

# Hipersensibilidade a fármacos

## – Os suspeitos do costume e os inusitados

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (2): 79-85

Luísa Geraldes<sup>1</sup>, Paula Alendouro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

### RESUMO

De forma a entender as reações de hipersensibilidade a fármacos ao longo dos anos, entre as diferentes classes farmacológicas, nos diferentes grupos etários e em diversas populações, foi feita pesquisa e análise de estudos epidemiológicos publicados sobre reações adversas e de hipersensibilidade a fármacos desde 1964 até aos dias de hoje. A maior parte da informação obtida nesses estudos foi recolhida de registos médicos informatizados, registos enviados para o sistema de farmacovigilância e questionários de reporte pelos próprios doentes ou pelos seus cuidadores. Nos estudos realizados em Portugal há também análise de dados de registos de notificação de anafilaxia da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica ou do Catálogo Português de Alergia e Reações Adversas. Da revisão efetuada conclui-se que a hipersensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos e anti-inflamatórios não esteróides derivados do ácido acetilsalicílico e propiónicos tem uma prevalência elevada quer ao longo do tempo, quer nos diversos grupos etários. Com menor frequência encontram-se as reações de hipersensibilidade a produtos usados durante o ato anestésico, produtos de contraste iodado, antiepiléticos, suplementos vitamínicos, substitutos hormonais e vacinas. As reações com mecanismo imunológico subjacente envolvendo anticorpos anti-monoclonais e quimioterápicos são cada vez mais descritas; com menor frequência surgem também relatos de hipersensibilidade a antibióticos não beta-lactâmicos, corticosteroides, inibidores da bomba de prótons e produtos de contraste derivados do gadolínio.

**Palavras-chave:** Antibióticos beta-lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides, anticorpos monoclonais, citotóxicos, hipersensibilidade a fármacos; reações adversas a fármacos.

## ABSTRACT

*In order to understand hypersensitivity reactions to drugs over years, in different pharmacological classes or populations, an analysis of epidemiological studies on adverse and hypersensitivity reactions to drugs since 1964 until today was made. The information in these studies was collected, mostly, by medical, pharmacovigilance system and self-report questionnaires records. In Portugal there are some studies with data analysis from anaphylaxis notification of the Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology or Portuguese Report of Allergy and Adverse Reactions. We concluded that hypersensitivity to beta-lactam antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs like acetylsalicylic acid and propionic acids derivatives, have a high prevalence over time and patient age. Less frequent hypersensitivity reactions to anaesthetic drugs, iodinated contrast media, antiepileptic, hormonal substitutes, vitamin supplements and vaccines were reported in the same analysis. Immunological reactions with the use of anti-monoclonal antibodies and chemotherapy drugs are increasingly described. Unusual hypersensitivity reports of reactions to non-beta-lactam antibiotics, corticosteroids, proton pump inhibitors and gadolinium contrast medium were also founded.*

**Key-words:** Adverse reactions to drugs, beta-lactam antibiotics, cytotoxic drugs, hypersensitivity reactions to drugs, monoclonal antibodies, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## INTRODUÇÃO

**A**s reações de hipersensibilidade a fármacos acarretam um aumento significativo de morbidade e mortalidade sendo importante reconhecê-las, caracterizá-las e quantificá-las.

A sua incidência depende do potencial alergénico da molécula envolvida, da biologia do indivíduo (genética e resposta imune) e da exposição. A prevalência de reações depende do consumo dos vários fármacos, que por sua vez vai variando ao longo dos tempos. A melhoria dos cuidados de saúde no geral e o aumento da esperança média de vida condicionam o aparecimento de uma população mais idosa com necessidade de maior quantidade e diversidade de consumo farmacológico.

De forma a entender as reações de hipersensibilidade a fármacos ao longo dos anos, entre as diferentes classes farmacológicas, nos diversos grupos etários e em diversas populações, foi feita pesquisa e análise de estudos epidemiológicos publicados sobre reações adversas e de hipersensibilidade a fármacos desde 1964 até aos dias de hoje.

## DADOS EPIDEMIOLÓGICOS INTERNACIONAIS DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS

A publicação de métodos de vigilância/ registo de reações adversas a fármacos nasce na década de 60, posteriormente à descoberta da penicilina e seu uso disseminado<sup>1</sup>.

Surgem então uma série de trabalhos epidemiológicos sobre reações adversas a fármacos e com eles a definição de reação adversa como qualquer resposta indesejável ou não intencional à administração de um determinado medicamento prescrito. A classificação das reações baseava-se em três itens: probabilidade, gravidade e mecanismo. A probabilidade por sua vez incluía três níveis: documentada ou provável, possível e duvidosa; a gravidade podia ser classificada como grave, moderada ou ligeira e o mecanismo descrito como tóxico, efeito lateral, alérgico, idiossincrático ou não classificado<sup>2</sup>.

Os primeiros registos de reações adversas a fármacos, entre os anos 1964 e 1968, reportavam com maior frequência reações a antibióticos beta-lactâmicos, anti-

tuberculosos, ácido acetilsalicílico, fármacos de uso tópico cutâneo (mercúrio, crómio, neomicina e parabenos) e meios de contraste, apesar de nessa altura já haver registo de utilização de 13 000 fármacos diferentes<sup>1,2</sup>.

Os principais indicadores de saúde em Portugal, entre os anos 2010 e 2014, mostram-nos que as doenças cardiovasculares, tumores malignos e doenças respiratórias são as que se associam a taxas de mortalidade mais elevadas<sup>3</sup>.

Apesar da manutenção da preocupação com as doenças infecciosas, surgem novas abordagens terapêuticas que visam o tratamento e controlo das doenças que condicionam maior taxa de mortalidade na atualidade.

Segundo informação do Infarmed sobre a monitorização mensal do consumo dos medicamentos em ambulatório do Sistema Nacional de Saúde, entre os meses de janeiro a novembro de 2015, os fármacos mais vendidos por classificação farmacoterapêutica e por ordem decrescente foram os seguintes: modificadores do eixo renina angiotensina; antidiabéticos; antidepressores; modificadores da secreção gástrica; anticoagulantes; depressores da atividade adrenérgica; analgésicos e antipiréticos e diuréticos.

Quando organizados por denominação comum internacional encontramos entre os mais vendidos a sinvastatina, o paracetamol, a metformina, a atorvastatina, o ácido acetilsalicílico, a amoxicilina associada ao ácido clavulânico, o omeprazol, o alprazolam, o pantoprazol e o ibuprofeno.

Em relação aos medicamentos não sujeitos a receita médica mais frequentemente vendidos estão os analgésicos e os antipiréticos. Destes, 14 % das vendas correspondem ao paracetamol, seguido do ibuprofeno (5 %), diclofenac (5 %) e a associação clorofenamina e paracetamol (4 %)<sup>4</sup>.

A mudança no consumo de fármacos implicou também uma mudança no aparecimento em número e diversidade de reações de hipersensibilidade a fármacos.

Atualmente há um aumento significativo no número de publicações relacionadas com reações adversas a fármacos. Os estudos epidemiológicos baseiam-se maioritariamente em registos médicos informatizados, dados

enviados para o sistema de farmacovigilância e questionários de reporte pelos próprios doentes ou pelos seus cuidadores. No entanto, a dificuldade em saber corretamente a verdadeira dimensão das reações de hipersensibilidade a fármacos mantêm-se. Quando os estudos entram em conta com reações de hipersensibilidade alérgica e reações previsíveis dos medicamentos (a maioria efeitos laterais), a dimensão fica sobrevalorizada. O contrário também acontece quando, no caso dos estudos de anafilaxia induzida por fármacos, não são consideradas as reações imunológicas menos graves.

Entre os trabalhos mais recentes encontramos um que engloba um número muito elevado de utentes e que utiliza a informação dos registos médicos eletrónicos de dois hospitais de Boston. Dos 1 766 328 doentes observados entre os anos 1990 a 2013 foram analisados todos os registos de alergia a fármacos, foi reportada a prevalência de registos de alergia para cada medicamento e respetiva classe e foi analisada a relação com sexo e raça. Havia registo de pelo menos uma alergia a medicamentos em 35,4 % dos processos, com uma média de 1,95 fármacos por doente. Os fármacos mais referidos foram os antibióticos da família das Penicilinas (12,8 %), seguidos das sulfonamidas (7,4 %); opiáceos (6,8 %) e AINEs (3,5 %). Os autores referem também que a proporção relativa de registos de reações a IECA e estatinas desde o início de 2000 mais que duplicou<sup>5</sup>.

Em França, através da análise do registo dos casos de anafilaxia induzida por fármacos entre os anos 2002 e 2010, reportados por 59 alergologistas, encontraram-se como responsáveis 48 fármacos diferentes. Os mais frequentemente implicados foram os antibióticos (49,6 %), seguidos dos fármacos utilizados no ato anestésico (relaxantes musculares, látex e anestésicos) (15 %), AINES (14,1 %), produtos de contraste iodado ou gadolínio (4,2 %), imunoterapia específica e vacinas (3,9 %) e outros (13 %). Exemplos de fármacos enquadrados no grupo – outros, são os seguintes: cloro-hexidina, hidroxibalamina, enoxaparina, fluoresceína, insulina, lisinopril, metilprednisolona, omeprazol, ondasetron, ranitidina e zolmitriptano<sup>6</sup>.

No artigo de revisão do ENDA (*European Network for DrugAllergy*) e do grupo de Interesse de Alergia a fármacos da EAACI (*European Academy Allergy and Clinical Immunology*) em que um dos objetivos era fazer uma revisão de toda a informação disponível sobre hipersensibilidade a fármacos em crianças, descreve-se uma prevalência de alergia a fármacos reportada pelos pais de cerca de 10 %. Os fármacos mais implicados em reações de hipersensibilidade foram os antibióticos beta-lactâmicos, os AINEs (paracetamol e ibuprofeno), antibióticos não beta-lactâmicos, fármacos usados em peri-operatório, produtos de contraste iodado ou gadolínio e os quimioterápicos carboplatina e asparaginase<sup>7</sup>.

## DADOS EPIDEMIOLÓGICOS NACIONAIS DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS

A realidade portuguesa tem sido analisada em vários estudos. Uns baseiam-se em registos de alergia reportada por pais ou tutores, quando estamos perante crianças, ou pelos próprios, quando já na idade adulta. Outros, na análise de dados de registos de notificação nacionais de anafilaxia da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), de farmacovigilância ou do Catálogo Português de Alergia e Reações Adversas feitos habitualmente por imunoalergologistas.

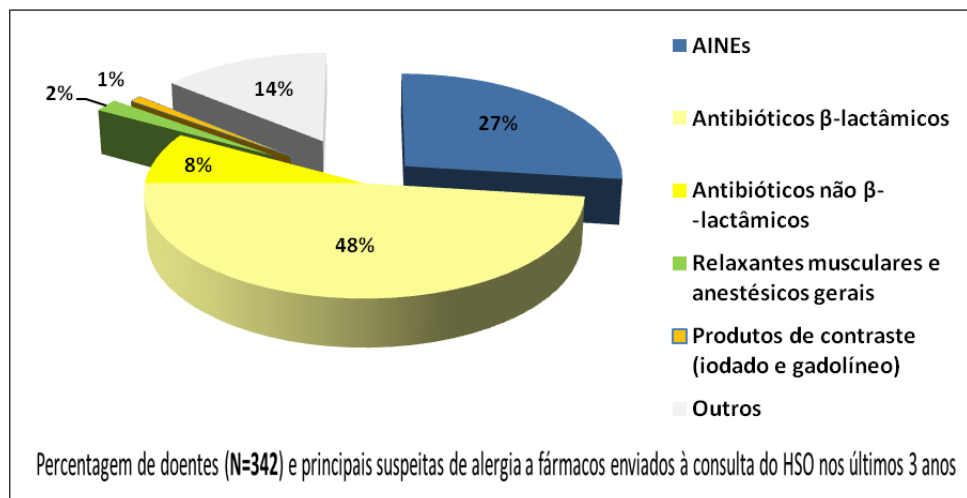
Num estudo de Martins P. *et al*, cujo principal objetivo foi estimar a prevalência de alergia a medicamentos reportada pelos pais de crianças de infantários de Lisboa e do Porto, encontrou-se uma prevalência de 4,1 % (IC 95 %: 3,0 – 5,2 %), em que os fármacos mais reportados foram os antibióticos em 27 casos e os anti-inflamatórios não esteróides em 6 casos<sup>8</sup>. Já o estudo transversal realizado durante 2002, com adultos que tinham crianças envolvidas no estudo ISAAC fase III, encontrou uma prevalência mais elevada (7,8 %) de alergia reportada a medicamentos. Neste caso os mais referidos foram as penicilinas e outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em 4,5 %, AINEs em 1,9 % e 1,5 % outros<sup>9</sup>.

Da análise dos registos de 41 Imunoalergologistas no sistema de notificação de anafilaxia da SPAIC entre janeiro de 2007 e dezembro de 2010 encontraram-se 313 casos de anafilaxia induzida por fármacos. Destes, 287 em adultos e 26 em crianças. Os fármacos mais referidos foram os AINEs em 47,9 %, os antibióticos em 35,5 % e os anestésicos gerais em 6,1 %, seguidos de outros menos frequentes, como os citostáticos, os corticosteróides, os inibidores da bomba de prótons, as vitaminas, os produtos de contraste iodado e outros<sup>10</sup>.

A análise retrospectiva dos episódios de anafilaxia reportados no Sistema de Farmacovigilância entre janeiro de 2000 a novembro de 2010 mostrou que 6 % das reações adversas a fármacos notificadas, 918 em 16 157, eram reações de anafilaxia. Um terço dos casos reportados de anafilaxia era referente aos dois últimos anos do estudo, denotando um crescimento progressivo de notificações para o sistema de farmacovigilância. Os fármacos responsáveis por tais reações foram maioritariamente antibióticos (17 %); seguidos por AINEs e paracetamol (13 %), fármacos antineoplásicos ou citotóxicos e imunomoduladores. De realçar também as reações com vacinas e produtos de contraste<sup>11</sup>.

A referenciação de doentes para uma consulta específica de alergia a fármacos depende da sensibilidade e informação dos médicos assistentes. No Hospital Senhora da Oliveira (HSO), nos últimos três anos foram observados em primeira consulta de alergia a fármacos 342 doentes, cerca de um terço com idade inferior a 18 anos (38 %). No geral, a suspeita de reação a antibióticos foi o motivo mais frequente de pedido de consulta, seguido da suspeita de reação a AINEs e em menor escala os relaxantes musculares, os anestésicos gerais e os produtos de contraste radiológico (Figura 1).

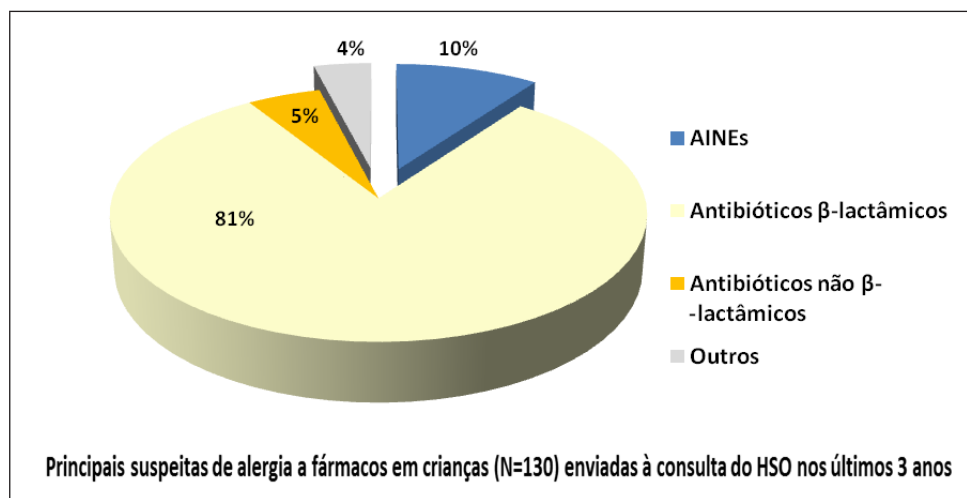
A maioria das crianças foi enviada por suspeita de alergia a antibióticos (86 %), principalmente  $\beta$ -lactâmicos (81 %) seguidos de AINEs em 10 %. Para além destes foram também suspeitos de causarem reação adversa/alérgica a betametasona, a atropina, o valproato de sódio, a vacina do vírus do papiloma humano e um multivitamí-



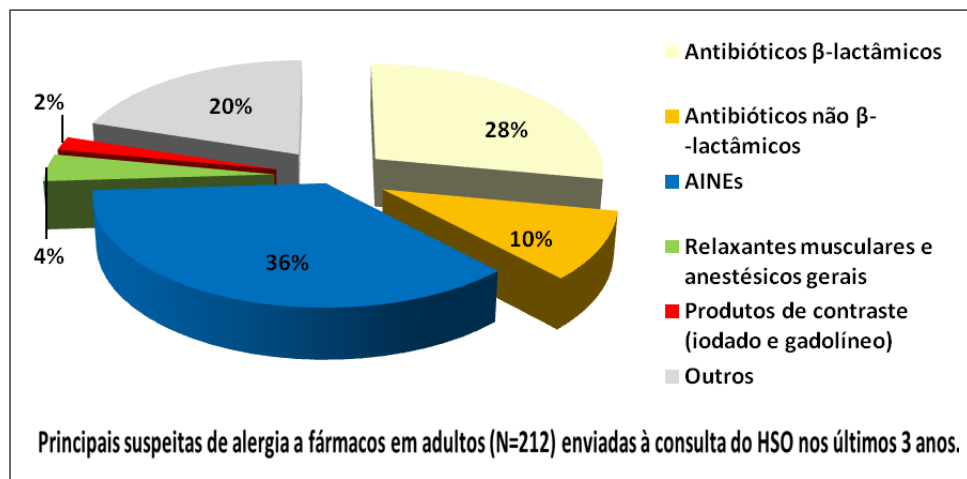
**Figura 1.** Lesões cutâneas apresentadas pela doente

nico (Figura 2). A elevada frequência de referência por suspeita de alergia a antibióticos beta-lactâmicos em crianças com idade inferior a 14 anos (81 %), seguido de AINEs (13 %), foi também documentada num estudo transversal, observacional e descritivo realizado em Espanha que tinha como objetivo avaliar e caracterizar os doentes atendidos pela primeira vez numa consulta de Alergologia<sup>12</sup>.

Em relação aos adultos enviados para orientação, a variedade de fármacos suspeitos foi muito mais elevada e a sua distribuição mais variada. Cerca de um terço dos doentes foi enviado por suspeita de alergia a antibióticos (38 %), principalmente β-lactâmicos (28 %), outro terço por suspeita de alergia a AINEs (36 %), e outro entre reações no peri-operatório (4 %), reações a produtos de contraste iodado ou gadolínio (2 %) e outros (20 %) (Fi-



**Figura 2.** Principais suspeitas de alergia fármacos em crianças



**Figura 3.** Principais causas de alergia a fármacos em adultos

gura 3). Neste último grupo, Outros, foram identificados mais 38 fármacos diferentes entre anestésicos locais (lidocaína, procaína e bupivacaína); suplementos vitamínicos (tiamina, cobamamida e multivitamínicos); heparinas de baixo peso molecular (fraxiparina, enoxaparina); estatinas (sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina); fibratos (fenofibrato); antidepressivos, ansiolíticos e relaxantes (clorazepato dipotássico, midazolam, venlafaxina, amitriptilina, pregabalina, tiocolquicosídeo); corticosteroides (metilprednisolona, betametasona); inibidores da bomba de prótons (lansoprazol, pantoprazol); anticorpos monoclonais (tocilizumab, etanercept); antisépticos (iodopovidona, cloro-hexidina); antitússicos (bromidrato de dextrometorfano, codeína); anti-epilético (carbamazepina); hormonas (oxitocina, insulina); antifúngicos (terbinafina); liga metálica para prótese de joelho; capsaína; inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil); expetorante (acetilcisteína); antiuricémico (alopurinol).

A tendência crescente de reações de hipersensibilidade relacionadas com a utilização de anticorpos monoclonais (doenças autoimunes, neoplasias e doenças inflamatórias) e quimioterápicos coloca-nos em situação de alerta para o futuro<sup>13</sup>. O seu consumo cada vez mais frequente faz-nos prever um aumento na prevalência de

reações de hipersensibilidade com estes fármacos. Outros fármacos que não devem ser descurados são os produtos de contraste, os anestésicos gerais (relaxantes musculares) e os antissépticos, como a clorexidina<sup>14,15</sup>.

Ocasionalmente, apesar de não muito frequentes, têm sido descritos exemplos de hipersensibilidade alérgica a heparinas de baixo peso molecular<sup>16</sup>, mais frequentemente a enoxaparina; corticosteroides (hidrocortisona, prednisolona e metilprednisolona), suplementos de ferro e vitaminas (Vit B12, Vit B1, Vit K), mais raramente inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), anestésicos locais e alguns substitutos hormonais<sup>17</sup>. Atenção também deve ser dada aos fármacos que habitualmente são considerados seguros e opções terapêuticas alternativas, tais como o paracetamol e os inibidores seletivos da ciclooxigenase no caso de hipersensibilidade a AINEs e o deflazacort, no caso de alergia a corticosteroides, entre outros<sup>18,19</sup>.

## CONCLUSÕES

A hipersensibilidade aos antibióticos, principalmente aos beta-lactâmicos e aos anti-inflamatórios não este-

roides, principalmente os derivados do ácido acetilsalicílico e propiónicos, tem uma prevalência elevada, quer ao longo do tempo, quer nos diversos grupos etários. Para além dos fármacos referidos, outros como anestésicos gerais, vacinas, suplementos vitamínicos ou substitutos hormonais são também referidos na maioria dos estudos publicados.

O aumento de consumo de modificadores do eixo renina angiotensina e antilipídicos não condicionaram um aumento na prevalência de reações de hipersensibilidade, pois os efeitos adversos mais frequentes não têm mecanismo imunoalérgico subjacente, mas antes dependem de efeitos farmacológicos, o mesmo não se pode dizer do uso de anticorpos monoclonais, quimioterapia e novos produtos de contraste, que mostram uma tendência crescente de consumo e reações de hipersensibilidade.

**Financiamento:** Sem financiamento a declarar

#### Contacto

Luísa Geraldes  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães  
Rua dos Cutileiros, Creixomil  
4835-044 Guimarães

## REFERÊNCIAS

1. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of Surveillance. *JAMA* 1964;188:976-83.
2. Seidl LG, Thornton GF, Cluff LE. Epidemiological studies of adverse drug reactions. *Am J Public Health Nations Health* 1965;55: 1170-5.
3. Direcção-Geral da Saúde. Disponível em [www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/principais-indicadores.aspx](http://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/principais-indicadores.aspx).
4. Infarmed. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Disponível em [www.infarmed.pt/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/](http://www.infarmed.pt/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/) Análise do Consumo de Medicamentos em Ambulatório.
5. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP et al. Drug Allergies Documented in Electronic Health Records of a Large Healthcare System. *Allergy* 2016 [Epub ahead of print]
6. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68:929-37.
7. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N et al. Drug Allergy Interest Group Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149-61.
8. Martins P, Belo J, Marques J, Papoila AL, Caires I, Martins JA, et al. Alergia a medicamentos reportada em crianças que frequentam infantários. *Acta Med Port* 2014;27:444-9
9. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601
10. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A et al. Drug-induced anaphylaxis survey in portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 40-48
11. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:673-81
12. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in spanish allergology services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 45-50
13. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-85
14. Vionnet J, Petitpierre S, Fumeaux A, Meuli R, Spertini F, Comte D. Allergies aux produits de contraste radiologiques. *Rev Med Suisse* 2013; 9:812-8.
15. Low AE, McEwan JC, Karanam S, North J, Kong KL. Anaesthesia-associated hypersensitivity reactions: seven years' data from a British bi-specialty clinic. *Anaesthesia* 2016;71:76-84
16. Phan C, Vial-Dupuy A, Autegarden JE, Amsler E, Gaouar H, Abuaf N, et al. A study of 19 cases of allergy to heparins with positive skin testing. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:23-9.
17. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel MC. Drug allergy. *Paris. Phadia*.
18. Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:163-6.
19. Pacheco D, Travassos AR, Antunes J, Silva R, Lopes A, Marques MS. Allergic hypersensitivity to deflazacort. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:352-4.