



# ALERGIA A MEDICAMENTOS

## Reações de hipersensibilidade a fármacos

Material de apoio ao ensino e à prática; não substitui a leitura integral das diretrizes nem o julgamento clínico. As condutas devem ser individualizadas e revisadas conforme novas evidências.

## 1. Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAM) constituem problema de saúde pública relevante, sendo responsáveis por 5 a 15% de todas as hospitalizações e por 6 a 10% dos óbitos hospitalares em países desenvolvidos. Dentre essas reações, as de natureza imunológica — denominadas reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) — representam entre 15 e 25% de todas as RAM, distinguindo-se das reações tóxicas, farmacológicas e idiossincrásicas por envolverem mecanismos imunes específicos.

A alergia a medicamentos, em sentido estrito, refere-se às reações mediadas por IgE (tipo I de Gell e Coombs) ou por outros mecanismos imunológicos claramente estabelecidos. Clinicamente, constitui desafio diagnóstico e terapêutico de primeira magnitude, pois o diagnóstico equivocado leva à privação de medicamentos eficazes e ao uso de alternativas muitas vezes inferiores, mais tóxicas e de maior custo.

## 2. Classificação das Reações Adversas a Medicamentos

### 2.1 Classificação Geral

As reações adversas a medicamentos são classificadas em dois grandes grupos:

- Reações tipo A (previsíveis): Dependem da ação farmacológica conhecida do fármaco. Correspondem a 80-85% de todas as RAM. Incluem efeitos colaterais, toxicidade por superdosagem, interações medicamentosas e efeitos de segunda ordem. Não são imunomediadas.
- Reações tipo B (imprevisíveis): Independem da ação farmacológica principal. Incluem intolerâncias, idiossincrasias e reações de hipersensibilidade (alérgicas e não alérgicas). Correspondem a 15-20% das RAM.

### 2.2 Classificação das Reações de Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade a medicamentos subdividem-se em:

- Reações alérgicas: Mediadas por mecanismos imunológicos específicos — exigem sensibilização prévia e apresentam especificidade imunológica.
- Reações não alérgicas (ou pseudo-alérgicas): Clinicamente semelhantes às alérgicas, porém sem mecanismo imune específico identificável. Exemplos: liberação direta de histamina por opioides, reações a meios de contraste iodados, reações aspirina-induzidas via ciclo-oxigenase.

As reações alérgicas classificam-se segundo Gell e Coombs em quatro tipos:

- Tipo I (imediate, IgE-mediada): Urticária, angioedema, anafilaxia. Mediada por IgE específica ligada a mastócitos e basófilos.
- Tipo II (citotóxica): Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia induzidas por fármacos. Mediada por IgG/IgM contra células sanguíneas revestidas pelo fármaco.



- Tipo III (imunocomplexos): Doença do soro, vasculite, glomerulonefrite. Mediada por complexos imunes circulantes.
- Tipo IV (retardada, celular): Dermatite de contato, exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, DRESS. Mediada por linfócitos T.

## 3. Fisiopatologia

### 3.1 Conceito de Hapteno e Pró-Hapteno

A maioria dos fármacos tem baixo peso molecular e, isoladamente, não é imunogênica. Para desencadear resposta imune, necessitam comportar-se como haptenos — moléculas pequenas que se ligam covalentemente a proteínas carreadoras (albumina, outras proteínas plasmáticas ou de membrana), formando complexos hapteno-proteína imunogênicos. Alguns fármacos precisam ser metabolizados antes de adquirir capacidade de ligação — nesses casos, são chamados pró-haptenos. Exemplo clássico: a penicilina se abre no anel beta-lactâmico e se liga à lisina de proteínas plasmáticas.

### 3.2 Conceito de Farmacol e Interação P-I

O modelo farmacológico de interação com receptores imunes (conceito p-i — pharmacological interaction with immune receptors) propõe que alguns fármacos podem se ligar diretamente e de forma não covalente a receptores de células T (TCR) ou moléculas HLA, sem necessidade de processamento como hapteno. Esse mecanismo explica por que certas reações ocorrem na primeira exposição, sem sensibilização prévia aparente, e está envolvido em reações graves como DRESS e Stevens-Johnson a antiepiléticos e alopurinol.

### 3.3 Reações IgE-Mediadas (Tipo I)

Na sensibilização inicial, o complexo hapteno-proteína é processado por células apresentadoras de antígenos (APCs), que ativam linfócitos Th2. Estes estimulam linfócitos B a produzirem IgE específica, que se liga a receptores de alta afinidade (FcεRI) na superfície de mastócitos teciduais e basófilos circulantes. Na reexposição, a ligação cruzada de moléculas de IgE pelo fármaco desencadeia degranulação imediata, com liberação de histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas, responsáveis pelos sintomas agudos em minutos.

### 3.4 Reações Tardias Mediadas por Células T (Tipo IV)

As reações tardias envolvem linfócitos T CD4+ e CD8+ sensibilizados. Diferentes subtipos de células T medeiam diferentes manifestações clínicas:

- Th1 / CD8+ citotóxico: Exantemas maculopapulares, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET). Há apoptose keratinocítica mediada por perforina, granzima B e FasL.
- Th2 / eosinófilos: DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) — reação sistêmica grave com eosinofilia, linfadenopatia e disfunção de órgãos internos.
- Células T / neutrófilos: AGEP (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda) — pústulas estéreis difusas.

### 3.5 Fatores de Risco

Determinantes do risco de desenvolver reação de hipersensibilidade:

- Fatores relacionados ao fármaco: Peso molecular, reatividade química, via de administração (parenteral > oral), dose e frequência.



- Fatores do hospedeiro: Polimorfismos de HLA (ex.: HLA-B\*57:01 e hipersensibilidade ao abacavir; HLA-B\*15:02 e Stevens-Johnson por carbamazepina em asiáticos), sexo feminino, infecções virais concomitantes (EBV, HIV), atopia para determinados fármacos.
- Fatores imunológicos: Exposição prévia, imunodeficiências, uso de imunossupressores.

## 4. Manifestações Clínicas

### 4.1 Reações Imediatas (< 1 hora após exposição)

- Urticária e angioedema agudos
- Broncoespasmo isolado
- Rinite e conjuntivite agudas
- Anafilaxia: reação mais grave — hipotensão, broncoespasmo, angioedema laríngeo, colapso cardiovascular.

### 4.2 Reações Tardias (horas a semanas após exposição)

- Exantema maculopapular (EMP): O mais comum. Surgem geralmente 7-14 dias após início do fármaco. Autolimitado na maioria dos casos.
- DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Mortalidade de 10%. Erupção cutânea extensa, febre, linfadenopatia, eosinofilia, atipias linfocitárias, hepatite, nefrite, pneumonite.
- Síndrome de Stevens-Johnson (SJS): Erosões mucosas extensas e descolamento epidérmico em < 10% da superfície corporal. Mortalidade: 5-10%.
- Necrólise Epidérmica Tóxica (NET): Descolamento epidérmico > 30% da superfície corporal. Mortalidade: 25-35%. Emergência dermatológica.
- AGEP (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda): Pústulas estéreis difusas sobre base eritematosa. Prognóstico geralmente favorável.
- Nefrite intersticial aguda, anemia hemolítica, trombocitopenia imune: Mecanismos variados (tipos II, III, IV).

#### ATENÇÃO CLÍNICA

Qualquer fármaco pode, em princípio, causar qualquer tipo de reação de hipersensibilidade. Os grupos mais frequentemente envolvidos são: betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), AINEs, sulfamídicos, anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina), alopurinol, meios de contraste iodados e agentes biológicos.

## 5. Diagnóstico

### 5.1 Avaliação Clínica e Anamnese

A investigação inicia-se com anamnese detalhada: identificação do fármaco suspeito, dose, via e data de início do uso; tempo entre início do fármaco e surgimento da reação; caracterização das manifestações clínicas; comedicações; história de reações prévias; contexto clínico (infecções, neoplasias).



## 5.2 Exames In Vitro

- IgE específica sérica (ImmunoCAP): Disponível para penicilinas, cefalosporinas e alguns outros fármacos. Sensibilidade limitada.
- Teste de ativação de basófilos (BAT): Método citométrico que avalia ativação funcional de basófilos pelo fármaco in vitro. Em expansão, ainda com validação em curso.
- Teste de transformação linfocitária (LTT): Para reações tardias mediadas por células T. Usado em centros especializados.
- Tipagem HLA: Para fármacos com associação HLA-específica (abacavir, carbamazepina, alopurinol).
- Triptase sérica: Elevada nas primeiras horas após anafilaxia. Auxilia no diagnóstico retrospectivo.

## 5.3 Testes Cutâneos

- Prick test e intradermorreação: Padrão diagnóstico para reações IgE-mediadas, especialmente para penicilinas. Sensibilidade variável conforme o fármaco.
- Patch test (teste de contato): Indicado para reações tardias, incluindo SJS, NET, DRESS e dermatite de contato.

## 5.4 Teste de Provocação Oral (TPO) ou Desafio

Considerado o padrão-ouro para confirmar ou excluir hipersensibilidade. Realizado em ambiente hospitalar com monitorização adequada, após exclusão de contraindicações. Contraindicado nas fases agudas de reações graves (SJS, NET, DRESS). Pode ser realizado para reintrodução gradual do fármaco quando os outros testes são negativos e o fármaco é necessário.

# 6. Tratamento e Manejo

---

## 6.1 Fase Aguda

Anafilaxia

- Epinefrina intramuscular (1:1000) 0,3-0,5 mg na face anterolateral da coxa: primeira medida — não deve ser retardada.
- Posição de Trendelenburg, oxigênio suplementar, acesso venoso calibroso.
- Anti-histamínicos IV e corticosteroides IV: adjuvantes, não substituem a epinefrina.
- Broncodilatadores inalatórios para broncoespasmo persistente.
- Observação mínima de 4 a 8 horas; internação nas formas graves ou bifásicas.

Reações Cutâneas Graves (SJS/NET/DRESS)

- Suspensão imediata do fármaco suspeito.
- Internação hospitalar — UTI ou unidade de queimados para SJS/NET extensos.
- Suporte clínico intensivo: hidratação, nutrição, analgesia, cuidados com lesões cutâneas.
- Imunoglobulina IV de alta dose (SJS/NET) e/ou ciclosporina: opções terapêuticas com evidência em crescimento.
- Corticosteroides sistêmicos: controversos no SJS/NET; utilizados no DRESS.

## 6.2 Dessensibilização

A dessensibilização é um procedimento que induz estado de tolerância temporária e específica ao fármaco, por meio da administração de doses progressivamente crescentes em intervalo curto



(horas a dias). Difere da imunoterapia clássica — não modifica a resposta imune de base, sendo o estado de tolerância revertido após descontinuação do fármaco.

- Indicações: Quando não existe alternativa terapêutica equivalente e o fármaco é indispensável (ex.: penicilina na neurosífilis em gestante, quimioterapia com carboplatina em paciente com hipersensibilidade, aspirina pós-stent coronariano em paciente aspirino-intolerante).
- Contraindicações: Reações não mediadas por IgE graves (SJS, NET, DRESS, anemia hemolítica grave).
- Eficácia: Elevada para penicilinas (>95%), platinas e AINEs em protocolos validados.

## 7. Complicações

---

### 7.1 Complicações Relacionadas às Reações

- Anafilaxia fatal: Risco estimado de 1 por 1.000.000 aplicações para penicilina. Maior risco com administração parenteral.
- Síndrome de Stevens-Johnson / NET: Mortalidade de 5 a 35%. Sequelas permanentes: simbléfaro, sinéquias oculares, estenoses de vias aéreas, distúrbios de pigmentação.
- DRESS: Mortalidade de 10%. Reativação viral de herpes-vírus (EBV, CMV, HHV-6) em fase tardia. Disfunção orgânica persistente (hepatite, tireoidite autoimune pós-DRESS).
- AGEP: Prognóstico favorável na maioria; raramente, insuficiência renal ou respiratória.
- Anemia hemolítica e trombocitopenia imune: Podem exigir transfusão, imunossupressão e monitorização hematológica prolongada.

### 7.2 Complicações do Diagnóstico Inadequado

O diagnóstico incorreto de alergia a medicamentos tem consequências clínicas e econômicas significativas:

- Rótulo equivocado de 'alérgico à penicilina': Afeta 10% da população geral, mas apenas 10-20% desses pacientes confirmam hipersensibilidade real na investigação. Resulta em uso de antibióticos de segunda linha, com menor eficácia, maior toxicidade e custo 2 a 4 vezes superior.
- Privação de tratamento de primeira linha: Impacto em infecções graves, quimioterapia oncológica, procedimentos cardiológicos e cirúrgicos.
- Maior risco de infecções resistentes: Uso desnecessário de antibióticos de largo espectro aumenta a pressão seletiva para microrganismos multirresistentes.

## 8. Resultados Esperados e Prognóstico

---

### 8.1 Reações Imediatas

Com identificação correta do agente causal, substituição por alternativa segura e educação do paciente, a maioria dos casos de urticária/angioedema agudos e reações imediatas tem excelente prognóstico. A anafilaxia, quando tratada prontamente com epinefrina, tem mortalidade próxima a zero em serviços bem equipados. A manutenção de epinefrina autoinjetável e a orientação ao paciente são fundamentais para segurança a longo prazo.



## 8.2 Reações Cutâneas

Exantemas maculopapulares simples, após suspensão do fármaco, resolvem-se espontaneamente em 7 a 14 dias, sem sequelas. Reações graves como SJS e NET exigem internação prolongada (média de 2 a 4 semanas), com sequelas em até 35% dos sobreviventes. O DRESS pode ter evolução crônica e autoimune por meses após a reação aguda.

## 8.3 Após Investigação Alergológica Completa

Estudos demonstram que investigação alergológica estruturada para pacientes rotulados como alérgicos à penicilina exclui a hipersensibilidade em 80 a 95% dos casos, permitindo o reuso do fármaco de primeira linha com segurança. Isso resulta em redução de custos hospitalares, diminuição do uso de antibióticos de amplo espectro e melhora de desfechos clínicos em pacientes hospitalizados.

## 8.4 Dessensibilização

Quando indicada e realizada em ambiente controlado, a dessensibilização permite administração segura do fármaco em mais de 95% dos casos para betalactâmicos e derivados de platina. O estado de tolerância é transitório — nova exposição após suspensão exige novo procedimento de dessensibilização.

## 8.5 Prevenção Secundária

A documentação precisa da reação (fármaco, mecanismo, manifestações, fármacos alternativos seguros) em prontuário eletrônico e dispositivos de alerta (bracelete, cartão de identificação) reduz significativamente o risco de reexposição acidental e novos episódios. Programas hospitalares de gestão de alergia a antibióticos (antibiotic allergy stewardship) demonstraram redução de 30 a 50% no uso inadequado de antibióticos de segunda linha.

## 9. Referências

---

- Blumenthal KG, et al. Penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1136-1141.
- Brockow K, et al. Approach to the patient with suspected hypersensitivity to NSAIDs or aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1241-1248.
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321-333.
- Celik G, et al. Drug hypersensitivity reactions. In: Adkinson NF, et al. (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- Chung WH, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486.
- Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259-273.
- Kalangara J, et al. Clinical characteristics and risk factors for drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Pharmaceuticals.* 2021;14(12):1295.
- Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):577-586.
- Magerl M, et al. DRESS — drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(11):1244-1262.



- Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *World Allergy Organ J.* 2008;1(6):96-102.
- Pichler WJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanisms and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1162-1174.
- Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM (ed). *Textbook of Adverse Drug Reactions.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). *Diretrizes Brasileiras sobre Hipersensibilidade a Medicamentos.* São Paulo: ASBAI; 2020.
- Trautmann A, et al. Skin testing in suspected drug hypersensitivity reactions — expert position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy.* 2021;76(4): 972-985.
- Vitte J, Amadei L, Gouitaa M. Serum tryptase levels and the diagnosis of anaphylaxis: a literature review. *Allergy.* 2021;76(9):2750-2762.