, quando incubados com soro de doentes com SAMF^{2,20}.

Em doentes com hipersensibilidade múltipla a AINEs também foi encontrada positividade no teste de soro autólogo num número significativo de casos²⁵.

Os resultados obtidos em estudos imunológicos de ligação directa do anticorpo ao fármaco e testes quantitativos de inibição do hapteno sugerem que, em alguns casos de SAMF, o quadro clínico possa ser explicado pela extensa variedade de reactividade cruzada imunológica entre os grupos amino terciário e amónio quaternários presentes em diferentes grupos farmacológicos. São também detectados no soro destes doentes diferentes anticorpos sem reactividade cruzada, por exemplo contra os antibióticos β lactâmicos^{26,27}.

Foi encontrado nestes doentes um perfil psicológico e traços de personalidade particulares. Patriarca aplicou o teste psicodiagnóstico de Rorschach, teste projectivo de personalidade, a 30 mulheres com SAMF e comparou os resultados com os obtidos em 20 indivíduos saudáveis. Verificou que a maioria dos doentes com SAMF apresentava inibição da expressão das emoções, relacionada com expressão emocional negativa e frustrações repetidas na fase precoce do desenvolvimento emocional²⁸.

O desconhecimento dos antigénios e dos mecanismos patogénicos envolvidos nas reacções múltiplas a fármacos dificulta a elaboração de uma metodologia diagnóstica sensível e específica^{2,29}.

Há uma grande variabilidade interindividual em relação aos grupos de fármacos tolerados, pelo que

uma terapêutica alternativa obriga, na maioria dos casos, a teste de provocação^{1,5}.

O tratamento destas situações passa pelas medidas médicas e cirúrgicas que minimizem o risco de infecção, pela selecção de fármacos alternativos ou, na sua ausência, por terapêutica de dessensibilização. A inibição do hapteno foi usada com sucesso em alguns casos de doentes alérgicos à penicilina³⁰.

Com o objectivo de caracterizar o perfil clínico e imunológico dos doentes com SAMF e investigar eventual patologia auto-imune subjacente, estudámos os casos com o diagnóstico de SAMF observados na Consulta de Alergia a Fármacos, do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi possível comprovar a hipersensibilidade aos fármacos suspeitos em 205 dos 383 doentes observados na Consulta de Alergia a Fármacos, nos últimos 8 anos (Figura 1).

Seleccionámos os 13 doentes que apresentavam critérios clínicos de SAMF.

Foram excluídos os casos de prova de provocação positiva com placebo, com urticária crónica, com infecção HIV ou com doença psiquiátrica activa.

Todos os doentes tinham efectuado a avaliação clínica através do preenchimento do Questionário de Alergia a Fármacos do European Network of Drug Allergy (ENDA)³¹ e investigação alergológica através de testes cutâneos a aeroalergénios e, ainda, hemograma, bioquímica do sangue, doseamento sérico de imunoglobulinas e estudo imagiológico do tórax. Os doentes tinham sido submetidos a testes cutâneos (TC), por picada e intradérmicos (ID) a antibióticos: aos determinantes antigénicos *major* (PPL) e *minor* (MDM) da penicilina (Allergopharma®), à amoxicilina e aos antibióticos suspeitos: eritromicina, claritomicina, cotrimoxa-

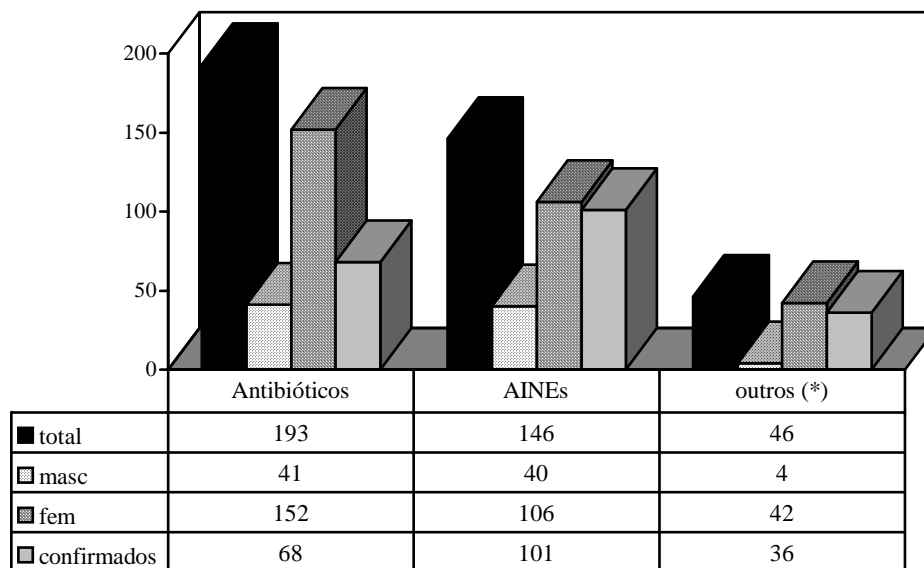


Figura 1 - Casuística da consulta de alergia a fármacos dos H.U.C.
Número total de casos estudados e casos em que o diagnóstico foi confirmado.

(*) Relaxantes musculares, anestésicos locais, corticosteroides sistémicos, IECA sulfato de protamina; atropina; lipase e amilase; anti-depressivos.

zol, numa concentração de 10 mg/ml e em diluições crescentes (1/1000; 1/100; 1/10). Considerou-se TC positivo se reactividade cutânea > à histamina ou > 5mm, em diluições < 1/100.

Nos casos de teste cutâneo ID positivo ao PPL não se efectuaram testes ID ao MDM e à amoxicilina. Os doentes com TC negativos e suspeita clínica de alergia a antibióticos foram submetidos a prova de provocação oral com amoxicilina.

Efectuou-se, em todos os doentes com suspeita de alergia aos β lactâmicos, determinação de IgE específica a penicilina G e V, amoxicilina e ampicilina, pelo método CAP System-Pharmacia®.

Os protocolos de diagnóstico usados na consulta são adaptados dos preconizados pelo grupo de interesse de hipersensibilidade a fármacos do EAACI

32,33.

Os 10 doentes com suspeita de hipersensibilidade aos AINEs foram submetidos, nos casos duvidosos e na ausência de contra-indicações, a estudo funcional respiratório e prova de provocação oral (PPO) ao ácido acetilsalicílico (AAS).

Foi também investigada a tolerância a outros anti-inflamatórios alternativos como os inibidores preferenciais (nimesulide) e selectivos (rofecoxibe ou celecoxibe) do isoenzima da ciclo-oxigenase, COX2³⁵. Nos casos duvidosos os doentes foram submetidos a prova de provocação oral com estes fármacos.

Os protocolos usados na consulta são adaptados dos propostos por Szczeklik e colaboradores³⁴.

Para a investigação de patologia subjacente foi efectuado uma avaliação clínica detalhada, a determinação de anticorpos antinucleares, hormo-

nas tiroideias e anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microssomais, complemento (C3, C4, CH50, C1q, inibidor esterase de C1) e teste de soro autólogo por picada e intradérmico ³⁶.

RESULTADOS

Os 13 doentes incluídos no estudo constituem 6,3% do número total de casos de hipersensibilidade a fármacos diagnosticados na consulta.

Três destes doentes são do sexo masculino e 10 do sexo feminino (77%), apresentam uma média de idades de 48,3 + 7,6 anos e o início de sintomatologia de alergia a fármacos ocorreu aos 40,3 + 10,1 anos de idade.

Quatro doentes apresentavam alergia a pelo menos 2 classes de antibióticos distintas e a diferentes AINEs (casos 1, 2, 3 e 4); 3 tinham alergia a pelo menos 2 classes de antibióticos distintos e toleravam os AINEs (casos 5, 6 e 7) e 6 tinham alergia a uma classe de antibióticos e a diferentes AINEs (casos 8 a 13). Sete doentes (54%) eram alérgicos: 5 aos ácaros e 2 às gramíneas. Três

doentes referiam sintomas com a ingestão de alimentos ricos em salicilatos (queijos, frutos secos, mariscos e condimentos).

As características clínicas, patologia associada, fármacos envolvidos e respectivas manifestações clínicas estão referidas no Quadro I.

Os grupos de fármacos envolvidos e manifestações clínicas estão representados nas Figura 2 e 3, respectivamente.

Não se observa grande consumo de antibio-terapia à excepção do caso 8 em que a sintoma-tologia surge durante o quarto tratamento com antibiótico endovenoso por abscesso cerebral.

Verifica-se que os testes cutâneos intradérmicos (ID) ao antibiótico suspeito, permitiram confirmar a alergia em 10 doentes e a PPO em 3 doentes (2 à amoxicilina e 1 à tetraciclina). Os testes cutâneos ID foram positivos em 7 casos ao PPL, 1 caso ao MDM, 2 casos à amoxicilina, em 5 casos aos macrólidos e em 5 casos ao cotrimoxazol, Quadro II.

A determinação de IgE específica à penicilina e derivados foi negativa em 11 dos 12 doentes com alergia a β lactâmicos (Quadro II).

Nos casos dos doentes com hipersensibilidade

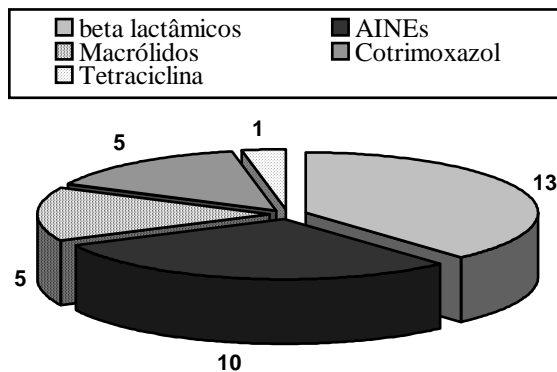


Figura 2 – Fármacos envolvidos nos casos de SAMF.

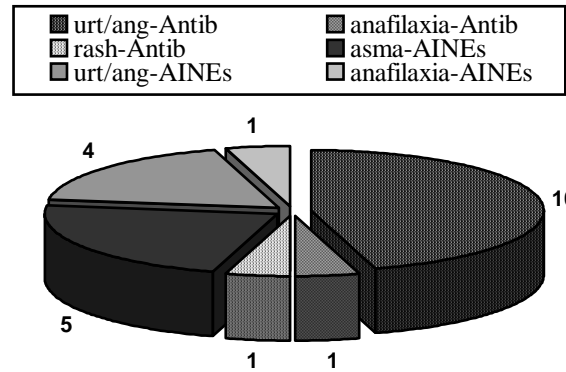


Figura 3 – Manifestações clínicas apresentadas após a ingestão de fármacos no SAMF

Quadro 1 - Características clínicas dos doentes com Síndrome de Alergia Múltipla a Fármacos (SAMF)							
Casos	Sexo	Idade	Atópico	Patologia associada	β Lactâmicos	Antibiótico não β Lactâmico	AINEs
1- CIR	Fem	33	não	Rinite Tiroidite autoimune	Urt. / Angioed. Amox-Ac.Clav	Anafilaxia ESE Urt. / Angioed. Cotrimoxazol	Urt. / Angioed. AAS
2-MCC	Fem	48	não	Psoríase Artrite recorrente	Urt. / Angioed. Amoxicilina	Urt. / Angioed. ESE	Urt. / Angioed. AAS, Diclof. e Salazopirina
3-MFP	Fem	40	não	Artrite recorrente	Anafilaxia Pen G	Urt. Cotrimoxazol	Anafilaxia AAS e Diclof. Urt. ao Ibuprofeno
4-MFV	Fem	50	sim (pólen)	Asma III Polipose nasal	Urt. Amoxicilina	Urt. / Angioed. ESE e Clarit.	Asma AAS e Nimesulide
5- AMF	Mas	40	sim (pólen)	Rinite	Rash Penc G	Urt. Cotrimox. e.Clarit.	não
6 - IML	Fem	42	não	Asma I Bócio nodular	Urt. Ampicilina	Urt. / Angioed. ESE e Cotrimoxazol	não
7 - TMF	Fem	49	não	HTA	Urt. / Angioed. Amoxicilina	Angioed. Tetraciclina.	não
8 - AGL	Mas	62	sim (ácaros)	Asma I Rinossinusite Ang. a queijo	Urt. / Angioed. Penic. G e	não	Urt. / Angioed. AAS e Clonixina
9- MAV	Fem	63	sim (ácaros)	Úlcera péptica	Urt. / Angioed. Pen G e Amoxicilina	não	Urt. / Angioed. AAS e butilescopolamina
10-VCN	Mas	49	sim (ácaros)	Asma	Urt. Pen G	não	Urt. / Angioed. AAS
11-MLB	Fem	45	sim (ácaros)	Asma II Angioed. a frutos secos	Anafilaxia Amoxicilina	não	Asma AAS e Nimesulide
12-ZMP	Fem	68	não	Asma III Polipose nasal HTA / ICC.	não	Urt. Cotrimoxazol	Asma AAS e Diclofenac
13-ECA	Fem	41	sim (ácaros)	Asma I Tiroidite Dispneia a alimentos	Urt. Amoxicilina	não	Asma AAS, Clonixina e Nimesulide

Quadro II - Resultados dos testes cutâneos, IgE específica e testes de provocação aos antibióticos					
Casos	TC Intra-dérmicos PPL / MDM / Amox	Erit. /Clarit.	Cotrimoxazol	IgE (KU/l) Pen G / Pen V/ Amox / Amp	Prova de Provocação Oral
1	neg / neg / neg	1/100=14mm 1/100=12mm	1/1000=10mm	< 0,35	+ à Amox (Urticária)
2	neg / neg / 5mm	1/1000=9mm 1/100=8mm		< 0,35	
3	7 mm		1/1000=6mm	< 0,35	
4	neg / 7mm / neg	1/1000=8mm 1/100=5mm		< 0,35	
5	9 mm	1/100=9mm 1/100=9mm	1/1000=8mm	0,9 / 1,0 / 1,5 / 1,1 (classe 2)	
6	neg / neg / neg	1/100=6mm	1/1000=5mm	< 0,35	+ à Amox (Urticária)
7	neg / neg / 6mm			< 0,35	+ à Doxiciclina (Urticária)
8	12mm			< 0,35	
9	8 mm			< 0,35	
10	15 mm			< 0,35	
11	9 mm			< 0,35 e Amox.=0,4	
12	neg / neg / neg		1/100=5mm		
13	10mm			< 0,35	

a AINEs a PPO com AAS foi positiva nos 5 doentes em que foi efectuada (Quadro III).

Para avaliar a tolerância aos AINEs inibidores da COX2, em 5 doentes foi necessário efectuar PPO com nimesulide e em 8 casos PPO ao coxibes. Três dos 10 doentes apresentaram broncospasma com

nimesulide e apenas 1 com asma ao celecoxibe e ao rofecoxibe (Quadro III).

Os resultados do estudo de indicadores imunológicos de auto-imunidade demonstraram positividade no teste de soro autólogo nos 4 doentes com aumento significativo do título de auto-anticorpos

Quadro III - Resultados da avaliação de tolerância a diferentes AINEs.
Nos casos duvidosos efectuou-se prova de provocação oral (PPO).

Casos	PPO ao AAS	Tolerância ao nimesulide	Tolerância ao Celecoxibe/Rofecoxibe
1	n.e.	sim	sim
2	n.e.	PPO - sim	PPO - sim
3	n.e.	sim	PPO - sim
4	Positiva (Asma /Rinite)	PPO (Asma / Rinite)	PPO (Asma / Rinite)
8	Positiva (Urt. / Angioed.)	sim	PPO - sim
9	Positiva (Urt. / Angioed.)	sim	PPO - sim
10	Positiva (Asma / Angioed.)	sim	PPO - sim
11	n.e.	PPO (Asma)	PPO - sim
12	Positiva (Asma / Rinite)	sim	PPO - sim
13	n.e.	PPO (Asma / Rinite)	PPO - sim

Quadro IV - Resultados dos parâmetros de avaliação da auto-imunidade
(Anti-TG e MC: anticorpos anti-tiroideus e anti-microsossomais, respectivamente)

Casos	Teste de soro autólogo (ID)	CH50, C3, C4, C1q, C1INH	Auto-Anticorpos
1	+ (20 mm)	normal	Anti-MC + e Anti-TG +
2	+ (5 mm)	normal	Anti SSA + e SSB +
3	+ (5 mm)	C3 e C4 baixos	Anti ds DNA + Anti SSA + e SSB +
4	neg	normal	neg
5	neg	normal	neg
6	neg	normal	neg
7	neg	normal	neg
8	neg	normal	neg
9	neg	normal	neg
10	neg)	normal	neg
11	neg	normal	neg
12	neg	normal	neg
13	+ (12 mm)	normal	Anti-MC +

(Quadro IV). Apenas a doente com anticorpos anti-DNA e anti-SSA e anti-SSB elevados, caso 3, apresentava hipocomplementémia C3 e C4. As doentes dos casos 2 e 3 foram posteriormente enviadas à Consulta de Reumatologia, tendo sido confirmados os diagnósticos de síndrome de Sjögren e LES respectivamente.

DISCUSSÃO

A prevalência de SAMF encontrada, 6.3%, situa-se próximo das referidas na literatura^{1,2,6,7,8}.

O predomínio do sexo feminino, a elevada percentagem de hipersensibilidade aos antibióticos β lactâmicos (92%) e a AINEs (77%), parecem constituir factores de risco de SAMF, à semelhança do que tem sido encontrado por vários autores^{1,2,3,6,20}.

A associação mais frequente foi a de antibióticos β lactâmicos e macrólidos, seguida da associação β lactâmicos e cotrimoxazol, ao contrário de outros estudos onde predominava a associação β lactâmicos e sulfonamidas.^{1,2,6,7,8} O aumento generalizado do uso de macrólidos nos últimos anos poderá justificar esta associação, uma vez que a incidência de reacção a antibióticos depende fundamentalmente do tipo e frequência de administração.

Ao contrário do que se pensava inicialmente, vários trabalhos têm demonstrado a presença de intolerância a distintas classes de AINEs em doentes sem urticária crónica^{2,23,37}. Também, na nossa série, 80% dos doentes apresentam sensibilização simultânea a pelo menos dois AINEs distintos.

À semelhança do descrito na literatura, as reacções cutâneas são as manifestações clínicas mais frequentes nos casos de alergia a antibióticos mas, pelo contrário, as queixas respiratórias foram encontradas na maioria dos nossos doentes com a administração de AINEs. O nimesulide mostrou ser um fármaco AINE alternativo em 60% dos casos e os coxibes foram tolerados em 9 dos 10 doentes. Apenas uma doente apresentou broncospasmo com

o celecoxibe e com o rofecoxibe. Estes resultados são sobreponíveis aos encontrados em outros estudos^{35,38,39}.

Os testes cutâneos intradérmicos mostraram alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de alergia a antibióticos. Ao contrário dos estudos de Blanca e col a determinação da IgE específica aos antibióticos β lactâmicos mostrou eficácia muito baixa⁴⁰. A discrepância dos resultados poderá ser consequência do intervalo de tempo que mediou entre a data da última reacção ao antibiótico e o doseamento da IgE específica que, na maioria dos casos, foi superior a 4 anos.

A hipótese de um mecanismo auto-imune na SAMF é sugerida pela primeira vez por Asero².

Este autor observou que a maioria dos doentes com SAMF apresentava positividade no teste de soro autólogo comparativamente com os doentes com alergia a um único grupo de fármacos. Este teste foi negativo em todos os doentes atópicos do grupo controlo^{2,20}.

Ao contrário do observado por Asero, a maioria dos nossos doentes (69 %) tiveram o teste de soro autólogo negativo. Apenas nas 4 doentes, em que o estudo veio a revelar patologia auto-imune subjacente, dois casos de tiroidite auto-imune, um de síndrome de Sjogren e um de LES, se detectou positividade no teste de soro autólogo. Curiosamente, foram estes os casos que referiam reacções mais graves (3 casos de anafilaxia) e um maior número de fármacos envolvidos.

A investigação efectuada permitiu o diagnóstico de síndrome de Sjögren e LES em duas doentes com queixas recentes de artrite recorrente, em que a hipersensibilidade múltipla a fármacos precedeu as manifestações clínicas de conectivopatia.

Este trabalho realça a importância do diagnóstico de patologia auto-imune em doentes com SAMF e vai de encontro à opinião de Asero que sugere que em alguns doentes o mecanismo subjacente ao SAMF se deve à presença no soro de factores inespecíficos capazes de induzirem libertação directa

de histamina. Enquanto nestas 4 doentes o mecanismo fisiopatológico poderá ser atribuído a um mecanismo de auto-imunidade, nos restantes 9 ficam por definir os mecanismos subjacentes. Atendendo às diferentes características clínicas dos doentes estudados e a diferentes patologias torna-se difícil estabelecer um único mecanismo fisiopatológico comum. Muito provavelmente deverão estar em causa múltiplos mecanismos fisiopatológicos, correspondendo a grupos distintos de doentes. Alguns autores defendem, no entanto, que esta síndrome deve ser considerada uma entidade clínica, e encarada como uma doença específica com provável mecanismo patogénico comum não determinado, e não uma reacção adversa isolada a diferentes classes de fármacos. Estão por definir os determinantes multifactoriais que a caracterizam (psicossomáticos, hormonais, metabólicos, imunológicos, bioquímicos).

Deve realçar-se o facto dos doentes com SAMF apresentarem um risco de reacção a um novo fármaco muito superior em relação à população geral. É fundamental que sejam tomadas medidas no sentido de evitar ou prevenir infecções e minimizar, deste modo, a necessidade de antibioterapia. Sempre que possível, deve ser investigada terapêutica alternativa segura num Centro de Imunoalergologia especializado. Recomenda-se que o doente administre metade da dose terapêutica na primeira vez que ingere um novo fármaco, e sempre sob vigilância médica.

Paradoxalmente estes doentes toleram, em geral, baixas doses de antibióticos, pelo que em situações de infecções recorrentes poderá efectuar-se antibioterapia profiláctica.

Em casos especiais, e na ausência de medicação alternativa, poderá haver necessidade de terapêutica de dessensibilização

BIBLIOGRAFIA

1. Adkinson NF. Drug Allergy: Allergy Principles and Practice. Ed: E Middleton, CE Reed, EF Ellis, NF Adkinson, JW Yunginger, WW Busse. 5th Edition. United States of America: Mosby - Year Book Inc 1998; 1212-24.
2. Asero R. Multiple Drug Allergy Syndrome: A Distinct Clinical Entity. *Curr Allergy Reports* 2001, 1: 18-22.
3. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 185-8.
4. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38-41.
5. Netis E, Colanardi MC, Paola RD, Ferrannini A, Tursi A. Tolerance test in patients with multiple drug allergy syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001; 23 (4): 617-26.
6. Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 270.
7. Warrington R. Multiple drug allergy syndrome. *Can J Clin Pharmacol.* 2000; 7(1):18-9
8. Patriarca G, Venuti A, Schiavino D, Romano A, Fais G, Di Rienzo V. The syndrome caused by multiple drug intolerance. *Recenti Prog Med.* 1980; 68(1):21-33.
9. Scala E, Giani M, Pirrotta L, Guerra EC, De Pita O, Puddu P. Multiple drug allergy syndrome: severe anaphylactic reaction due to topical rifamycin SV in a patient with hypersensitivity to ciprofloxacin. *Int J Dermatol.* 2001; 40(9):603-4.
10. Kruppa A, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin. *Dermatology.* 1998; 196 (3): 335-6.
11. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reaction to antimicrobial drugs in patients with an history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 226-31.
12. Kamada M M, Twarog F, Leung D Y. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991, 12 (5): 347-50.
13. Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome: a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (2): 462-4.
14. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106(4): 1124-8.
15. Ramesh S. Antibiotic hypersensitivity in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 23(1): 123-41.
16. Pirmohamed M, Park BK HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1(4): 311-6.
17. Wignants H, Van den Ende J, Colebunders R. Multiple drug reactions in a patient with AIDS. *Lancet.* 1989; 16; 2 (8677): 1455.
18. Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30(3): 480-4.
19. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.* 1992; 19(2): 265-9.
20. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003; 131(3):195-200.
21. Clark DW. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. *Drugs* 1985; 44: 831-4.

22. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerance to NSAIDs. *Annals of Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88 (5): 468-72.
23. Stevenson DD, Simon RA - Sensitivity to Aspirin and Anti-inflammatory Drugs: *Allergy Principles and Practice*. E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson, J.W. Yunginger, W.W. Busse Eds. 5th Edition. Mosby - Year Book Inc, USA, 1998; 1747-1765.
24. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production and basophil CD63 surface expression. Inhibitory effect of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 552-60.
25. Grattan C, Francis D, Hide M, Greaves M, Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
26. Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 327-35.
27. Pham NH, Baldo BA, Puy RM. Studies on the mechanism of multiple drug allergies. Structural basis of drug recognition. *J Immunology* 2001; 22(1):47-73.
28. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E et al. Multiple drug intolerance: allergological and psychological findings. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1991;1(2), 138-44.
29. Gruchalla RS. Approach to the patient with multiple antibiotic sensitivities. *Allergy Asthma Proc.* 2000; 21 (1): 39-44.
30. Vonlanthen MC, Jeunet F, Schultz KH et al. Clinical trial of a monovalent benzylpenicilloyl hapten inhibitor (R06-0787) in penicillin allergy. *Chemotherapy* 1976; 4: 351-7.
31. Demole P, Kropf R, Bircher A, Picher W J. European Network of Drug Allergy. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
32. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A et al for ENDA / EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58 (10): 916- 72.
33. Faria E, Carrapatoso I, Tavares MB, TodoBom A, Pereira C, Chieira C. Prevalence of allergy to antibiotics and alternative therapy. *Allergy* 2002; 57 (73): 261s.
34. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 913-921.
35. Inoue K, Takaano H, Kawahito Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-induced asthma. *Chest* 2003; 123 (4): 1317-1318.
36. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 664-72.
37. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy.* 1987; 57: 113-18.
38. Faria E, Tomás MR, Carrapatoso I et al. Intolerância aos anti-inflamatórios não esteroides: atitude diagnóstica e alternativa terapêutica. *Via Pneumológica VIII* 1995; 8: 47-57
39. Faria E, Carrapatoso I Tavares MB et al. Safety of nimesulide and meloxicam in aspirin intolerant patients *Allergy* 2000; 55 (suppl. 63): 49.
40. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56 (9): 862-70.