

Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância

*Cutaneous drug reactions among inpatients:
a case series identified through pharmacologic surveillance*

Carolina Ghirlinzoni¹, Fernanda Freitas Cruz², Eduardo Costa³

Resumo

Introdução: As reações adversas a drogas são complicações frequentes da terapia medicamentosa. Dentre elas, as reações cutâneas a drogas figuram entre as principais causas de consulta ao alergista e podem estar associadas a morbi-mortalidade significativa.

Métodos: Este estudo teve como objetivo principal rever os principais aspectos relacionados às reações adversas a drogas a partir da descrição de uma série de casos de reações cutâneas identificadas em pacientes internados em enfermarias clínicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ.

Resultados: Dezesesseis casos de reações adversas (RA) cutâneas foram identificados no período de estudo. O *rash* morbiliforme e a urticária/angioedema foram os padrões clínicos mais frequentes (n=8/50% e n=5/31%, respectivamente), e os antimicrobianos (n=11/69%) e anti-convulsivantes (n=4/25%) as drogas suspeitas com maior frequência. Três pacientes (19%), todos adultos, tiveram a internação prolongada devido a reação adversa, mas nenhum apresentou complicações clínicas.

Conclusões: As RA cutâneas a drogas representam uma fração importante de morbidade dentre os eventos adversos a medicamentos, e podem apresentar-se de maneiras variadas e estar associadas a várias drogas, como antibióticos e anti-convulsivantes. É importante enfatizar a necessidade de notificação das reações pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância nos grandes hospitais gerais.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):30-38: Hiperssensibilidade, alergia, drogas.

Abstract

Introduction: Adverse drug reactions are frequent complications of drug therapy and can be associated with significant complications and mortality.

Methods: The aim was to review major aspects of adverse cutaneous drug reactions describing reactions among inpatients of clinical units in a General Hospital identified through routine pharmacologic surveillance.

Results: Sixteen cases were identified. Antibiotics and anticonvulsive drugs were the most frequent suspected agents, and morbiliform rash or urticaria/angioedema the most prevalent clinical reaction pattern. Three adult patients had prolonged their hospital staying without severe complications.

Conclusion: Allergy constitutes an important group of adverse drug reactions, and many of them are investigated by the clinical allergist. It is important to emphasize to health care workers the necessity of correct identification and systematic notification of adverse drug reactions through pharmacologic surveillance in general hospitals.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):30-38: Hypersensitivity, allergy, drugs.

Introdução

Reação adversa a droga é qualquer resposta indesejada e inesperada a uma droga administrada em doses adequadas, seja para diagnóstico, tratamento ou prevenção¹. Da mesma forma, a OMS define reação adversa medicamentosa como qualquer resposta inesperada e prejudicial que ocorra após a administração do medicamento em doses recomendadas².

Todo fármaco pode provocar reação adversa, mesmo quando usado de acordo com os métodos convencionais e as recomendações de administração³.

As reações adversas a drogas são complicações relevantes da terapêutica medicamentosa. Estima-se que 5% a 15% dos pacientes tratados com algum medicamento desenvolvam

1. Pós-graduada em Alergia e Imunologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Especialista pela ASBAI, médica treinanda do Setor de Alergia e Imunologia, Serviço de Medicina Interna da UERJ.

3. Especialista pela ASBAI, Mestre pela UFRJ, chefe do Setor de Alergia e Imunologia, Serviço de Medicina Interna da UERJ.

reações adversas⁴. A incidência de reação cutânea adversa a droga em pacientes hospitalizados é de cerca de 2% a 3%. Tais reações frequentemente não são graves, mas podem determinar considerável morbidade. A prevalência de reações cutâneas graves é estimada em 1/1.000 pacientes hospitalizados, sendo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) os principais exemplos. De forma geral reações cutâneas fatais a drogas ocorrem em 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos pacientes cirúrgicos⁴.

As reações alérgicas a drogas são eventos adversos não decorrentes de propriedades toxicológicas conhecidas do fármaco, mas que resultam de reações imunológicas a ele ou a seus metabólitos. Segundo Bernd⁵, as reações de hipersensibilidade respondem por aproximadamente 25% do total das reações adversas a medicamentos. Cerca de 10% dos pacientes hospitalizados referem uma história de alergia a penicilinas, mas muitos desses casos (até 50%) são diagnosticados de forma incorreta⁶. De forma geral, considera-se que as reações alérgicas a drogas respondam por cerca de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares e que ocorram em um total de 10 a 15% dos pacientes hospitalizados⁷. Os principais problemas relacionados às reações alérgicas a drogas decorrem do fato de serem imprevisíveis e de que o metabolismo de um fármaco varia entre os indivíduos.

Os fatores envolvidos no surgimento de reações adversas são inúmeros, como o grande número de fármacos adquiridos sem prescrição e muitos com rótulos de “naturais”, vários médicos para o mesmo paciente, sem que haja comunicação entre eles, resultando em interações medicamentosas indesejáveis, erros no cumprimento da prescrição, maior número de fármacos concomitantes em pacientes internados, ensaios clínicos prévios com falhas, dificultando a detecção de reações adversas antes da aprovação para uso na população, faixa etária avançada, variações genéticas e adesão incorreta ou parcial do paciente ao tratamento prescrito³.

A identificação de reações adversas a medicamentos depende diretamente dos profissionais de saúde que as prescrevem e acompanham o tratamento, e sua notificação pode decorrer da ação voluntária dos mesmos, ou a partir da busca ativa de casos. Estas duas atividades compreendem a farmacovigilância, que teve sua origem na vigilância epidemiológica, a partir da preocupação com os efeitos patogênicos dos medicamentos alopáticos industrializados, e se tornou alvo de uma atenção sistematizada depois da chamada “invasão farmacêutica” do pós-guerra nos anos 40, e do desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas transnacionais⁸.

A definição de farmacovigilância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), compreende a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão dos efeitos adversos e/ou outros problemas relacionados aos medicamentos, constituindo-se numa estratégia essencial para a promoção do uso racional de medicamentos, pelo qual gera um impacto direto nas políticas de prevenção de danos, através da disseminação de informação isenta aos profissionais de saúde, órgãos reguladores e usuários. Para a OMS, a farmacovigilância é ciência e compreende atividades

relativas a identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos⁹.

Além das reações adversas a medicamentos, são questões relevantes para a farmacovigilância os desvios da qualidade de produtos farmacêuticos, erros de administração de medicamento, notificações de perda da eficácia, uso de fármacos para indicações não aprovadas, que não possuem base científica adequada, notificação de casos de intoxicação aguda ou crônica por produtos farmacêuticos, avaliação de mortalidade, abuso e uso errôneo de produtos e, finalmente, interações, com efeitos adversos, de fármacos com substâncias químicas, outros fármacos e alimentos.

A farmacovigilância atua na pós-comercialização dos medicamentos, em fase posterior ao registro e lançamento do medicamento. Para que um medicamento possa ser comercializado, ele passa pelos ensaios pré-clínicos e clínicos, sendo que, como controle experimental, não participam desses testes pacientes que possam representar riscos para o estudo dos medicamentos por apresentarem problemas clínicos ou outras situações que venham a comprometer o tratamento pretendido. Constituem esses riscos as patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outros fármacos, grávidas, idosos e crianças.

Um medicamento quando chega ao mercado, pode provocar algum tipo de reação adversa medicamentosa (RAM), até então não diagnosticada. Sendo assim, a farmacovigilância funciona através de notificações que podem ser espontâneas ou por busca ativa, objetivando a identificação precoce de RAMs e interações desconhecidas até o momento, a identificação do aumento na frequência de RAMs conhecidas, identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às RAMs, estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos, promovendo assim o uso racional e seguro de medicamentos, educando e informando os pacientes, efetuando a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado⁸.

Fato marcante para o surgimento da farmacovigilância foi o trágico episódio da talidomida, que resultou na ocorrência frequente de uma malformação congênita rara, a focomeilia, que só foi detectada em 1961, a partir da denúncia de um pediatra alemão que associou a doença ao consumo da talidomida por gestantes. Outro episódio ocorreu em 2004, quando a Merck & Co. anunciou a retirada voluntária do mercado mundial do rofecoxibe, um anti-inflamatório não-esteroidal amplamente utilizado, devido a questões de segurança. Este e outros fatos posteriores levantaram muitas questões importantes relacionadas à política de aprovação de medicamentos, às evidências científicas nessa área e ao papel da farmacovigilância¹⁰.

O objetivo principal do estudo foi identificar os casos de reações cutâneas adversas a drogas ocorridas em pacientes internados em enfermarias de clínica médica, adolescentes e pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), e rever na literatura as principais reações cutâneas relacionadas às

drogas em uso pelos pacientes. Objetivos adicionais foram descrever a frequência de reações adversas cutâneas a drogas e estimar a sua taxa de ocorrência na amostra de pacientes estudados.

Métodos

Esse foi um estudo longitudinal descritivo de uma série de casos de reações cutâneas a drogas, obtidos a partir dos formulários de notificação da ANVISA/MS, preenchidos no período de abril de 2004 a dezembro de 2006, pela equipe do Setor de Alergia e Imunologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), como parte da atividade de farmacovigilância (busca ativa) realizada pelos alunos do Curso de Pós-graduação em Alergia e Imunologia Clínica.

Nessa atividade um pós-graduando percorria semanalmente as enfermarias de clínica médica, adolescentes e pediatria (incluindo enfermarias de isolamento e emergência infantil) a procura de casos suspeitos de reação adversa cutânea a drogas (RACD), identificadas pela equipe de cada setor. A partir da informação inicial da equipe, os dados da história clínica do paciente eram então obtidos a partir do prontuário e do próprio paciente internado para preenchimento do formulário padronizado pela ANVISA. Não foram incluídos casos suspeitos de RACD que já haviam recebido alta hospitalar. São descritas a frequência e os dados demográficos e clínicos dos casos de RACD em pacientes internados nos serviços de Clínica Médica, Adolescentes e Pediatria do HUPE.

A taxa de ocorrência de reações no estudo foi calculada de acordo com o número de casos identificados (NC) em relação ao número de internações nas respectivas enfermarias (NI) no período de estudo. A taxa de ocorrência média mensal foi estimada dividindo-se a taxa de ocorrência no estudo por 32 (número de meses de observação). A taxa de incidência anual estimada por 1.000 pacientes internados foi obtida através da multiplicação da taxa de ocorrência média mensal x 1.000 x 12 (Tabela 1).

Resultados

A Tabela 2 mostra as principais características e as drogas suspeitas nos 16 casos identificados. O *rash* morbiliforme (n=8 / 50,0%) e a urticária/angioedema (n=5 / 31%) foram os padrões clínicos de reação mais frequentes. Outras ma-

nifestações encontradas foram o *rash* urticariforme (n=2 / 13%) e a pruridermia sem lesão dermatológica (n=1 / 6%) (Tabela 3). Os antimicrobianos (n=12 / 75%) e anticonvulsivantes (n=4 / 25%) foram as drogas suspeitas com maior frequência. Na totalidade dos casos os pacientes estavam em uso simultâneo de pelo menos 3 drogas, sendo que em 75% deles (n=12) os pacientes estavam usando de três a cinco drogas simultaneamente. Em seis (38%) casos relatados, estavam sendo usadas quatro drogas simultaneamente. O histograma, na Figura 1, ilustra o número de casos em relação ao número de drogas usadas simultaneamente. Três pacientes, todos adultos, tiveram a internação prolongada devido a reação adversa, mas nenhum apresentou complicações graves.

O número de internações nas enfermarias de clínica médica e de adolescentes incluídas no período de estudo foi de 2.996. Nas enfermarias de pediatria, emergência pediátrica e isolamento infantil foram internados 904 crianças, totalizando 3.900 pacientes internados no período estudado. Sendo assim, a taxa de ocorrência de reações adversas cutâneas identificadas no período de estudo (32 meses) foi de $16/3.900 = 0,004102$. A taxa de ocorrência média mensal estimada foi de $0,004102/32 = 0,000128$ e, conseqüentemente, a taxa de ocorrência anual estimada em pacientes internados foi de $0,000128 \times 1.000 \times 12 = 1,53/1.000$ pacientes internados/ano.



Figura 1 - Distribuição do número de casos em relação ao número de drogas usadas simultaneamente

Tabela 1 - Cálculo das taxas de ocorrência e incidência estimada

Taxa de ocorrência no período do estudo	= NC / NI em 32 meses
Taxa de ocorrência média mensal estimada	= taxa de ocorrência no estudo / 32
Incidência anual estimada para cada 1.000 pacientes internados por ano	= taxa de ocorrência média mensal x 1.000 x 12

Tabela 2 - Reações adversas cutâneas a drogas no período de estudo

Nº	Enfermaria	Gênero (anos)	Idade	Doença de base	Tipo de reação	Drogas suspeitas	Vias de administração	Nº drogas concomitantes
1	PED	F	4	Hepatite aguda + pancitopenia	Urticária/angiodema	Cefepime	IV	05
2	PED	M	1	Meningococemia	Urticária/angiodema	Ceftriaxone	IV	06
3	PED	M	12	Epilepsia	Rash morbiliforme	Carbamazepina/ Lamotrigina	VO	04
4	PED	F	11	Epilepsia	Rash morbiliforme	Ác. Valproico/ Clonazepam	VO	03
5	PED	M	1	Pneumonia	Rash morbiliforme	Ampicilina	IV	04
6	PED	M	1	Endocardite + Pneumonia	Rash morbiliforme	Oxacilina/ Pen. cristalina	IV	03
7	NESA	F	13	Epilepsia + LES + IRC	Urticária/angiodema	Fenobarbital/ Ceftriaxone	IV	08
8	CM	F	37	Pneumonia	Rash urticariforme	Ceftriaxone/ Claritromicina	IM/IV	04
9	CM	F	35	IRC	Rash morbiliforme	Vancomicina	IV/VO	04
10	CM	F	53	Epilepsia	Urticária/angiodema	Carbamazepina	VO	04
11	CM	F	79	Gastrite/ <i>H. pylori</i>	Rash morbiliforme	Amoxicilina	VO	05
12	CM	M	36	TP + AIDS + Neurotoxoplasm.	Urticária/angiodema	Cefepime/ Vancomicina/ esquema RIP	IV	10
13	CM	M	42	Sífilis/Pneumonia	Rash morbiliforme	Pen. cristalina/ Sulfa-trimetropim	IV/VO	04
14	CM	M	69	Neutropenia + febre	Rash morbiliforme	Cefepime/ Sulfa-trimetropim	IV/VO	05
15	CM	M	59	Esteatose	Pruridermia	Morfina/Codeína	IV/VO	10
16	CM	F	50	Isquemia de MMII	Rash urticariforme	Pentoxifilina	IV	03

PED = enfermaria de pediatria; NESA = enfermaria de adolescentes; CM = enfermaria de clínica médica; LES = lupus eritematoso sistêmico; IRC = insuficiência renal crônica; TP = tuberculose pulmonar; RIP = rifampicina + isoniazida + pirazinamida.

Discussão

As reações adversas a medicamentos podem ser agrupadas em três categorias: as do tipo A, previsíveis e comuns, relacionadas com a atividade farmacológica da droga; as do tipo B, imprevisíveis e incomuns, dependentes de características dos pacientes; e as do tipo C, relacionadas com o aumento estatístico da ocorrência de uma doença em pacientes expostos a um medicamento frente à sua frequência basal em não expostos¹¹.

Aproximadamente 80% das reações adversas a medicamentos são do tipo A, enquanto que as do tipo B compreendem cerca de 10%. Apesar de mais raras, as reações do tipo B constituem a maior parte das notificações espontâneas recebidas pelos sistemas de farmacovigilância nos Estados Unidos da América (EUA), dado o caráter peculiar e imprevisível das mesmas, bem como sua potencial gravidade. As reações do tipo B incluem manifestações de intolerância a fármacos, reações idiossincrásicas e reações

Tabela 3 - Distribuição das reações cutâneas a drogas por padrão clínico de reação

Manifestação	N	%
Rash morbiliforme	8	50
Urticária/angioedema	5	31
Rash urticariforme	2	13
Pruridermia isolada	1	6
Total	16	100

alérgicas. Elas geralmente são identificadas após o medicamento ter sido comercializado, durante o processo de farmacovigilância¹¹.

Utiliza-se a denominação reação alérgica a medicamento quando há participação de anticorpos circulantes específicos e/ou linfócitos específicos sensibilizados. Reações pseudoalérgicas ocorrem quando há manifestações clínicas semelhantes às de uma reação alérgica, mas com a ausência da especificidade característica da resposta imunológica.

De acordo com a classificação de Gell & Coombs, as reações do tipo I ou imediatas são mediadas por anticorpos IgE específicos associados a mastócitos e basófilos. O mastócito sensibilizado libera, após a ligação do antígeno a IgE na sua superfície, um número de mediadores, incluindo histamina, leucotrienos C4, D4, e E4, fatores quimiotáticos para eosinófilos, fatores quimiotáticos para neutrófilos, fator ativador de plaquetas e triptase, enzima marcador da ativação mastocitária. Esses mediadores têm vários efeitos sistêmicos, incluindo espasmo da musculatura lisa, broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular, inflamação e edema da mucosa. Sinais e sintomas clássicos possíveis incluem urticária e angioedema, dispneia, sibilância, edema de vias aéreas superiores, vertigem, hipotensão e choque, náusea, vômito e dor abdominal. A reação pode ocorrer dentro de minutos após administração da droga (reação imediata) ou, menos comumente, após horas (reação acalorada).

Nas reações do tipo II ou citotóxicas, medicamentos e/ou seus metabólitos podem aderir inespecificamente à superfície de eritrócitos, plaquetas e neutrófilos, propiciando a ligação de anticorpos, com consequente lise celular por mecanismos de ativação do sistema do complemento (C') ou de citotoxicidade celular mediada por anticorpos. A resposta imune pode ser direcionada à droga nativa, metabólitos das drogas ou antígenos das hemácias. Uma vez que a resposta imune é provocada e o complemento ativado, células com antígeno, assim como aquelas sem antígeno, podem ser destruídas. Exemplos deste mecanismo é a anemia hemolítica e a granulocitopenia induzidas por drogas.

A hipersensibilidade do tipo III, ou doença por imuno-complexos, ocorre devido a deposição de complexos imunes em vasos, membranas basais da pele ou dos glomérulos, com consequente ativação do sistema do C', aumento de permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos. O

dano tissular se origina a partir da liberação das enzimas líticas dos neutrófilos e da ativação do C', que culmina com a formação do complexo de ataque a membrana (MAC). Os anticorpos envolvidos são da classe IgG ou IgM e resultam da exposição contínua a mesma droga, ou a outra droga semelhante. Quanto às manifestações clínicas, geralmente, são semelhantes às da doença do soro, com exantema cutâneo, febre, linfadenopatia e artralgia. Ocorrem de uma a três semanas após a administração da droga. Os sintomas tardios correspondem ao tempo necessário para produção de anticorpos e subsequentes complexos imunes. Diminuição dos níveis de complemento (C3, C4) e análise da urina anormal são úteis no diagnóstico.

A hipersensibilidade do tipo IV ou tardia é causada pela interação do antígeno com linfócitos T específicos independentemente de anticorpos. A resposta do tipo IV é mediada por células T CD4⁺ e CD8⁺ e envolve a ligação de haptenos da droga a proteínas intracelulares e extracelulares para apresentação pelas moléculas MHC às células T antígeno-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. Atualmente as reações do tipo IV são subdivididas em 4 grupos (a, b, c e d)¹².

As reações tipo IVa correspondem às reações imunes com predomínio de citocinas de perfil Th1, e são caracterizadas pela ativação de monócitos. O interferon (IFN) γ promove ativação de células T e aumento de outras citocinas (TNF e IL18). Um correlato *in vivo* é a formação de granuloma na infecção tuberculosa, ou a resposta positiva nos testes cutâneos com tuberculina, assim como outras reações envolvendo ativação de monócitos. Essas células Th1 são também conhecidas por ativar células T CD8, que podem explicar a comum combinação de reações tipo IVa e IVc, que será descrita adiante.

As reações tipo IVb correspondem a resposta imune celular de padrão Th2, onde o eosinófilo é a principal célula efetora da inflamação, devido a grande produção de IL-5, quimiotática e ativadora destas células. Além disso, a produção de IgE é estimulada por IL-4/IL-13. Manifestações deste tipo *in vivo* são o exantema maculo-papular rico em eosinófilos e a reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Nas reações tipo IVc, as próprias células T agem como células efectoras. Elas migram para o tecido e podem destruir células como hepatócitos ou queratinócitos de maneira granzima/perforina-dependente (por ativação de mecanismos de apoptose). Reações desse tipo ocorrem na hipersensibilidade tardia droga-induzida, tais como doenças cutâneas bolhosas ou maculopapulares, como as inflamações neutrofílicas e dermatites de contato.

Nas reações tipo IVd, o conceito de que células T causam inflamação neutrofílica é bastante novo. Um exemplo típico pode ser a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), onde IL-8 e GM-CSF produzidos por células T recrutam neutrófilos e inibem a apoptose dessas células inflamatórias. Algumas dessas células T não produzem IFN- γ

ou IL4/IL-5. Elas são claramente distintas das células Th1 e Th2 e podem representar um subtipo de célula T com uma função única^{12,13}.

Outro mecanismo importante envolvido nas reações de hipersensibilidade a drogas decorre da interação farmacológica direta entre uma droga e seu receptor em células imunocompetentes (conceito p-i). Essa interação independe de resposta imune primária, ocorrendo mesmo no primeiro contato e é independente do processamento de antígenos. Pode ocorrer em paralelo com outros mecanismos acima descritos. As sulfonamidas, lidocaína, carbamazepina, quinolonas e metais (níquel) podem causar este tipo de reação¹⁴⁻¹⁶.

Nesse estudo, em enfermarias clínicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, encontramos uma taxa de incidência anual estimada de 1,53/1.000 pacientes internados, inferior ao relatado na literatura. É possível que a não inclusão de outras enfermarias, como a dermatologia, as unidades de terapia intensiva e semi-intensiva, onde a internação por reações cutâneas a drogas e o uso de diversos medicamentos de forma concomitante e a gravidade dos pacientes são maiores, respectivamente, tenha colaborado para esse resultado.

Todos os pacientes utilizaram ou estavam utilizando outros medicamentos concomitantes, o que aumenta o risco de reações adversas. Existem outros fatores que parecem estar relacionados à maior incidência de reações a medicamentos, além do uso de múltiplas drogas concomitantemente, como reação prévia à penicilina, hipersensibilidade ao ácido acetil salicílico (AAS) e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), urticária crônica, história familiar e via de aplicação da medicação¹⁷.

Dentre as drogas suspeitadas nesta série de casos de RAMs, estão relacionadas ao *rash* morbiliforme as penicilinas, sulfonamidas, benzodiazepínicos e carbamazepina. As classicamente relacionadas a urticária/angioedema são sulfonamidas e cefalosporinas, e as drogas relacionadas a pruridermia são penicilinas, sulfonamidas e opióides.

Os antibióticos e os anticonvulsivantes foram os grupos de drogas suspeitas com maior frequência dentre os casos descritos, com os beta-lactâmicos associados ao *rash* morbiliforme, reação provavelmente relacionada ao mecanismo de resposta imune celular tipo IVa e/ou IVb e as cefalosporinas e anticonvulsivantes associados a urticária/angioedema ou *rash* urticariforme, manifestações relacionadas ao mecanismo tipo I, dependente de IgE, ou por degranulação direta de mastócitos.

A hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos merece especial consideração, devido à sua importância clínica. A exclusão das penicilinas na terapêutica deve ser criteriosa^{3,5,18}. O custo da penicilina é baixo e sua eficácia elevada e, portanto, de importante utilidade no tratamento e prevenção de doenças infecciosas piogênicas e suas complicações. São antibióticos de primeira escolha nas infecções por agentes encapsulados sensíveis (pneumonia pneumocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana), na sífilis (neurosífilis congênita, gestacional, associada ao HIV), profilaxia primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós-estreptocócica.

A história de atopia não predispõe os indivíduos à alergia à penicilina. Apesar disso, indivíduos atópicos sensíveis à penicilina, apresentam maior risco de reações anafiláticas graves, se houver produção de anticorpos IgE¹⁹. A sensibilização às penicilinas pode ocorrer em consequência a outros tipos de exposição, como ingestão de leite ou carne contaminados por penicilina natural, inalação de partículas de penicilina em suspensão no ar, ou ainda, infecções fúngicas cujos produtos induzem reações cruzadas com as penicilinas. A reação de hipersensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos ou monobactâmicos ocorre com cefalosporinas e imipenem, mas não é observada com aztreonam¹⁹.

As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser subdivididas em: (a) *reações imediatas* - com início em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral, e em até 2 horas após, quando por via oral. As manifestações incluem: urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, com menor frequência, edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. Essas reações são mediadas por IgE e frequentemente dirigidas contra antígenos determinantes menores da penicilina; (b) *reações aceleradas* - aparecem entre uma e 72 horas após a administração de penicilina e, como as reações imediatas, comumente indicam sensibilização prévia. O quadro geralmente é constituído por urticária ou angioedema, edema laríngeo, e, menos frequentemente e em raras ocasiões, hipotensão e morte. Essas reações aparecem devido a anticorpos IgE contra determinantes haptênicos maiores da penicilina; e (c) *reações tardias ou retardadas* - são as mais comuns, ocorrem após 72 horas e apresentam-se, frequentemente, como erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução. As reações tardias não cutâneas são constituídas por febre, doença do soro e, com menor frequência, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, granulocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade. Em algumas dessas reações, anticorpos citotóxicos ou imunocomplexos podem estar presentes e podem contribuir para a sua patogênese.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata é o método mais conveniente e adequado para avaliar a alergia à penicilina mediada por IgE. Os testes cutâneos não têm valor para prever a ocorrência de reações não imediatas à penicilina, como, por exemplo, exantema tardio, febre, anemia hemolítica, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite de contato, doença do soro ou nefrite intersticial. Os testes cutâneos com benzilpeniciloil (determinante maior) e solução recém-preparada de penicilina G (mistura de determinantes menores) detectarão, aproximadamente, 90 a 95% dos pacientes sob risco de reação alérgica aguda, subsequente à administração de penicilina. Apesar dos testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos serem incomuns, eles podem ocorrer. A incidência de testes cutâneos positivos entre pacientes com história negativa (falso-positivo) é baixa (< 7%). A incidência de reações aceleradas ou imediatas em pacientes com história positiva e testes cutâneos negativos (falso-negativo) é provavelmente menor que 1%. Quando pacientes com história e testes cutâneos positivos recebem penicilina, a incidência de reações alérgicas significantes é de 65 a 73%^{3,5,18}.

Entre 10 e 20% dos pacientes internados referem história prévia de alergia à penicilina. No entanto, a maioria deles apresenta testes cutâneos negativos, e somente cerca de 3% desenvolvem reação se submetidos a teste de provocação com a penicilina. Na prática, apesar da possibilidade de realização dos testes, a maioria dos pacientes recebe outro antibiótico em substituição à penicilina¹⁹.

A estrutura das cefalosporinas é semelhante a das penicilinas e, por isso, podem reagir de forma cruzada, já que ambas possuem o anel betalactâmico em sua estrutura química. Entretanto a incidência de reação cruzada entre penicilina e cefalosporinas tende a ser mais identificada nos testes *in vitro* do que na comprovação clínica. A estimativa da ocorrência das reações *in vivo* é de apenas 2% dos pacientes sensíveis à penicilina. Existem relatos de casos de reações adversas às cefalosporinas em pacientes não reagentes à penicilina⁴. O teste cutâneo de sensibilidade à penicilina é positivo em aproximadamente 46% dos pacientes que apresentam reações adversas às cefalosporinas, recomendando-se assim, que o paciente com história positiva de reações à penicilina não faça uso de cefalosporinas, mesmo que seu teste cutâneo seja negativo, a menos que não haja alternativa ao caso³.

Os mecanismos responsáveis pelas reações com cefalosporinas ainda não estão esclarecidos. A presença de anticorpos IgE, IgM e IgG comuns a penicilinas e cefalosporinas pode ser verificada por testes *in vitro*, confirmando epitopos comuns às duas drogas, porém epitopos exclusivos de cefalosporinas também têm sido demonstrados³.

A reação adversa mais comum a sulfonamida é a erupção generalizada, em geral maculopapular ou urticariforme, podendo surgir angioedema ou evoluir para reações graves. Além dessas são relatadas ainda: prurido, eritema nodoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade, lúpus eritematoso sistêmico, necrólise epidérmica tóxica e púrpura³. Nos dois casos desta série, a reação encontrada foi o *rash* morbiliforme, mas ambos os pacientes estavam em uso concomitante de penicilina e cefalosporina, que também estão envolvidos nesse tipo de reação.

Existem evidências clínicas de efeitos adversos mais frequentes dos derivados da sulfa em portadores de AIDS, porém os mecanismos envolvidos não são conhecidos, parecendo contribuir fatores individuais, como atopia, presença de deficiência de glutatión ou ainda o nível de replicação viral e doença viral coexistente. Quanto ao teste cutâneo, o mesmo tem pouco valor no diagnóstico de alergia às sulfas, sendo sugeridos testes *in vitro*, porém com valor clínico não comprovado. A dessensibilização pode ser realizada nos casos sem alternativa terapêutica e quando a doença ameaça a vida do paciente.

Outras substâncias que estão relacionadas, quimicamente, com o grupo sulfa e que podem apresentar reação cruzada são os diuréticos tiazídicos, hipoglicemiantes orais (sulfonúreias), anestésicos do grupo da procaína e anti-hipertensivos inibidores da ECA.

Os macrolídeos são uma classe de antibióticos com ação bacteriostática, fazendo parte desse grupo a eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, miocamicina, espiramicina. A incidência de reações adversas graves é

relativamente baixa. Constituem-se drogas de opção aos pacientes alérgicos à penicilina, não havendo descrição de reação cruzada. As reações cutâneas mais comuns relacionadas a este grupo de fármacos são a erupção maculopapular, urticária (encontrada em um dos pacientes em uso concomitante de cefalosporina), angioedema, vasculite, eritema fixo, fotossensibilidade, eritema multiforme, SSJ e NET³.

Um de nossos pacientes apresentou urticária/angioedema em uso de vancomicina, cefepime e esquema RIP. A infusão rápida de vancomicina pode levar a reações anafiláticas, hipotensão, broncoespasmo, dispnéia, urticária, prurido cutâneo, podendo ocorrer também rubor da parte superior do corpo ou dor e espasmo muscular no tórax (conhecida como a síndrome do "homem vermelho"), causados por liberação direta de histamina, sem envolvimento de complemento ou anticorpo. Como reações cutâneas mais comuns estão o prurido, urticária, erupção maculopapular, dermatite esfoliativa e, mais raramente, SSJ. A rifampicina está relacionada a casos de RAM que apontam para mecanismo IgE-mediado, enquanto outros envolvem formação de imunocomplexos e de anticorpos circulantes nas discrasias sanguíneas. Suas principais reações cutâneas são prurido, eritema, erupção maculopapular, urticária, vasculite, dermatite esfoliativa, reação penfigóide e mais raramente SSJ³.

O clonazepam é um benzodiazepínico utilizado para tratamento de quadros de ansiedade, ou ainda como relaxante muscular e agente antiepiléptico ou para produzir sedação e amnésia antes ou durante procedimentos operatórios. A ocorrência de reações alérgicas aos benzodiazepínicos não tem mecanismo totalmente esclarecido, mas já foi detectada reação mediada por IgE. O metabólito comum a todos é o desmetil-diazepam, que parece ser a molécula antigênica e responsável também pela reação cruzada entre os diferentes medicamentos pertencentes a este grupo. As principais reações cutâneas são prurido, rubor, urticária, angioedema, eritema polimorfo e púrpura³.

O ácido valproico é um fármaco com atividade antiepiléptica e causa pouca sedação, bem como poucos efeitos no SNC. É uma alternativa nos casos de hipersensibilidade à carbamazepina, por ter menor possibilidade de reação cruzada. As principais reações cutâneas a ele relacionadas são prurido, erupção cutânea, alopecia transitória, fotossensibilidade, eritema multiforme, SSJ, NET e síndrome lúpus *like*³. Um dos pacientes identificados no estudo apresentou *rash* morbiliforme em uso concomitante do clonazepam com ácido valproico, sendo este último o principal suspeito.

Os barbituratos são utilizados com finalidade anticonvulsivante, na anestesia geral ou como ansiolíticos. Fazem parte deste grupo: fenobarbital, pentobarbital, tiopental, dentre outros. As reações de hipersensibilidade são descritas em especial com fenobarbital, sendo a história prévia de asma, urticária e angioedema considerados fatores de risco. Em alguns casos foi comprovada participação de reação mediada por IgE, sendo considerados determinantes alergênicos os grupos pentil e etil ligados à posição 5 do anel pirimidínico. Pode ocorrer também liberação inespecífica de histamina. As principais reações cutâneas a ele associadas são prurido, urticária (identificada em um dos casos em uso concomitante

com cefalosporina), erupção maculopapular, angioedema, dermatite eritematosa, dermatite esfoliativa (fenobarbital), eritema fixo (tiopental) e, em caso de intoxicação, erupção bolhosa³.

A carbamazepina é utilizada no tratamento da epilepsia, na neuralgia do trigêmio e outros distúrbios do sistema nervoso central. Um significativo número de reações adversas é relatado, desde erupção cutânea isolada até a anteriormente denominada síndrome de hipersensibilidade à carbamazepina, hoje conhecida como DRESS, que pode ocorrer uma semana a três meses (média de duas a quatro semanas) após início do seu uso, caracterizada por febre, linfadenopatia (síndrome de pseudolinfoma), erupção cutânea generalizada, hepatopatia, anormalidades hematológicas (eosinofilia e linfocitose atípica), podendo o mecanismo estar ligado à presença de um anel aromático comum aos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), que é metabolizado pelo citocromo p450, produzindo metabólitos responsáveis pela resposta imunológica. As drogas anticonvulsivantes também podem desencadear ou agravar doenças eczematosas. Nos casos com acometimento cutâneo, é possível realizar testes de contato com a droga suspeita³. Dois pacientes desta série de casos estavam em uso de carbamazepina, mas não apresentaram acometimento sistêmico.

A lamotrigina, medicamento antiepiléptico, atua inibindo a liberação de neurotransmissores. No caso de hipersensibilidade à fenitoína e carbamazepina, a lamotrigina é uma alternativa. O prurido, erupção cutânea maculopapular, presente em um dos pacientes identificados no estudo, urticária/angioedema, seborreia, erupção pustular, descoloração cutânea, alopecia, acne e SSJ são as principais manifestações adversas relacionadas a ela³.

A pentoxifilina é utilizada no tratamento sintomático da doença vascular periférica, labirintopatias, neuropatia diabética e anemia falciforme. Tem como reações cutâneas descritas o prurido, eritema, urticária e reação anafilática. Nesta série, um dos pacientes com *rash* maculopapular estava em uso concomitante desta droga com carbamazepina.

A farmacovigilância é uma estratégia importante para monitoramento de RAMs. Entretanto, segundo a OMS, mesmo em centros de farmacovigilância já estabelecidos a porcentagem de reações adversas graves notificadas não seria maior do que 10% das ocorridas²⁰. Existem duas formas de notificação: **notificação espontânea** (atualmente é a fonte principal de informação em farmacovigilância) e **notificação por busca ativa**. Este tipo é muito utilizado em alguns programas envolvendo pacientes hospitalizados, e foi utilizado em nosso estudo. Mesmo utilizando a busca ativa, acreditamos que, além da já mencionada não inclusão de setores onde a gravidade dos pacientes é maior e o uso concomitante de drogas é frequente, alguns casos de menor gravidade podem não ter sido identificados nos setores estudados pelas suas próprias equipes, o que pode ter contribuído para a menor frequência de reações encontradas em comparação aos dados da literatura.

Recentemente, a partir da necessidade da constituição de bancos de dados que usem procedimentos operacionais padronizados e uniformizados em diferentes países, a

Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica propôs a utilização de um questionário único (ENDA) para coleta de dados das RAM em toda a Europa e que já vem sendo utilizado também em outros centros na América do Norte e no Brasil²¹. Recentemente incorporamos o ENDA na rotina de abordagem inicial dos casos identificados pela farmacovigilância em nosso hospital e, em 2011, a busca ativa de RAMs foi ampliada para outras enfermarias e tivemos a oportunidade de detectar uma reação rara e grave, com vasculite cutânea associada ao tapazol, além de um caso de DRESS relacionado a fenitoína.

Conclusões

As reações alérgicas fazem parte de uma fração importante dos eventos adversos decorrentes da exposição a medicamentos e de seu potencial de morbimortalidade. Torna-se importante enfatizar a necessidade de notificação das reações adversas pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância.

No que se refere à incidência de reações cutâneas em nossa amostra, esta foi pequena, provavelmente por não incluir outros setores onde os pacientes têm doenças mais graves e utilizam maior número de medicamentos. Os antibióticos e anticonvulsivantes foram as principais drogas suspeitas, e o *rash* maculopapular, seguido de urticária/angioedema, foram as manifestações mais frequentes, predominando a primeira nas crianças. Estudos maiores e multicêntricos tornam-se, então, necessários para ampliarmos esse conhecimento em nosso meio.

Quanto à farmacovigilância, podemos concluir que ela é um elemento essencial para o uso efetivo de medicamentos e para a assistência médica de alta qualidade. É importante ressaltar que, para alcançar um sistema de saúde de qualidade, em termos de farmacovigilância, é necessário superar desafios e ganhar a confiança necessária para o aprimoramento cada vez maior dessa atividade. Todos os profissionais de saúde devem estar sensibilizados para a necessidade de oferecer cada vez mais um serviço de saúde com qualidade e segurança, onde o uso racional de medicamentos é uma premissa.

Rerefências

1. Ditto AM. Drug Allergy Part A: Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In Pattersosn's Allergic Diseases. 7th ed. Baltimore. Wolters Klumer/Lippincot, Williams &Wilkins, 2009. p: 238-275.
2. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser 1972;498:1-25.
3. Emerson F, Rios JBM, Martins EAPR, Mendes KAP. Alergia e outras reações adversas a medicamentos. Rio de Janeiro. Ed. Revinter. 2004. p:34-65.
4. Criado PR. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento. An Bras Dermatol 2004;79(4):471-88.

5. Bernd LAG. Alergia a medicamentos. Rev bras alerg imunopatol 2005;28(3):125-32.
6. Rapparini C. Alergia à penicilina. Associação médica em revista – SOMERJ [periódico eletrônico] 2001. Disponível em: http://www.somerj.com.br/revista/200406/2004_06_artigocientifico.htm. Acessado em 15 de agosto de 2008.
7. Adkinson Jr NF, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabatam T, Sandler JD, et al. Task force report: future research needs for prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2002;109:S461-78.
8. Lucinda FS, Teixeira JL, Santos PRG, Pinheiro RO, Moraes Filho ZB, Moraes SR, et al. A importância da farmacovigilância para o controle de medicamentos. Rev Científ Augustus 2006;22:35-43.
9. Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A Importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acessado em 20 de setembro de 2008.
10. Dainei SM. Farmacovigilância: cada vez mais, um dever de todos. Clinics 2005;60(4):267-70.
11. Kishiyama JL, Tevrizian AT, Ávila P. Drug allergy. In Medical Immunology. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 294-400.
12. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24:373-97.
13. Bristschgi M., Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. J Clin Invest 2001;107:1433-41.
14. Schmid DA, Depta JPH, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. Clin Exp Allergy 2006;36(1):59-69.
15. Basil O, Gerber BO, Pichler WJ. Noncovalent interactions of drugs with immune receptors may mediate drug-induced hypersensitivity reactions. AAPS Journal 2006;8(1):e160-65.
16. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. Clin Exp Allergy 2007;37(7):989-99.
17. Macy, E. Multiple antibiotic allergy syndrome. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24:533-43.
18. Pereira N F. Alergia à penicilina. Associação médica em revista – SOMERJ [periódico eletrônico] 2004. Disponível em: http://www.somerj.com.br/revista/200406/2004_06_artigocientifico.htm. Acessado em 20 de setembro de 2008.
19. Rosário, NA, Grumach AS. Alergia a beta-lactâmicos na clínica pediátrica: uma abordagem prática. J Ped (Rio J) 2006;82(5):S181-8.
20. WHO. Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting of Adverse Drug Reactions. Why Health Professionals Need to Take Action. Disponível em: http://mednet2.who.int/tbs/safety/esd_safety.pdf. Acessado em 15 de outubro de 2008.
21. Aberer W, Bircher A, Blanca M, Brockow K, et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2LEN platform. Allergy 2009;64:194-203.

Correspondência:

Eduardo Costa

Av. 28 de Setembro, 77 – 3º andar

Secretaria da Clínica Médica

CEP 20551-030 – Vila Isabel – Rio de Janeiro, RJ

E-mail: alergiaimuno-uerj@hotmail.com