



ALERGIA A MEDICAMENTOS

Reações de Hipersensibilidade a Fármacos Guia para Profissionais de Saúde

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra · Neonatologista | CRM/SP 43.076

Professor de Pediatria do Centro Universitário Max Planck

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

1. Blumenthal KG, et al. Penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1136-1141.
2. 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.
3. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321-333.
4. Celik G, et al. Drug hypersensitivity reactions. In: Adkinson NF, et al. (eds). *Middleton's Allergy.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
5. Chung WH, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486.
6. Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437.
7. Joint Task Force on Practice Parameters; AAAAI; ACAAI. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259-273.
8. Kalangara J, et al. Clinical characteristics and risk factors for drug-induced SJS/TEN. *Pharmaceuticals.* 2021;14(12):1295.
9. Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):577-586.
10. Magerl M, et al. DRESS — drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(11):1244-1262.
11. Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *World Allergy Organ J.* 2008;1(6):96-102.

12. Pichler WJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanisms and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1162-1174.
13. 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.
14. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). *Diretrizes Brasileiras sobre Hipersensibilidade a Medicamentos.* São Paulo: ASBAI; 2020.
15. Trautmann A, et al. Skin testing in suspected drug hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2021;76(4):972-985.
16. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M. Serum tryptase levels and the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy.* 2021;76(9):2750-2762.