

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA

GUSTAVO MATTOS PAPA ALCANTARA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: ETIOLOGIA, CLÍNICA
E MANEJO**

MACEIÓ
2022

GUSTAVO MATTOS PAPA ALCANTARA

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: ETIOLOGIA, CLÍNICA
E MANEJO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a coordenação do curso
de Medicina da Universidade Federal
de Alagoas
Orientador: Cynthia Mafra Fonseca
de Lima

MACEIÓ
2022



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que os(a) discentes **GUSTAVO MATTOS PAPA ALCANTARA** (matrícula número:18211097), cumpriu todas as exigências para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), conforme “Normas para Produção do TCC”, aprovadas pelo colegiado do curso em 24 de julho de 2019. O TCC realizado pelos discentes acima, concluído em 12/10/2022, intitula-se Reações adversas a medicamentos: Etiologia, clínica e manejo, que faz parte do livro Pesquisas em Clínica Médica.

Maceió, 17 de abril de 2023.

Prof. Ms. David Costa Buarque
Coordenador do Curso de Medicina
Faculdade de Medicina – FAMED/UFAL.
SIAPE: 1890810

CIÊNCIAS DA SAÚDE

Pesquisas em

Clínica Médica

ORGANIZADOR

IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS



1ª

Edição

WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Pesquisas em clínica médica [livro eletrônico] /
organizador Igor Luiz Vieira de Lima Santos. --
1. ed. -- Campina Grande, PB : Ed. dos Autores,
2022.

PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-00-53342-2

1. Clínica médica - Pesquisa I. Santos, Igor Luiz
Vieira de Lima.

22-129255

CDD-616.0072

Índices para catálogo sistemático:

1. Clínica médica : Pesquisa : Medicina 616.0072

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427

CAPÍTULO 3

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: ETIOLOGIA, CLÍNICA E MANEJO

ADVERSE DRUG REACTION: ETIOLOGY, CLINIC AND THERAPEUTICS

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500533422.03>

Gustavo Mattos Papa Alcantara

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Maceió-AL

<http://lattes.cnpq.br/9599157733225834>

Karla Eduarda Silva Ferreira

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Maceió-AL

<http://lattes.cnpq.br/4438829264007221>

Cynthia Mafra Fonseca de Lima

Centro Universitário Cesmac, Faculdade de Medicina, Maceió-AL

<http://lattes.cnpq.br/3978900571387193>

Resumo

A reações adversas a medicamentos (RAMs) são interações entre o sistema imunológico e fármacos que são passíveis de ocorrer na prática clínica de qualquer profissional. Uma revisão de literatura em bases de dados foi utilizada para se investigar as principais informações sobre o tema. Ainda há discussão de teorias acerca da etiologia exata das RAMs, sendo a teoria do hapteno mais aceita do que a teoria de estimulação direta, ou p-i. As reações podem ocorrer de formas previsíveis e imprevisíveis, dependendo do mecanismo da reação. Os mecanismos de reação são classificados em 4 tipos, de acordo com sua cronologia, mediador e apresentação clínica, sendo o tipo IV subdividido. A apresentação clínica das RAMs se dá de formas muito variadas, podendo ser diferenciadas pela apresentação e tempo de reação, além de haver relações entre a apresentação e o medicamento deflagrante. O diagnóstico, é conduzido primariamente pela anamnese e apresentação da reação, mas há exames complementares que podem ser úteis para confirmação. O tratamento em si das RAMs é simples, baseando-se na retirada das medicações, mas há medidas mais urgentes de estabilização que necessitam de ser usadas num quadro mais agudo.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Células

Th1;

Erupção por Droga; Imunologia; Hipersensibilidade.

Abstract

Adverse reactions to drugs (ARDs) are interactions between the immunologic system and drugs that are possible of happening in the clinical practice of any professional. A literature review was utilized to investigate the main topics of the subject. There still is discussion of theories about the exact etiology of ARDs, with the hapten theory being more widely accepted than the direct stimulation theory, or p-i theory. The reactions can occur in predictable and unpredictable way, which can depend of their reaction mechanism. The mechanisms of ADRs can be classified in 4 types, according to their chronology, mediator and clinical presentation, with the type IV reaction being subdivided in 4 more. The clinical presentation of the ARDs can occur in different ways, possibly being differentiated by the presentation and reaction time, also there being a connection between presentation and causing drug. Diagnostic is conducted primarily by anamnesis and the clinical presentation, but complementary exams can be useful for confirmation. Treatment of ADRs is pretty simple, based on the withdrawal of the medication used, but there are more urgent measures that need to be used on an acute

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Drug Eruption; Immunology; Hypersensitivity; Th1 Cells

Introdução

Reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser classificadas em dois tipos, tipo A, aumentada, ou tipo B, bizarra. As reações do tipo A são reações determinadas pelas características farmacológicas da droga, como janela de dosagem segura e interações farmacológicas, sendo, portanto, reações dose dependentes e previsíveis. As reações do tipo B, por outro lado, são conceituadas como reações imprevisíveis, não dependentes de dosagem e de efeitos não antecipados em relação ao agente. Apesar disso, há estudos que apontam situações em que a dose do fármaco apresenta influência limitada sobre o desenrolar da reação. De forma geral, a Colaboração Internacional em Asma, Alergia e Imunologia (iCAALL) define reação de hipersensibilidade a drogas (RHD) como o efeito adverso à medicação que se assemelha à alergia, sendo pertencentes ao grupo das reações do tipo B. Ainda, a iCAALL recomenda que numa situação de suspeita de reação alérgica, o termo reação de hipersensibilidade às drogas deve ser usado até que um mecanismo imunológico definitivo seja demonstrado.

A classificação das RHDs é feita de acordo com o mecanismo, sendo ou alérgicas ou não alérgicas; e a cronologia, podendo ser imediata, a que ocorre dentro de uma a seis horas depois da aplicação, e atrasada, ocorrendo após seis horas. A condução desse estudo se deu por meio de uma pesquisa exploratória de artigos da aplicação (DYKEWICZ, 2020). científicos e diretrizes relacionadas às reações adversas a medicamentos. Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed

MEDLINE), Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram usados os descritores Efeitos Adversos, Erupção por Droga, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos, Imunologia para a montagem do instrumento de pesquisa. Dos resultados, foram selecionados 36 artigos a partir de seus títulos e resumos, dos quais 18 foram excluídos após a leitura na íntegra. A pesquisa se limitou a artigos dos últimos 5 anos, com duas exceções: o consenso internacional de reações adversas a drogas e o uma ferramenta clínica para estimar a probabilidade de reações adversas.

Etiologia e Fisiopatologia

No sentido de explicitar o mecanismo pelo qual fármacos provocam reações do sistema imunológico, duas hipóteses foram propostas: a hipótese dos haptenos e a hipótese da estimulação direta a receptores imunológicos, denominada p-i. Há também a possibilidade da deflagração da RHD não alérgica, na qual a molécula do medicamento interage com o receptor de células efectoras da inflamação, como mastócitos, causando uma reação semelhante à alergia, mas sem a sensibilização do sistema imune ao medicamento causador, sendo denominadas, portanto, de pseudoalérgicas. Ressalta-se, ainda, que há drogas que podem provocar RHDs por um, dois ou todos os mecanismos possíveis, não sendo um excluído do outro.

Tabela 1
Classificação de Coombs das RHDs

| Classificação Tipo | Classificação cronológica | Tempo da reação após aplicação da droga | Mediador | Apresentação clínica |
|--------------------|---------------------------|---|--------------------------|---|
| I | Imediata | Até 6 horas | IgE | Rinite Broncospasmo Anafilaxia Urticaria Angioedema |
| II | Tardia | 5 a 15 dias | IgG citotóxica | Citopenia |
| III | Tardia | 7 a 8 dias para a doença do soro 7 a 21 para vasculite | IgG complexo imunológico | Doença do soro Vasculite Urticaria |

| | | | | |
|-----|--------|---|--------------------------|--|
| IVa | Tardia | 1 a 21 dias | Células Th1 | Eczema Agranulocitose |
| IVb | Tardia | 1 a vários dias para o exantema 2 a 6 semanas para a DRESS | Células Th2 | DRESS Exantema maculopapular |
| IVc | Tardia | 1 a 2 dias para EFD 4 a 28 dias para SJS/NET | Células T citotóxicas | SJS/NET Exantema maculopapular Exantema pustular EFD |
| IVd | Tardia | 1 a 2 dias | Células T | PEGA |

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

A principal descrição do mecanismo de ação das RHDs se dá pelo conceito do hapteno, sendo a base da classificação de Gell e Coombs (PICHler, 2019). Segundo esse conceito, as moléculas farmacológicas são muito pequenas para provocar uma resposta dos mecanismos imunológicos, porém, é possível a ligação covalente com proteínas, formando um complexo hapteno-proteína, que interage com complexos de histocompatibilidade (HMC) de uma célula apresentadora de antígenos (APC), sendo em seguida apresentados às células T, iniciando a cadeia de resposta imunológica. É importante ressaltar que as drogas podem se ligar a lugares diferentes das proteínas carreadoras, causando mudanças estruturais diferentes e, conseqüentemente, se ligando a HMCs diferentes. Além disso, alguns fármacos precisam ser metabolizados antes de se ligarem a proteínas, esses são denominados fármacos pró-haptenos.

As reações imunológicas são divididas de acordo com a classificação de Gell e Coombs, que divide as reações em tipos de I a IV, segundo o mecanismo e as manifestações clínicas associadas (SANCHEZ, 2017; PICHler, 2019). A reação de tipo I são baseadas na produção de anticorpos IgE, havendo a sensibilização prévia numa primeira exposição assintomática, após a qual, caso haja reexposição, ocorre a interação do complexo hapteno-proteína com os anticorpos, resultando na liberação imediata de histamina e tryptase e geração de prostaglandinas e leucotrienos. As reações de tipo II, por meio de mediação IgG, consistem em ação citotóxica de macrófagos e do sistema complemento. As reações de tipo III, anticorpos IgG formam complexos com os antígenos e se depositam em tecidos, incitando nesses tecidos resposta imune e os

danificando. As reações do Tipo IV são deflagradas por células T, tendo seu efeito dependente de qual subgrupo delas está envolvido (DICKIEWICZ, 2020). Além disso, essa reação pode ocorrer tanto pela apresentação de células apresentadoras de antígenos quanto pela estimulação direta dos receptores das células T (TCR).

A estimulação direta dos receptores é proposta na hipótese p-i, segundo a qual algumas drogas se ligam não-covalentemente à TCR ou HLA, sendo que fármacos diferentes interagem com um, outro, ou ambos os receptores (COPAESCU *et al.*, 2020). Essa interação permite que algumas dessas reações sejam mais previsíveis, já que caso o receptor envolvido seja identificado, seu efeito pode ser previsto (PICHLER, 2019).

Quadro Clínico

A apresentação clínica das RHDs é muito variada, apresentando diferenças de acordo com o tempo da apresentação e subsequentemente com o mecanismo deflagrante da reação. As reações imediatas podem ser deflagradas por anticorpos IgE (alérgica); pela ativação do sistema complemento ou pela estimulação direta de mastócitos e/ou basófilos, por exemplo. Enquanto as reações tardias ocorrem pela ativação de células T (SANCHEZ, 2017).

Reações imediatas de hipersensibilidade se apresentam mais comumente com eritema, urticária e angioedema, além de poder estar acompanhado de conjuntivite ou rinite, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), além de hipotensão e broncoespasmo, esses últimos indicativos de anafilaxia. Tanto a apresentação de angioedema quanto a de anafilaxia podem ocorrer isoladas. Já as reações tardias incluem apresentações cutâneas como urticária, exantema maculopapular, vasculite, erupção fixa à droga (EFD), Exantema intertriginoso e flexural simétrico (SDRIFE); podendo ocorrer, em casos mais extremos, afecção dos órgãos internos, que pode ser concomitante aos sintomas cutâneos, por exemplo, reação cutânea associada à eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), Necrólise epidérmica tóxica (NET), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (DEMOLY *et al.*, 2014).

A incidência dessas manifestações está frequentemente relacionada ao fármaco deflagrante; no caso de exantema maculopapular, por exemplo, aminopenicilinas, quinolonas, anticonvulsivantes e meios de radiocontraste são os indutores mais comuns

dessa manifestação clínica.

Apesar da cronologia ser importante para diagnosticar DHRs e excluir hipóteses diagnósticas de apresentações exclusivamente cutâneas, a morfologia das apresentações é o dado mais importante na decisão clínica.

A urticária consiste em áreas elevadas eritematosas com edema da derme superficial de variável número e tamanho, podendo ou não estar acompanhada de angioedema e estar localizada em qualquer parte do corpo. É comum, durante o episódio, a ocorrência de coceira e o desaparecimento de lesões, com o aparecimento de novas; porém, o desaparecimento das lesões com a pele voltando ao normal ocorre geralmente dentro de 24 horas. Já o angioedema ocorre quando, em quadro similar, o edema atinge a derme profunda. Porém, o angioedema ocorre mais frequentemente na face e na genitália, assim como na mucosa oral, laringe, faringe e língua; além disso, a manifestação é acompanhada de dor e calor ao invés de coceira, tendo também duração mais longa, de vários dias (ANTIA, 2018).

A erupção fixa à droga (EFD) surge 2 dias após a exposição, na forma de placas eritematosas localizadas, às vezes com bolhas centrais, que desaparecem espontaneamente com hiperpigmentação residual. Porém, em caso de repetição da exposição, ocorre reaparecimento da erupção no mesmo local (ALMEIDA, 2020).

As reações cutâneas graves adversas à droga (RCGAD) são as reações que detêm uma maior mortalidade devido ao envolvimento de outros órgãos além da pele, sendo crítico seu reconhecimento para o início do suporte.

A pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) é caracterizada por pequenas pústulas disseminadas subitamente, muitas vezes envolvendo áreas de atrito da pele, como axilas e o tronco, acompanhadas de exantema generalizado. A PEGA se desenvolve de 1 a 2 dias após a ingestão de antibióticos, mas necessita de mais tempo para que a reação com outras drogas ocorra. As aminopenicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e outros antibióticos beta –lactâmicos, assim como hidroxiclороquina, terbinafina e diltiazem. A confluência de pústulas deve chamar a atenção para evitar diagnóstico incorreto de progressão para NET. Sua progressão envolve febre e leucocitose com neutrofilia, terminando com descamação pós-pústula (ARDEN-JONES, 2019).

DRESS, ou reação cutânea associada à eosinofilia e sintomas sistêmicos, é uma afecção que ocorre subitamente a erupção disseminada de pequenas máculas ou pápulas eritematosas, idêntica ao de exantema maculopapular benigno, com a inflamação eritematosa da face (SHIOHARA, 2019). A complicação da doença se dá pelo

envolvimento dos órgãos internos, culminando em falência múltipla de órgãos; além disso, a reativação de vírus latentes, como o herpesvírus, também é reconhecida como um fator predisponente da mortalidade da DRESS. O acometimento da DRESS se dá tardiamente, em torno de 2 a 12 semanas após a administração de medicamentos, os quais geralmente são dapsona, minociclina, drogas antiepiléticas e allopurinol.

A necrólise epidérmica tóxica (NET) tem início com bolhas pequenas surgindo em máculas, com rápida progressão (frequentemente menos de 12 horas) e dor associadas. As lesões bolhosas se espalham tanto na pele quanto na mucosa, com o concomitante desenvolvimento de febre e sangramento de mucosas (ARDEN-JONES, 2019). O sinal de Nikolsky é positivo, sendo que o desenvolvimento das bolhas se dá de 4 dias a 8 semanas após o contato com os medicamentos, os quais mais frequentemente são nevirapina, anti-inflamatórios não esteroides e antiepiléticos. A NET pertence à mesma entidade clínica da síndrome de Stevens-Johnson (SJS), com as mesmas manifestações

exceto a cobertura da pele, a qual é de 10% na SJS, mais de 30% na NET e na sobreposição das duas enfermidades, a cobertura varia de 10% a 30%.

Tabela 2: Causas possíveis de RAMs.

| Apresentação | Medicamentos mais frequentemente associados |
|---|--|
| Exantema maculopapular | Aminopenicilinas, quinolonas, anticonvulsivantes e meios de radiocontraste |
| Pustulose exantemática generalizada aguda | Aminopenicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e outros antibióticos beta – lactâmicos, assim como hidroxicloroquina, terbinafina e diltiazem |
| DRESS | Dapsona, minociclina, drogas antiepiléticas e allopurinol. |
| Necrólise epidérmica tóxica (NET) | Nevirapina, anti-inflamatórios não esteroides e antiepiléticos |

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela coleta e análise adequada da história clínica e observação de sinais e sintomas compatíveis com reação adversa medicamentosa, podendo ser complementado por testes laboratoriais e de sensibilidade.

História Clínica

A coleta da anamnese é o primeiro passo para a formulação de um diagnóstico de reação alérgica medicamentosa, com identificação de quando os sintomas tiveram início, descrição cronológica da sua progressão, de quais medicamentos e outras substâncias passíveis a causar alergia foram consumidas, se esses medicamentos já tinham sido tomados antes e dos fatores de risco (ABRAMS; KHAN, 2018) que podem ser relativos ao paciente, tais como ser jovem, gênero feminino, polimorfismos conhecidos do HLA ou algumas infecções virais como a por HIV (vírus da imunodeficiência adquirida) e EBV (vírus Epstein-Barr), ou relativos ao medicamento, como via de administração tópica, intramuscular ou intravenosa, uso de grande doses com alta frequência ou uso de drogas com haptenos (WARRINTON *et al.*, 2018).

O exame físico deve ser realizado, uma vez que a pele é o órgão que mais comumente apresenta alterações derivadas de alergias, com observação de exantema e lesões eritematosas com início no tronco que se espalha para membros. Urticária e angioedema também podem ser presentes. Em crianças é necessário fazer diagnóstico diferencial de infecções virais, que são as causas mais comuns desses sintomas. Nos casos mais graves, sintomas compatíveis com SJS e NET podem ser observados (WARRINTON *et al.*, 2018).

| Uma ferramenta útil para avaliação da probabilidade de uma reação medicamentosa, embora não comumente utilizada na prática clínica, é a Escala de | | | | |
|---|-----|-----|----------|--|
| Pergunta | Sim | Não | Não sabe | |
| 1. Existem relatos conclusivos prévios de alergia mediada por medicamentos? | 1 | 0 | 0 | |
| 2. O efeito adverso apareceu após a administração da droga de que se tem suspeita? | 2 | -1 | 0 | |

Tabela 3: Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Drogas.

| | | | |
|--|----|----|---|
| 3. O efeito adverso melhorou quando a droga foi descontinuada ou um antagonista específico foi administrado? | 1 | 0 | 0 |
| 4. A reação adversa reapareceu quando a droga foi administrada novamente? | 2 | -1 | 0 |
| 5. Existem outras causas alternativas que poderiam causar a reação? | -1 | 2 | 0 |
| 6. A reação reapareceu quando o placebo foi administrado? | -1 | 1 | 0 |
| 7. A droga foi encontrada na corrente sanguínea em doses conhecidamente tóxicas? | 1 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 |

Fonte: NARANJO, 1981.

8. Há reação observada é dose dependente?

9. O paciente teve uma reação similar a mesma droga ou semelhantes em alguma exposição prévia? Para pontuações maiores ou iguais a 9 considera-se o diagnóstico de reação

10. O efeito medicamentoso foi confirmado, pontuação 5 a 8 é considerado muito provável, entre 1 e 4 possível e menor ou igual a 0 pouco provável.

Investigação Laboratorial

Exames laboratoriais como hemograma, função renal e enzimas hepáticas são úteis para a investigação do acometimento de outros órgãos pela reação alérgica (ABRAMS; KHAN, 2018), além disso, a pesquisa de níveis de triptase no sêrum pode contribuir para o diagnóstico de reações mediadas por IgE, sendo considerado sugestivo se este aumenta após 30 minutos do início da reação anafilática, tem seu pico de 1 a 2 horas após o seu início e se mantém aumentado por 6 a 8 horas, no entanto baixos níveis de triptase não invalida o diagnóstico de reação alérgica, desse modo esses dados são complementares, e não diagnósticos (DYKEWICZ; LAM, 2020).

Testes Diagnósticos

Além de anamnese e constelação de sintomas e sinais condizentes com alergia medicamentosa, métodos complementares de diagnóstico podem ser realizados para confirmar a alergia ou comprovar a segurança do uso de determinado medicamento.

Testes de Provocação

Considerado o padrão ouro para o diagnóstico, os testes de provocação também conhecidos como teste de desafio, consiste na administração controlada do fármaco de que se suspeita alergia, para confirmar ou desaprovar a hipersensibilidade, ou de medicação semelhante com o intuito de confirmar a tolerância do paciente. Tem altíssimas taxas de valor preditivo negativo para reações imediatas, no entanto tem ação limitada para reações prolongadas. Além dessas limitações, é necessário analisar o risco benefício de propositalmente administrar um alérgeno em um paciente por seu risco de reação severa e consequente perigo a vida, portanto a realização desse procedimento apenas deve ser realizada por profissional treinado e com monitoramento de sinais vitais e sintomas relacionados (COPAESCU *et al.*, 2020; AUN *et al.*, 2019).

Teste de Sensibilidade Cutânea

Testes de sensibilidade cutânea consistem na administração intradérmica ou por punctura do fármaco para avaliação de resposta mediada por anticorpos IgE, em caso positivo serão observados eritema, urticária ou erupção cutânea local (GREENBERGER *et al.*, 2019). No entanto, esse método tem sensibilidade variável a depender do tipo de reação causada, próprio medicamento causador e a concentração usada, além de poder ser suprimido pelo uso de anti-histamínicos, esteroides tópicos e omalizumabe (DYKEWICZ; LAM, 2020), de modo que testes falsos negativos e falso positivos não são raros. Drogas antiepilépticas, meios de contraste, betalactâmicos, tetrazepam e pristinamicina são alguns dos medicamentos que aumentam a sensibilidade do teste cutâneo (COPAESCU *et al.*, 2021). O teste de sensibilidade cutânea com penicilina foi validado pela literatura e recomendado por diretrizes como American Academy of Allergy e Asthma and Immunology (ABRAMS; KHAN, 2018), testes com outros fármacos também podem ser úteis para diagnóstico quando associados a história clínica e anamnese.

Testes in vitro

Com o intuito de diminuir o risco para o paciente, foram desenvolvidos modelos de testes de sensibilidade a medicamentos in vitro, entre eles:

1. Teste de Transformação de Linfócitos (LTT) que consiste em realizar a cultura de linfócitos do paciente em meio com concentrações farmacológicas da droga de que se suspeita que exista alergia de 5 a 7 dias e medir a sua reação;
2. Immunospot Ligado a Enzimas que quantifica as células reativas a medicamentos por meio da ligação entre o spot e as citocinas e agentes citológicos secretados após a células mononucleares do sangue periférico do paciente são estimuladas com a droga de interesse;
3. Biomarcadores para Reações Medicamentosas Adversas, apesar de ser possível observar o aumento de alguns agentes pró-inflamatórios durante reações medicamentosas adversas alguns tem se destacado na literatura, tais como IL-6 e IL-12, embora esses biomarcadores possam estar presentes em outras patologias que não reações anafiláticas (COPAESCU *et al.*, 2021).
Apesar de trazerem algumas vantagens em relação aos outros tipos de testes, os in vitro apenas estão disponíveis em centros especializados, tornando-os não práticos e pouco usados clinicamente, além disso algumas metodologias ainda não tem estão padronizadas e não tem valor preditivo estabelecido, no entanto seu uso pode ser útil quando associado a outras evidências, como as previamente descritas.

Tratamento

O principal método para evitar agravos para pacientes alérgicos a medicamentos é a descontinuação do uso, com substituição por outros de mesmo efeito que tenham diferentes características químico-estruturais para prevenir o risco de reações cruzadas. Para o caso de reação de hipersensibilidade, o tratamento é principalmente sintomático, com uso de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais para a resolução de sintomas cutâneos. E, em caso de reação anafilática, o tratamento de escolha é epinefrina intramuscular que pode ser associada a corticosteroides sistêmicos (WARRINGTON *et al.*, 2018).

Tabela 4: Dose recomendada de epinefrina

| Idade/Peso | Dose utilizada |
|-------------------------|---|
| Lactente menor de 10 kg | 0.01 mg/kg = 0.01 mL/kg de 1 mg/mL (1:1000) |
| Criança de 1 a 5 anos | 0.15 mg = 0.15 mL de 1 mg/mL (1:1000) |
| Criança de 6 a 12 anos | 0.3 mg = 0.3 mL de 1 mg/mL (1:1000) |
| Adolescentes e adultos | 0.5 mg = 0.5 mL de 1 mg/mL (1:1000) |

Fonte: Adaptado de World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020.

O seguinte algoritmo pode ser utilizado em casos agudos de RAMs em pacientes instáveis:

Figura 1: Algoritmo de tratamento de reações agudas.

1 - Eliminar a substância gatilho e, se possível, substituir por um medicamento de mesmo efeito, mas de estrutura química diferente.



2- ANAFILAXIA - Injetar epinefrina via intramuscular, 0,1mg/kg, até a dose máxima de 0,5 mg para adultos e 0,3 para crianças. Repetir em 5 a 15 minutos se necessário.



3-HIPERSENSIBILIDADE- Uso de anti-histamínicos orais e corticosteroides tópicos para o tratamento sintomático



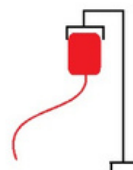
4- Deitar o paciente e elevar extremidades inferiores, principalmente se haver dificuldade respiratória ou emese



5- Garantir via aérea, se necessário fornecer suplementação de oxigênio.



6- Estabelecer acesso intravenoso e realizar infusão de solução salina isotônica se necessário



7 - Realizar ressuscitação cardiopulmonar se necessário



Fonte: Adaptado de World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020.

Tratamento de dessensibilização pode ser realizado em pacientes alérgicos em situações em que o uso do medicamento em questão é essencial, consiste na administração de doses gradativamente maiores da droga de que se tem alergia até que a dose terapêutica seja atingida. Por seu risco a vida do paciente a dessensibilização nunca deve ser iniciada por médico não especialista. Além disso, a resistência concedida é transitória e desaparece uma vez que o uso da droga seja descontinuado (DYKEWICZ; LAM, 2020).

Considerações Finais

As reações adversas à medicamentos são uma possibilidade que sempre deve ser considerado pelo clínico na prática. Além de ferramentas de estimação de probabilidade, há apresentações clínicas distintas que podem apontar tanto o medicamento deflagrante quanto o mecanismo imunológico. Dessa forma, a estratégia terapêutica de descontinuação de uso pode ser muito efetiva baseada numa anamnese e exame físico pertinentes, ainda havendo testes confirmatórios de preço e segurança variáveis para a fundamentação maior da decisão clínica. Assim, espera-se que clínicos possam usar as

informações aqui explicitadas para ter mais segurança no uso de terapêuticas farmacológicas.

Referências

- ABRAMS, E. M., KHAN, D. A. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ*. Abr 2018. 190: E532-8. doi: 10.1503/cmaj.171315.
- ARDEN-JONES, M R; MOCKENHAUPT M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, [S. l.], 19(4), 283-293, 2019. DOI:10.1097/ACI.0000000000000546
- ALMEIDA, N M G; FERREIRA, M I P L; FELIX M M R. Erupção fixa bolhosa generalizada após reexposição à dipirona: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Asma Alerg Imunol. Brasil*. 2020;4(3):347-353
- ANTIA, C; *et al.* Urticaria: A comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, [S. l.], 79(4), 2018. 599–614. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.020
- AUN, M. V., *et al.* Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte II: testes de provocação. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019; 3(1): 7-12
- BROCKOW, K *et al.* EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*, [S. l.], 74(1):14-27. Jan 2019. DOI 10.1111/all.13562
- CARDONA, V. *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*, v. 13, n. 10, p. 100472, out. 2020.
- COPAESCU, A., *et al.* An Updated Review of the Diagnostic Methods in Delayed Drug Hypersensitivity. *Front Pharmacol*. Jan 2021. 11: 573573. doi: 10.3389/fphar.2020.573573.
- DEMOLY, P *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy*, [S. l.], 69, (4):420-437, 14 fev. 2014. DOI <https://doi.org/10.1111/all.12350>.
- DEMOLY, P; CASTELLS, M. Important questions in drug allergy and hypersensitivity: consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium. *World Allergy Organ J*, [S. l.], 69, (4), 420-437, 8 nov. 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0224-1>.
- DYKEWICZ, M. S., LAM, J. K. Drug Hypersensitivity Reactions. *Medical Clinics of North America*. 2020. 104(1): 109–128. doi:10.1016/j.mcna.2019.09.003
- GREENBERGER, P. A. Drug allergy. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019. 40 (6): 474–479. doi:10.2500/aap.2019.40.4275.
- NARANJO, C.A., *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. Ago 1981. 30 (2): 239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.

PHILLIPS, E. J., et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. Jan 2019. J Allergy Clin Immunol. 143(1): 66–73. doi:10.1016/j.jaci.2018.10.030.

PICHLER, W J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy, [S. l.], 74(8).1457-1471,14 fev.2019. DOI <https://doi.org/10.1111/all.13765>.

SÁNCHEZ, L L V, et al. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. International Journal of Molecular Sciences, Suíça, 18(6), p. 1316, 14 jun. 2017. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms18061316>.

SHIOHARA, T; MIZUKAWA, Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergology International , Tokyo, 69(4): 301-308, 16 abr. 2019. DOI 10.1016/j.alit.2019.03.006

WARRINGTON, R. et al, Drug Allergy. Set 2018. Allergy Asthma Clin Immunol. 14 (Suppl 2): 60. doi: 10.1186/s13223-018-0289-y.