

Hipersensibilidade a fármacos

– Manifestações menos frequentes

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (2): 117-119

Marta Chambel

Centro de Alergia, CUF Descobertas Hospital, Lisboa

As reações adversas a fármacos podem ser de Tipo A, previsíveis (efeito farmacológico não desejado do medicamento) ou tipo B, imprevisíveis, constituindo estas cerca de 20 % do total de reações adversas. É neste grupo que se incluem as reações de hipersensibilidade (RHS).¹

São vários os critérios que podem ser aplicados na classificação das RHS:

- 1. Timing de início dos sintomas:** reação imediata e não imediata (consoante ocorra em período inferior ou superior a 1 hora após a toma do fármaco, respetivamente);
- 2. Principal órgão / sistema afetado:** as reações com atingimento mucocutâneo isolado são as mais frequentes. No entanto, estas manifestações podem ser apenas parte de uma reação multissistémica, nomeadamente as reações cutâneas graves (síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, exantema com eosinofilia e sintomas sistémicos – DRESS);

Em relação à classificação de acordo com o mecanismo imunológico, consideram-se quatro tipos de reação: Tipo I, mediada por anticorpos de tipo IgE; Tipo II, mediada por

anticorpos de tipo IgG ou IgM, direcionados para a membrana celular que foi alterada pelo fármaco; Tipo III, mediada por imunocomplexos formados em circulação ou no local afetado; Tipo IV, mediada por células. As reações de Tipo IV, por sua vez, subdividem-se em quatro tipos, consoante o principal tipo de células envolvidas: Tipo IVa, em que ocorre recrutamento de monócitos; Tipo IVb, com envolvimento de eosinófilos; Tipo IVc, mediadas de linfócitos CD4 ou CD8; e as reações Tipo IVd, em que os neutrófilos são as células predominantemente envolvidas¹.

São inúmeros os tipos possíveis de reação de hipersensibilidade, podendo relacionar-se com a toma de qualquer fármaco, podendo também envolver qualquer órgão / sistema².

São referidos neste texto alguns exemplos de RHS pouco frequentes, tendo por base a classificação de acordo com o mecanismo imunológico implicado. No entanto, em algumas reações de HS o mecanismo imunopatológico é misto ou não está bem identificado, não se enquadrando em nenhum dos tipos de RHS referidos. São exemplo o lúpus induzido por fármacos, a doença de soro-like, e a erupção fixa a fármacos.

A **síndrome de Kounis** caracteriza-se pela presença de **reação alérgica tipo I (ou ativação mastocitária)** e **síndrome coronária aguda**. Clinicamente pode haver

envolvimento mucocutâneo (urticária, angioedema), gastrointestinal (vómitos, diarreia, dor abdominal), respiratório (rinoconjuntivite, broncospasmo) e/ou edema da glote; em simultâneo ocorre precordialgia, desconforto torácico, hipotensão, lipotímia, síncope, náuseas, vómitos, palidez, diaforese, taqui ou bradicardia e alterações electrocardiográficas, como por exemplo alterações do segmento ST.

A síndrome coronária aguda resulta da ação dos mediadores vasoativos (PAF, histamina, leucotrienos) libertos pelos mastócitos cardíacos que estão em volta das artérias coronárias, nos vasos intramurais (entre as fibras de miocárdio), na íntima arterial e em placas ateroscleróticas que possam estar presentes. Estes mediadores são responsáveis pelo espasmo coronário com eventual enfarte do miocárdio, bem como pela erosão e/ou rotura da placa aterosclerótica, que pode condicionar trombose coronária³.

Existem três tipos de síndrome de Kounis:

- Tipo I – ausência de doença coronária prévia, o espasmo coronário ocorre apenas como consequência da reação alérgica;
- Tipo II – indivíduos com doença ateromatosa preexistente, havendo erosão/rotura da placa de ateroma e consequente libertação de substância pró-trombótica;
- Tipo III – ocorre em indivíduos com *stent* coronário, com trombose do mesmo e infiltração do trombo por mastócitos e eosinófilos.

O tratamento da síndrome de Kounis passa pelo tratamento da reação alérgica (adrenalina, corticoide e anti-histamínico), podendo ser necessária a administração concomitante de terapêutica adequada à síndrome coronária aguda (tipo II), eventualmente com aspiração do trombo/remoção do *stent* (tipo III)⁴.

A doença do soro é uma **RHS Tipo III**, com formação de imunocomplexos tipo IgG ou IgM, localmente ou em circulação, quando o antigénio está em quantidade significativamente superior à do anticorpo. O quadro clínico tem início uma a três semanas após introdução do fármaco, re-

solvendo na maioria dos casos em 1-2 semanas após a sua interrupção, sendo uma situação quase sempre benigna. As manifestações clínicas típicas são febre, artralguas/edema das articulações e *rash* cutâneo. Laboratorialmente pode haver diminuição de C3 e C4, sendo os imunocomplexos circulantes identificados em 10-12 dias após início das queixas.

A doença de soro-like (*serum sickness-like disease*) está tipicamente associado ao cefaclor e é mais frequente em crianças. Clinicamente assemelha-se à doença de soro, embora o mecanismo causal seja desconhecido.

Algumas RHS a fármacos têm um mecanismo imunopatológico misto ou não está identificado. São exemplos:

- **Lúpus induzido por fármacos (DIL)**: pensa-se que constitui até 10 % de todos os casos de LES, embora seja uma forma mais ligeira, podendo as artralguas ser a única manifestação. Para o diagnóstico é imprescindível o aparecimento *de novo* de manifestações clínicas e laboratoriais de doença reumatológica em associação com a toma do fármaco e resolução das mesmas após a sua interrupção⁵;

Os sintomas constitucionais estão presentes em grande número de indivíduos, sendo o *rash* malar (típico do LES) incomum. Na maioria dos casos há eritema cutâneo e ANA positivo;

A apresentação pode ser de predomínio cutâneo ou sistémico;

A **forma sistémica** está associada à hidralazina e procainamida; tipicamente inicia-se anos após introdução do fármaco, demorando semanas a meses a resolver após interrupção do mesmo. Clinicamente caracteriza-se pela presença de artralguas, mialgias, febre, mal-estar, perda de peso, sendo os anticorpos anti-histonas positivos em mais de 90 % dos doentes. A forma de **predomínio cutâneo** tem início mais rápido (4-8 semanas), sendo característica a presença de anticorpos anti-Ro/anti-SSA⁶.

- **Erupção fixa por fármaco (FDE)**: a característica principal é o aparecimento de lesão cutânea ou na

mucosa (única ou múltiplas, podendo evoluir para bolha se localizada na mucosa) sempre na mesma localização após exposição ao fármaco implicado. O *timing* de aparecimento é variável e resolve em dias a semanas após interrupção do fármaco causal, podendo deixar hiperpigmentação. Atinge principalmente os membros e extremidades, região perioral e periocular, bem como órgãos genitais e região perianal; Está particularmente associado a AINÉs e ao cotrimoxazol;

O diagnóstico é feito mediante realização de testes epicutâneos no local de aparecimento da lesão cutânea, podendo eventualmente ser necessária a realização de prova de provocação oral com o fármaco em causa⁷.

São vários os doentes que referem reação adversa a fármacos de diferentes grupos farmacológicos. Embora a maioria destes casos não sejam verdadeiras reações de hipersensibilidade, não devem ser esquecidas as reações a excipientes, sendo necessário o elevado nível de suspeição clínica para o correto diagnóstico.

Pela utilização crescente e disseminada destaca-se o polietilenoglicol (PEG), muito usado nas indústrias alimentar, cosmética e farmacêutica pelas suas propriedades estabilizadoras.

Na área da saúde, é utilizada em diversas formulações entéricas (nomeadamente em enemas de preparação de colonoscopias), tópicas (como por exemplo gel para realização de ecografia ginecológica⁸) e parentéricas⁹.

Pensa-se que a prevalência de reações adversa a PEG esteja subestimada, em parte pela dificuldade no diagnóstico, sendo necessário um elevado nível de suspeição.

O tipo de manifestação clínica está relacionado com o peso molecular do PEG. Assim, moléculas de baixo peso estão habitualmente associadas a dermatite e urticária de contacto, e as de alto peso molecular a quadros de anafilaxia.

O mecanismo imunopatológico parece ser IgE mediado, seja pelas características de reacção associadas, seja pela positividade nos testes de sensibilidade cutânea por picada¹⁰.

Deve ser colocada esta hipótese sempre que exista reação durante ou após procedimento em unidade de saúde, na presença de múltiplas reações a fármacos de diferentes classes; se o mesmo fármaco é tolerado apenas sob algumas formas de apresentação, ou quando não está identificada a causa da reação.

Uma vez documentada a reação de hipersensibilidade, deve ser feita prova de provocação oral, no sentido de determinar o limiar de tolerância, e deve ser dada indicação para ser feita leitura de rótulos e evicção de todos os produtos que contenham PEG, embora nem sempre seja possível fazê-lo, uma vez que a sua indicação nos rótulos nem sempre é adequada.

Contacto

Marta Chambel
Centro de Alergia, CUF Descobertas Hospital
R. Mário Botas,
1998-018 Lisboa

REFERÊNCIAS

1. Khan D, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S126-37.
2. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 2009; 39:43-61.
3. Kounis NG, Giannopoulos S, Soufras GD, Kounis GN, Goudevos J. Foods, Drugs and environmental Factors: Novel Kounis Syndrome Offenders. *Intern Med* 2015; 54:1577-82.
4. Kounis N. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 11.
5. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009; 18:935-40.
6. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Mar; 14:361-78.
7. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009; 9:316-21.
8. Jakubovic BD, Saperia C, Sussman GL. Anaphylaxis following a transvaginal ultrasound. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12:3.
9. Badiu I, Geuna M, Heffler EM, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012; 8.
10. Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Dermatitis* 2006; 54:290-4.