

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS (FARMACODERMIA)

*DRUG ERUPTIONS (HYPERSENSITIVITY REACTIONS)*

Lucienir M Silva<sup>1</sup> & Ana Maria F Roselino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica Assistente. Divisão de Imunologia. <sup>2</sup>Docente. Divisão de Dermatologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

**CORRESPONDÊNCIA:** Profa. Dra. Ana Maria F. Roselino. Divisão de Dermatologia. Hospital das Clínicas da FMRP – USP. Av. Bandeirantes 3900 CEP 14048-900 - Ribeirão Preto – SP - Fax: 55.16.6366695 - e-mail: amfrosel@fmrp.usp.br

SILVA LM & ROSELINO AMF. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). **Revista Medicina**, 36: 460-471, abr./dez. 2003.

**RESUMO** - É dada ênfase para as reações de hipersensibilidade a drogas associando-as aos principais mecanismos de resposta imune e às síndromes dermatológicas mais comumente relacionadas. Para cada tipo de reação imunológica, assim como para cada manifestação cutânea, procurou-se relatar as principais drogas envolvidas.

**UNITERMOS** - Hipersensibilidade a Drogas. Erupção por Drogas. Alergia a Drogas. Classificação de Gell e Coombs.

A hipersensibilidade a drogas compreende um subgrupo da categoria denominada reações adversas a drogas. A maioria das reações adversas a drogas não se constitui em resposta de hipersensibilidade, representando efeito colateral, superdosagem, interação de drogas ou outros efeitos relacionados com a dose e com a farmacologia da droga. As reações de hipersensibilidade envolvem resposta imunológica individual e diferem da intolerância a drogas ou de reações idiossincrásicas, que são mediadas por processos não imunológicos de fisiologia ou metabolismo.

Várias características clínicas auxiliam na definição de reação de hipersensibilidade. Os sintomas e sinais devem corresponder a possíveis mecanismos de resposta imunológica. Em geral, a reação não ocorre na primeira exposição ao medicamento, pois a memória imunológica específica não costuma existir antes da primeira administração. A reação deve se manifestar após re-exposição à droga, e a resposta desencadeada depois da segunda exposição, tipicamente, tem estabelecimento mais rápido. Além disso, a droga en-

volvida deve ter estrutura química capaz de provocar resposta imunológica. Dada a especificidade da imunidade, a reação não corresponde a um efeito farmacológico universal e à dose-dependência da droga.

Assim sendo, as reações de hipersensibilidade a drogas são inerentes à resposta imunológica do indivíduo e são classificadas de acordo com Gell e Coombs (Quadro I).

### REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO I

As reações de hipersensibilidade do tipo I são desencadeadas pela ligação da droga ou do hapteno a duas moléculas de IgE específica, que, por sua vez, ligam-se aos receptores Fcε nos mastócitos. Algumas drogas são passíveis de causarem reação de hipersensibilidade por tal mecanismo, como, por exemplo, a penicilina, que pode se ligar às proteínas humanas e, como haptenos, suscitar reação alérgica. Outras drogas que causam esse tipo de reação, geralmente, são

<b>Quadro I - Sinopse das reações de hipersensibilidade a drogas, segundo a classificação de Gell e Coombs</b>			
<i>Classificação da reação de hipersensibilidade</i>	<i>Mecanismo envolvido</i>	<i>Drogas envolvidas</i>	<i>Manifestações clínicodermatológicas</i>
Tipo I	Mediada por IgE ligada a receptores de mastócitos ==> desgranulação e liberação de aminas vasoativas	- Penicilina - Proteínas de alto peso molecular: anti-soros heterólogos, insulina - Antiinflamatórios - Inibidores da enzima conversora da angiotensina	Urticária Angioedema Broncoespasmo Anafilaxia
Tipo II	Citotoxicidade ==> IgM ou IgG dirigidos contra antígenos (droga) na superfície da célula	- Penicilinas - Metildopa - Fenotiazínicos - Sulfonamidas - Quinidina - Heparina - Meticilina	=> Anemia Hemolítica => Trombocitopenia (Petéquias) => Nefrite
Tipo III	Imunocomplexos	- Anti-soros heterólogos - Penicilinas / cefaclor - Alopurinol - Fator estimulante de colônia de granulócitos - Propiltiouracil	- Doença do soro <i>like</i> - Vasculites
Tipo IV	Imunidade mediada por células ou hipersensibilidade tardia	- Penicilinas - Sulfa, prometazina, hidroclorotiazida, amiodarona, anestésicos	- Eczema - Fotodermatite
Não classificada	Não identificado como único	- Penicilinas, sulfas, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes	- Exantema Morbiliforme - Outras

proteínas de alto peso molecular, como: globulina antitímócito, quimopapaína, anti-soro heterólogo, insulina, protamina, GM-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos) recombinante, estreptoquinase e toxóide tetânico.

Após a ligação de IgE aos receptores de mastócitos, ocorre sua degranulação e ativação, com liberação de histamina e outros mediadores de inflamação pré-formados e neoformados, responsáveis pelas manifestações clínicas: urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia.

Os mecanismos propostos para esse tipo de reação envolvem um período de exposição à droga, que, provavelmente, favoreça a resposta de linfócitos do subtipo Th<sub>2</sub> e a produção de IgE. O processo de

sensibilização se inicia com a entrada da droga em uma célula apresentadora de antígeno (*APC - antigen presenting cell*).

Drogas compostas por proteínas de alto peso molecular podem ser processadas diretamente, enquanto aquelas com proteínas de baixo peso molecular podem necessitar de haptênização em proteínas e peptídeos, para serem reconhecidas como antigênicas (ou alergênicas). No compartimento do endossomo da APC, os fragmentos de peptídeos da droga, processados, são ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (*MHC - major histocompatibility complex*), sintetizadas “de novo” e transportadas para a superfície da célula. Os complexos formados pela união das moléculas do MHC e

do antígeno, na superfície da célula, são apresentados juntamente com moléculas de coestimulação aos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, que produzem citocinas, como a interleucina-4 (IL-4), que, por sua vez, estimulam a produção de IgE pelos linfócitos B (Figura 1).

Um dos exemplos mais comuns de reação de hipersensibilidade é a urticária. Ocorre com maior frequência devido à reação do tipo I, embora a do tipo III e reações pseudo-alérgicas podem ocorrer. Nas reações anafilactóides, determinadas drogas podem causar a degranulação direta dos mastócitos sem a participação de IgE e de uma primeira exposição ou sensibilização prévia (Quadro II).

Usualmente, as lesões são constituídas por pápulas eritematoedematosas, pruriginosas, cujo eritema desaparece à digitopressão. As lesões são evanescentes e, em geral, desaparecem ou alternam de lugar em 24 horas. Iniciam-se, rapidamente, após o início da medicação e involuem quando a droga é retirada (Figura 2).

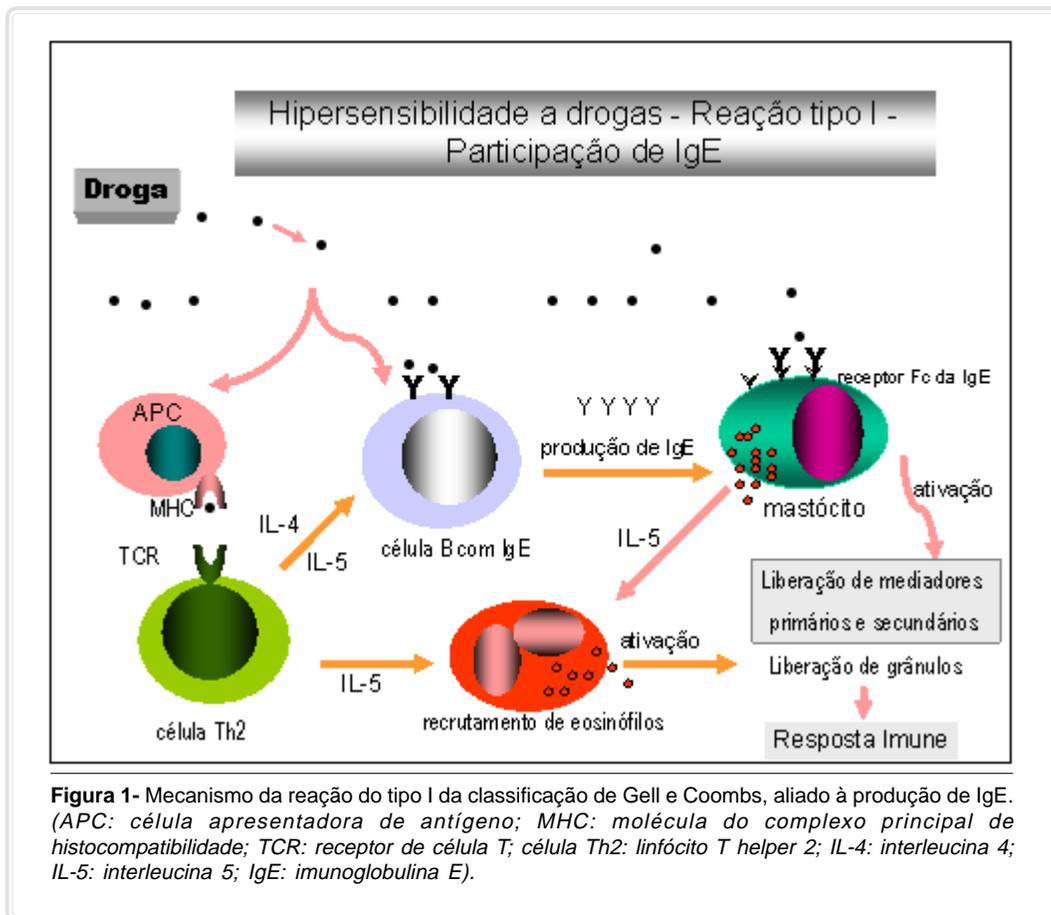
Vale ressaltar que o angioedema, conhecido antigamente por edema angioneurótico ou edema de Quincke, pode, frequentemente, acompanhar a urti-

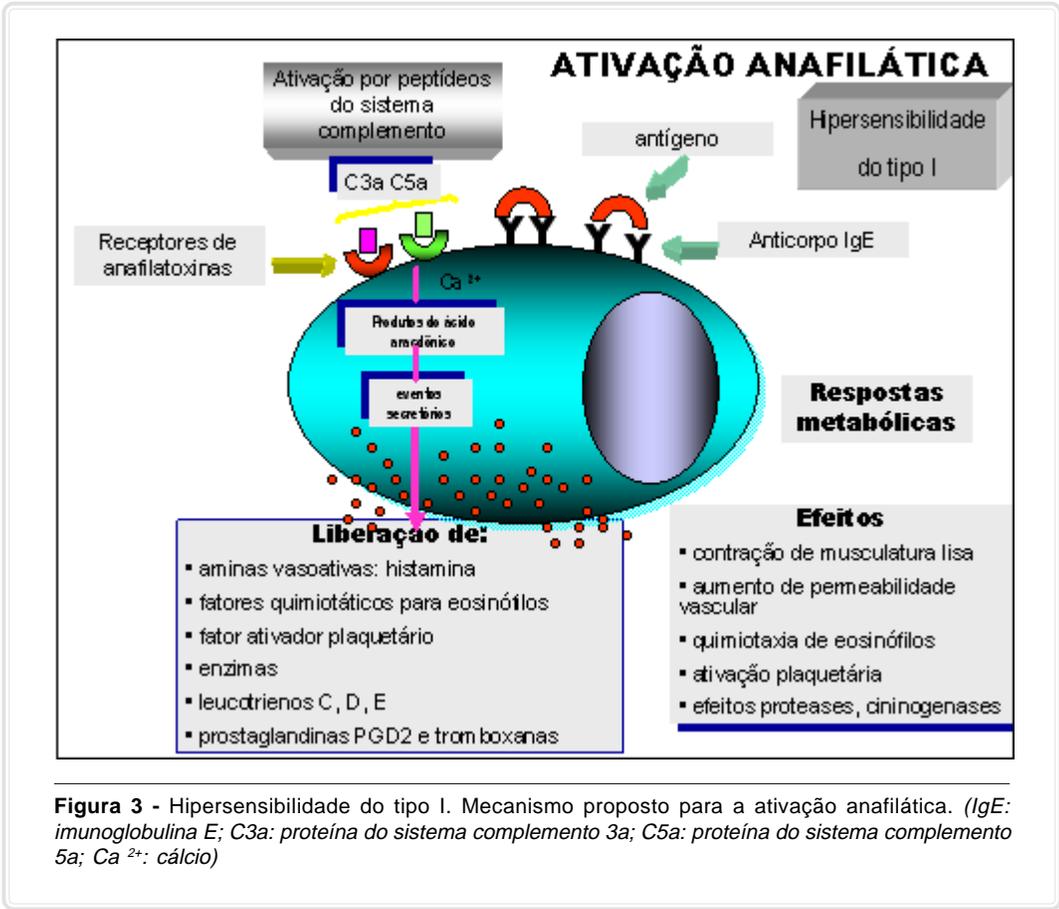
cária, em alguns pacientes, ou ser a manifestação exclusiva da reação à droga, sendo usualmente secundário ao uso de antiinflamatórios não esteroidais e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

As reações generalizadas ou anafiláticas (Figura 3) representam o grau máximo da reação do tipo I, e os sintomas estão listados no Quadro III.

**Quadro II - Drogas causadoras de reações anafilatóides (não mediadas por IgE), com degranulação direta dos mastócitos**

- Vancomicina
- Ácido acetilsalicílico
- Inibidores da ciclooxigenase
- Opiáceos
- Contrastes iodados





**REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II**

A reação de hipersensibilidade do tipo II envolve toxicidade por anticorpo contra antígenos, na proximidade da célula ou como integrante da membrana celular. Anticorpos específicos são necessários para

iniciar essa forma de reação citotóxica, mas, em contraste com as reações do tipo I, são das classes IgG ou IgM. Um exemplo desse tipo de reação é a anemia hemolítica Coombs-positiva, na qual a exposição à penicilina resulta na produção de anticorpos contra eritrócitos revestidos por penicilina, causando lise dessas células. Outros exemplos são: granulocitopenia

**Quadro III - Manifestações clínicas da reação anafilática**

- Prurido generalizado
- Eritema com ou sem urticária e angioedema
- Tosse, dispnéia, sibilos, sensação de opressão torácica
- Cólicas, diarreia
- Febre, ansiedade, transpiração excessiva
- Palidez, hipotensão, taquicardia
- Confusão, desorientação

induzida por fenotiazínicos e sulfonamidas; trombocitopenia imunológica devida a sulfonamidas, quinidina e heparina; nefrite induzida por meticilina e anemia hemolítica, induzida por metildopa.

As manifestações de hipersensibilidade do tipo II dependem da célula-alvo envolvida. No exemplo da Figura 4, imunoglobulinas e complemento recobrem a superfície da hemácia (opsonização), ligando-se aos receptores na superfície de polimorfonucleares (PMN), facilitando a fagocitose.

Clinicamente, sinais e sintomas decorrentes da anemia hemolítica, como aumento da bilirrubina indireta e, nos casos mais graves, comprometimento hepatorenal pode ocorrer. Na trombocitopenia, petéquias podem ser observadas, assim como sinais de sangramento.

**REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III**

A hipersensibilidade do tipo III resulta da deposição de complexos imunes nos tecidos e nos vasos sanguíneos. Os anticorpos são da classe IgG ou IgM e resultam da exposição contínua à mesma droga, ou à outra droga semelhante. Complexos antígenoanticorpos são formados, com ativação da cascata de proteínas do sistema complemento.

Os medicamentos que causam esse tipo de reação podem ser proteínas com meia-vida longa no organismo, como as encontradas nos anti-soros heterólogos.

As manifestações clínicas, freqüentemente, são semelhantes às da doença do soro, como exantema cutâneo, febre, linfadenopatia e artralgia. Ocorrem uma

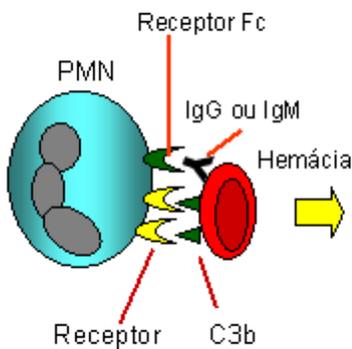
a três semanas após a administração da droga. A penicilina e o cefaclor associam-se a quadro clínico semelhante ao da doença do soro, embora o mecanismo dessa síndrome, aparentemente, seja mais complexo e, no caso do cefaclor, pareça não envolver reações antígenoanticorpos significantes.

A vasculite leucocitoclástica é considerada uma das reações de hipersensibilidade mais comum. Apresenta-se como púrpura palpável 07 a 21 dias após o início da administração de uma droga, podendo comprometer, além da pele, outros órgãos, como os rins.

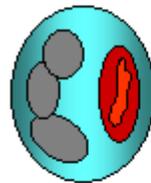
Outras vasculites podem ocorrer devido às reações de hipersensibilidade a drogas, podendo ser sistêmi-

**Hipersensibilidade do tipo II**

Opsonização de hemácias



Fagocitose e destruição intracelular de hemácias



Opsonização dependente de anticorpo e dependente de complemento

**Figura 4 -** Hipersensibilidade do tipo II ou citotóxica. (PMN: polimorfonuclear; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; C3b: proteína do sistema complemento 3b).

ca ou limitada às vênulas ou arteríolas da pele. A urticariavascularite induzida por drogas é semelhante à urticária do tipo I, mas as lesões são mais persistentes e, quando involuídas, podem deixar hiperpigmentação local. A púrpura de Henoch-Schönlein também pode ser desencadeada por medicamentos e, quando a síndrome é completa, compreende lesões purpúricas, palpáveis em membros inferiores, às vezes, acometimento ascendente para a região glútea, artrite, diarreia e nefrite. Diferencia-se das demais vasculites, por apresentar depósito de IgA nas paredes de vasos. As drogas mais associadas com esse tipo de vasculite são: alopurinol, fator estimulador de colônias de granulócitos, penicilina, propiltiouracil, sulfonamidas e tiazídicos.

#### REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV

Na hipersensibilidade do tipo IV ou hipersensibilidade retardada, a citotoxicidade mediada por célula é a responsável pelo quadro clínico. A resposta do tipo IV é mediada por células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. O mecanismo proposto envolve a ligação de haptenos da droga a proteínas intracelulares e extracelulares para apresentação pelas moléculas MHC às células T droga-específicas. A liberação subsequente de citocinas pelas células T, juntamente com a produção de outros mediadores de citotoxicidade, gera a resposta inflamatória, observada nas dermatoses de hipersensibilidade do tipo retardada. Exemplos incluem reações alérgicas do tipo eczematoso, que lembra muito a dermatite de contato, causada por alérgenos tópicos (Figura 6).



**Figura 5** - Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) por hipersensibilidade ao sulfametoxazol / trimetoprim. Observar lesões purpúricas na face e nos membros inferiores, além de lesões vesicobolhosas sobre base eritematopurpúrica, em áreas predominantemente expostas ao sol. Observar comprometimento de mucosa oral, com lesões purpúricas em lábios. Nas mãos, as lesões adquirem aspecto disidrosiforme. O mecanismo de hipersensibilidade do tipo II pode ser atribuído à SSJ, mas não se encontra totalmente esclarecido

#### REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE NÃO CLASSIFICADAS

Diversos mecanismos foram propostos para explicar as reações com suspeita de hipersensibilidade, que não se encaixam na classificação de Gell e Coombs (Quadro IV). Suspeita-se que muitos exantemas morbiliformes (máculo-papulares), comumente observados após vários dias de administração da droga, sejam causados por respostas específicas de células



**Figura 6** - Hipersensibilidade à droga do tipo IV. Observar quadro de eczema, composto por eritema, pápulas e vesículas. À direita: observar maior comprometimento do eczema em áreas expostas ao sol, conferindo quadro de fotodermatite

las T (Figura 7). Células que expressam moléculas MHC, de classe I, que envolvem a ligação de proteínas intracelulares, que são, então, degradadas pelos lisossomos. Os conjugados drogas-peptídeos são tomados pelo retículo endoplasmático, para ligação com moléculas MHC de classe I, e transportados até a superfície celular. Células CD8<sup>+</sup> específicas, que reconhecem os complexos antígeno-peptídeos, ligados às moléculas MHC de classe I, podem, então, mediar a inflamação e a citotoxicidade. A infiltração da pele com células T CD8<sup>+</sup> específicas, também, poderia ocorrer por mecanismo de hipersensibilidade tardia. O antígeno cutâneo, associado a linfócitos (CLA) circulantes, pode agir como receptor para células T, específicas para a droga, em regiões-alvo da pele.

**Quadro IV - Mecanismos de reação de hipersensibilidade não classificados por Gell e Coombs**

A-	Exantema morbiliforme por respostas específicas de células T
	1- envolvimento de moléculas MHC de classe I 2- ligação de drogas às proteínas intracelulares 3- conjugados droga-peptídeo + moléculas MHC de classe I 4- células T CD8 <sup>+</sup> mediam inflamação citotoxicidade
B-	Imunidade inata ativada por processos infecciosos modula resposta imunológica contra as drogas
C-	Hepatite auto-imune associada com anticorpos contra o citocromo P450 → halotano

O sistema imunológico inato, que tem menos especificidade, pode aumentar algumas reações a drogas e pode não necessitar de exposição prévia à droga ou aos seus metabólitos, para ser ativado. O sistema inato tem receptores que reconhecem e protegem o organismo contra substâncias estranhas. Foi proposto que a imunidade inata, ativada por uma infecção concomitante, como a viral, por exemplo, modula uma resposta imunológica contra a droga, daí a observação de aumento de resposta de hipersensibilidade a drogas, em pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida).

As reações a drogas são, comumente, anunciadas por lesões cutâneas, parcialmente, porque são



**Figura 7** - À esquerda: erupção papulosa por derivado de penicilina. À direita: erupção liquenóide por droga não identificada

mais notadas, e porque a pele é um órgão imunológico metabolicamente ativo. As síndromes clínicas incluem as mostradas no Quadro V. Uma mesma droga pode ser responsável por várias manifestações dermatológicas, de acordo com a resposta imune do indivíduo. Por outro lado, uma síndrome dermatológica pode ser causada por várias drogas.

**Quadro V - Síndromes cutâneas, resultantes de hipersensibilidade a drogas**

- Angioedema / urticária
- Eczema
- Enantema / lesões aftóides
- Eritema nodoso
- Eritema pigmentar fixo
- Eritema polimorfo / síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell
- Eritrodermia (dermatite esfoliativa)
- Erupção acneiforme
- Erupção liquenóide
- Exantema morbiliforme ou maculo-papular
- Penfigóide bolhoso
- Prurido sine materia
- Pustulose exantemática aguda generalizada

Lembra-se que essas síndromes listadas possuem outras causas etiológicas, que não drogas, devendo ser feito o diagnóstico diferencial com bastante cuidado. O inquérito sobre o uso de medicamentos deve ser minucioso, indagando-se sobre qual medicamento utilizado para cada sintoma apresentado. O profissional que é especialista em alergia deve ter em mãos a última edição da listagem de drogas associadas à farmacodermia, isto é, alergia à droga, com manifestação cutânea.

O *exantema morbiliforme* ou maculopapular é o padrão mais comum de erupção cutânea à droga, perfazendo cerca de 30 a 50% dos casos. Costuma ocorrer duas semanas após o início da droga; é um exantema simétrico, com máculas e pápulas confluentes, que poupa palmas e plantas. No quadro VI, estão mostradas as drogas passíveis de causarem esse tipo de quadro cutâneo.

Uma das causas do *eritema polimorfo* ou eritema multiforme é a hipersensibilidade a drogas (Quadro VII), devendo ser lembradas outras causas etiológicas, como a reação do tipo 2 da hanseníase, infecções virais e estreptocócicas, entre outras. Constitui-se em uma síndrome e, como o próprio nome diz, caracteriza-se por lesões polimórficas, isto é, lesões em alvo, com dupla tonalidade, em concomitância ou não com lesões purpúricas e com bolhas, principalmente em dorso do tórax e em extremidades (Figura 8). Quando acomete mucosas, oral, genital ou oftálmica, recebe o nome de eritema polimorfo *major* ou Síndrome de Stevens-Johnson (Figura 5). Seu mecanismo é parcialmente explicado pela reação do tipo II, ocorrendo citotoxicidade de queratinócitos, que expressam antígenos estranhos (droga-hapteno). A morbidade é alta em decorrência de lesões generalizadas e comprometimento de mucosas.

#### Quadro VI - Drogas causadoras de exantema morbiliforme

- Alopurinol
- Amoxicilina
- Ampicilina
- Anticonvulsivantes
- Antiinflamatórios não esteroidais
- Barbituratos
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- Isoniazida
- Quinolonas
- Sulfonamidas
- Tiazidas
- Trimetoprim-sulfametoxazol

#### Quadro VII - Drogas implicadas no desencadeamento do eritema polimorfo / da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica (NET)

alopurinol, anticonvulsivantes, aspirina/AINEs, barbituratos, carbamazepina, cimetidina, codeína, diltiazem, fenilbutazona, fenitoína, fenotiazina, furosemide, griseofulvina, hidantoína, mostarda nitrogenada, penicilina, rifampicina, sulfonamidas, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, entre outras



Figura 8 - Eritema polimorfo. Observar variadas apresentações de lesões polimórficas, em indivíduos distintos.

A **necrólise epidérmica tóxica** (NET) – ou síndrome de Lyell – constitui-se em comprometimento de maior gravidade, com acometimento cutâneo acentuado, decorrente da necrólise suprabasal da epiderme, com conseqüente destacamento da epiderme de estruturas subjacentes, lembrando um grande queimado. Na NET, o paciente apresenta-se com febre, eritema difuso e edema, que evoluem para a formação de bolhas superficiais disseminadas, com descolamento da pele. Supõe-se que as drogas causem a maioria das necrólises, devendo ser feito diagnóstico diferencial com a necrólise subcórnea, causada por toxina estafilocócica, conhecida por Síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS). O mecanismo imunológico, proposto como responsável, é a apoptose de queratinócitos, mediada por Fas (CD95) e pelo ligante do Fas (Fas-L). Também, foi relatado aumento de células T CLA<sup>+</sup> ativadas. Frequentemente, está relacionada com as drogas apresentadas no Quadro VI e, também, com a vancomicina. A mortalidade é alta, principalmente por septicemia, causada por disseminação de infecções cutâneas secundárias.

Da mesma forma descrita para o eritema polimorfo, o **eritema nodoso** representa uma reação cutânea, que pode ser secundária à utilização de halogênicos, contraceptivos orais, penicilina, tetraciclina e sulfonamidas, mas, também, devem ser questionadas outras etiologias, em especial a reação hansênica e as infecções virais e estreptocócicas. Geralmente, quando o eritema nodoso é causado por drogas, os nódulos ou as nodosidades inflamatórias localizam-se na região anterior dos membros inferiores. Quando os nódulos inflamatórios acometem principalmente a região posterior das pernas, deve ser feito diagnóstico diferencial com eritema indurado de Bazin, isto é, hipersensibilidade ao bacilo da tuberculose. Já, na hanseíase, os nódulos se distribuem de forma generalizada.

A **eritrodermia** compreende eritema e descamação generalizados. Está relacionada a uma série de drogas, como alopurinol, anticonvulsivantes, barbitúricos, captopril, carbamazepina, cefoxitina, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, diltiazem, griseofulvina, lítio, nitrofurantoína e sulfonamidas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de eritrodermia, como dermatite de contato generalizado, psoríase, pênfigo foliáceo, entre outras. Quando a eritrodermia adquire aspecto ictiosico (Figura 9), denominada **ictiose adquirida**, deve ser feito diagnóstico diferencial com outras causas etiológicas além de drogas, principalmente com síndrome paraneoplásica e linfomas cutâneos. Pode haver enfartamento de gânglios regionais, constituindo os chamados gânglios dermopáticos, além de hepatoesplenomegalia.

As erupções fixas a drogas, ou **eritema pigmentar fixo**, estão relacionadas com medicamentos utilizados esporadicamente, como o acetaminofen, anticonvulsivantes, aspirina, antiinflamatórios não esteroidais, barbitúricos, benzodiazepínicos, betabloqueadores, dipirona, metronidazol, contraceptivos orais, penicilinas, fenolftaleína, sulfonamidas, tetraciclina, tolmetina, entre outros. As lesões iniciais surgem como lesões numulares eritematosas, com posterior hiperemia, e, quando há reincidência do uso da droga, elas se tornam novamente eritematosas e, às vezes, acometem outras regiões novas, daí o nome eritema pigmentar fixo (Figura 9). Os locais preferenciais são periorificiais, incluindo mucosa genital. Antiparasitários costumam causar lesões menores e mais numerosas. Lembra-se que algumas drogas causam eritema não pigmentar fixo.

Da mesma forma, a **erupção liquenóide** está associada com os antimaláricos, betabloqueadores, captopril, furosemida, sais de ouro, levamisol, penicilamina, fenotiazina, tetraciclina e tiazídicos (Figura 7).



**Figura 9** - A. Eritema pigmentar fixo: lesão numular eritematoacastanhada. B e C. Eritrodermia ictiosiforme, causada por anticonvulsivante

As lesões são muito típicas, pápulas eritematovinho-sas, achatadas e brilhantes, e muito pruriginosas. Também se deve ter em conta o diagnóstico de líquen plano propriamente dito, cuja etiologia ainda não se encontra esclarecida, além da dermatite de contato liquenóide causada por reveladores fotográficos. De mais atual, a erupção liquenóide pode estar associada a infecções virais, como ao HIV e ao vírus da hepatite C.

Existe uma dermatose particular, com depósito linear de IgA, que pode ser causada pelo uso de captopril, diclofenaco, glibenclâmida, lítio e vancomicina.

Nesse sentido, deve ser lembrado que o *penfigóide bolhoso*, dermatose bolhosa auto-imune, também pode ser causado por drogas.

Ainda, nas reações sistêmicas a drogas, além da anafilaxia e das vasculites, não podemos deixar de mencionar o *lúpus induzido por droga*, com lesões dermatológicas semelhantes às observadas no lúpus cutâneo ou sistêmico, além de manifestações sistêmicas, como serosites e alterações hematológicas. Representa forma incomum da doença, e está associado, mais comumente, ao uso de hidralazina, procainamida e minociclina. Também pode haver desencadeamento, pelo uso de betabloqueadores, clorpromazina, cimetidina, clonidina, isoniazida, sais de lítio, lovastatina, anticoncepcionais orais, metildopa, sulfonamidas e tetraciclina. A determinação dos anticorpos antinucleares demonstra padrão homogêneo à imunofluorescência em substrato de fígado de camundongo ou em células Hep2, e os auto-anticorpos são dirigidos contra proteínas nucleares histonas. Outro subtipo de lúpus, que pode estar associado com drogas, é o lúpus cutâneo subagudo, induzido por hidroclorotiazida. Há, também, associação com bloqueadores dos canais de cálcio, griseofulvina e terbinafina.

Existem drogas que causam reações de hipersensibilidade, que afetam, predominantemente, um único órgão ou sistema, além da pele (Quadro VIII).

## FATORES DE RISCO PARA A HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS

O método de administração da droga também afeta o risco de reação. A administração tópica tem maior probabilidade de resultar em sensibilização; a ingestão oral tem menor probabilidade de causar reação imunológica e a via parenteral tem risco intermediário.

Várias categorias de pacientes podem ter risco maior de hipersensibilidade a drogas. Os idosos são mais suscetíveis a efeitos adversos e as mulheres têm maior probabilidade de doença auto-imune. Pacientes

com reações imunológicas prévias a uma ou mais drogas podem ter risco maior, especialmente se reagirem à medicação quimicamente semelhante. Pacientes com maior risco também podem ter variação genética das enzimas que metabolizam a droga. Infecção viral concomitante tem maior probabilidade de desenvolver hipersensibilidade. Um exemplo comum é o exantema morbiliforme, observado em pacientes com mononucleose infecciosa, tratados com amoxicilina. Pacientes com AIDS também apresentam reações de exantema morbiliforme induzido por drogas, que, tipicamente, ocorrem após uma a duas semanas de tratamento, especialmente com sulfonamidas. A atopia por si, aparentemente, não é fator de risco de reações a drogas não protéicas, mas deve ser levada em conta, quando o paciente já apresenta história pregressa de urticária.

## DIAGNÓSTICO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS

A história e o exame físico são as ferramentas mais importantes para se chegar ao diagnóstico de hipersensibilidade à droga. Frequentemente, há confusão, porque a reação ocorre quando foram administradas muitas drogas. Deve ser feita uma relação completa de todos os medicamentos tomados pelo paciente na ocasião e das datas da administração. Devem ser colhidas informações relativas às reações anterior-

**Quadro VIII - Reações de hipersensibilidade a drogas órgão-específicas**

<i>Órgão - alvo</i>	<i>Clínica</i>	<i>Drogas</i>
Pulmões	Pneumonia com eosinofilia	Penicilina Nitrofurantoína Ainhs Sulfonamidas
	Infiltrados alveolares ou intersticiais	Metotrexato Melfalan
Rins	Nefrite intersticial	Meticilina Sulfonamidas
	Glomerulonefrite membranosa	Alopurinol Ouro
Fígado	Hepatite	Halotano Sulfonamidas
	Hepatite colestática	Fenotiazínicos

res e às exposições prévias às drogas suspeitas. São importantes: o conhecimento da farmacologia e dos efeitos colaterais das drogas, e do risco de hipersensibilidade à droga. Causas alternativas, como infecção, principalmente viral, devem ser excluídas. O exame físico pode auxiliar na definição do tipo de reação, que, então, pode ser correlacionado com o intervalo de tempo da administração das várias drogas, para indicação de causa e mecanismo provável. De prático, quando há várias drogas envolvidas, deve-se optar, como causa mais provável pela droga que mais comumente é relacionada à hipersensibilidade, e pela droga introduzida por último.

Os testes diagnósticos disponíveis para a maioria das reações a drogas são muito limitados (Quadro IX). Alguns estudos podem ser úteis para confirmar o diagnóstico clínico. Uma provocação crescente ou gradativa pode ajudar a determinar se o paciente apresentará reação adversa a uma droga específica. A provocação gradativa é baseada na hipótese de que pequenas doses de um medicamento têm menor probabilidade de efeitos tóxicos importantes do que as doses totais. A provocação gradativa, no entanto, não deve ser utilizada, quando houver suspeita de ter causado lesões graves. Exemplificando, quando a droga suspeita da farmacodermia é muito útil para o paciente, por ex., urticária à insulina e a anestésicos, um teste provocativo pode ser cuidadosamente programado, tendo-se em mãos medicamentos necessários para tratar uma reação mais grave, como a anafilática, caso ocorra. Nesse sentido, no caso da reação do tipo I, podem ser realizados testes *in vitro*, como o RAST (*radio alergen sorbent test*) para medicamentos, embora poucos laboratórios estejam equipados para isso. O teste provocativo menos preocupante é o da reexposição à droga, por ex., betabloqueadores, quando o diagnóstico é de eritema pigmentar fixo.

#### Quadro IX - Métodos complementares diagnósticos disponíveis para hipersensibilidade a drogas

- Provocação com a droga
- Auto-anticorpos; teste de Coombs; anticorpos antiplaquetas
- Testes epicutâneo, intradérmico e de contato
- Teste de anticorpos *in vitro* com RAST ou ELISA
- Biópsia de pele
- Testes para complexo imunes; ativação do complemento (c3 e c4); crioglobulinas;
- Ensaio de ligação de c1q

## TRATAMENTO

O tratamento consiste, fundamentalmente, na suspeição e na retirada da droga envolvida. O uso de corticosteróides ou de anti-histamínicos deverá ser indicado, de acordo com o tipo de hipersensibilidade envolvida. Quanto ao tratamento tópico, para as lesões exsudativas, devem ser realizadas compressas com permanganato de potássio ou água boricada, ou mesmo serem utilizadas pastas. Para as lesões crostosas ou descamantes, podem ser prescritos cremes ou pomadas.

Em casos mais graves, como Síndrome de Stevens-Johnson e NET, deve-se estar atento, principalmente, quanto ao desequilíbrio hidroeletrólítico, além de especiais cuidados oftalmológicos. A introdução de antibióticos, se necessários, deve ser cuidadosamente elaborada. O uso de corticóides, nesses casos, é controverso.

SILVA LM & ROSELINO AMF. Drug eruptions (hypersensitivity reactions). *Revista Medicina*, 36: 460-471, apr./dec. 2003.

**ABSTRACT** - Emphasis is given for the hypersensitivity reactions to drugs associated to the main immune mechanisms involved and to the cutaneous syndromes more commonly related. For each type of immune reaction, as well as for each cutaneous manifestation, the main involved drugs are related.

**UNITERMS** - Drug Hypersensitivity. Drug Eruptions. Drug Allergy. Gell and Coombs' Classification

## **.BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

- 1 - ADKINSON Jr NF. Drug Allergy. In: ADKINSON Jr NF, ed. **Middleton's allergy principles and practice**, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Mosby, p 1679-1694, 2003.
- 2 - BELTRANI VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. **Immunol Allergy Clin North Am** 18: 867-895, 1998.
- 3 - DEMOLY P; HILLAIRE-BUYS D & RAISON-PEYRON N Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. **Medicine/Sciences** 19: 327-336, 2003.
- 4 - LITT JZ. **Litt's drug eruption reference manual**. 10<sup>th</sup> ed, Taylor & Francis, London, 2004.
- 5 - PIRMOHAMED M & PARK BK. Adverse drug reactions: Back to the future. **Br J Clin Pharmacol** 55:486-492, 2003.
- 6 - SHEPERD GM. Hypersensitivity reactions to drugs: Evaluation and management. **Mt Sinai J Med** 70: 113-125, 2003.