

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 1 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

Incluem todas as reações adversas que se assemelham a alergia, embora nem toda reação de hipersensibilidade seja de fato alérgica, termo este reservado apenas àquelas onde existe mecanismo imunológico subjacente. Em 2012 a EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma, and Immunology) e WAO (World Allergy Organization) se reuniram para definir um consenso internacional (ICON) sobre alergia medicamentosa¹, consenso este utilizado até o presente.

Clinicamente, as RHF podem ser imediatas ou tardias, dependendo do início da reação a partir da exposição ao fármaco. As imediatas ocorrem de 1 a 6 horas após a última administração e geralmente são decorrentes de mecanismo IgE mediado. Lembrar que mecanismos imunológicos dependem de sensibilização prévia que é variável de pessoa a pessoa. Por isso, mesmo que o(a) paciente refira já ter feito uso da medicação ainda que por várias vezes anteriormente, a droga não pode ser descartada como causa da reação. As reações imediatas podem ocasionar urticária, angioedema e chegar até mesmo à anafilaxia; as reações tardias são as que se iniciam a qualquer momento após 1 hora da última administração do fármaco, mas o mais comum é que se iniciem várias horas e até mesmo vários dias após. São

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 2 de 11
	REAÇÕES DE	Código: MED.PR-029
	HIPERSENSIBILIDADE A	Implantação: 02/2018
	FÁRMACOS	Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

geralmente causadas por mecanismos alérgicos de hipersensibilidade retardada dependentes de células T. A tabela 1 sumariza as principais RHF alérgicas.

Para se diagnosticar com certeza uma RHF é essencial uma história clínica detalhada. Dependendo do tipo de reação, testes alérgicos devem ser realizados. Exames laboratoriais podem ser úteis em alguns casos.

Tabela 1 – Reações alérgicas de Hipersensibilidade a Fármacos

Tipo de reação imune	Tipo de resposta	Patofisiologia	Sintomas clássicos	Cronologia típica da reação
I	IgE mediada	desgranulação de mastócitos e basófilos	Anafilaxia Urticária/angioedema broncoespasmo	Dentro de 1 a 6 horas (pode ser dentro de minutos)
II	Medida por IgG e complemento	Citotoxicidade	Citopenia	5-15 dias do início do fármaco
III	IgM ou IgG e complemento ou Fc receptores	Deposição de complexos imunes	Doença do soro Urticária vasculite	7-8 dias para doença do soro 7-21 dias para vasculite
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflamação monocítica	Eczema	1-21 dias
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Inflamação eosinofílica	Exantema maculopapular DRESS(*)	1 a vários dias para o exantema maculopapular 2-6 semanas para DRESS
IVc	Células T citotóxicas (perforina, granzima, FasL)	Morte de queratinócitos mediada por CD4 ou CD8	Exantema maculopapular Síndrome de Stevens-Jhonson Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) Exantema pustular	1-2 dias para erupção fixa (exantema) 4-28 dias para Stevens-Jhonson e NET
IVd	Células T (IL-8/CXCL8)	Inflamação neutrofílica	Pustulose exantemática generalizada aguda	1-2 dias, mas pode ser mais longo

(*) DRESS : Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

CONDUTA EM CASO DE HISTÓRIA DE RHF

Quando à frente de paciente com história de reação à fármaco considerar as questões abaixo:

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 3 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

1- Existe nexo de causalidade para a alergia ao fármaco, ou seja, os sintomas e a cronologia são compatíveis?

Se paciente tem sintomas mesmo sem uso da medicação e já usou o medicamento suspeito depois da alergia, sem problemas, é altamente improvável que o fármaco tenha relação com a reação e nesse caso a história já afasta a droga pode ser dada sem problemas.

2- Se a história é compatível, existe outro fármaco alternativo estruturalmente não relacionado e igualmente eficaz?

Optar por esse fármaco. Na verdade, pacientes com RHF devem ser sempre encaminhados a alergista para estudo posterior, pois é fundamental uma avaliação completa para se instituir medidas preventivas adequadas e orientar o(a) paciente quando este(esta) tiver que fazer uso de medicações novamente. Entretanto, esse diagnóstico (principalmente teste alérgico) não deve ser feito na urgência. Excepcionalmente, teste e posterior dessensibilização podem ser necessários de forma urgente (vide abaixo)

3- A história é compatível e a droga é absolutamente insubstituível?

Nesse caso, opta-se por dessensibilização, que é, entretanto, procedimento de risco e deve ser feita por profissional treinado, após assinatura do consentimento livre e esclarecido pelo paciente ou responsável. A dessensibilização é definida

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 4 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

como indução de um estado temporário de ausência de resposta, ou seja, tolerância a um composto responsável por uma RHF. É recomendada a utilização de protocolos já existentes e previamente aplicados com sucesso². Esse tipo de procedimento pode ser realizado em reações imediatas, sendo que a literatura médica é bastante controversa em se tratando das reações tardias, mas é consenso que não se deve fazer em pacientes que apresentaram reações graves, como Stevens-Jhonson, NET, DRESS, vasculite, pustulose generalizada e reações hematológicas.

Os casos onde a dessensibilização pode ser necessária são especialmente os abaixo:

- Sulfonamidas em pacientes infectados por HIV
- Alergia a quinolonas em pacientes com fibrose cística
- Infecções graves com alergia a antibióticos beta-lactâmicos ou anti-tuberculosos
- Alergia à vacinas (ex.: tetânica)
- Hemocromatose com alergia a desferoxamina
- Agentes quimioterápicos insubstituíveis

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 5 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

- Anticorpos monoclonais utilizados em neoplasias hematológicas ou não.
- Hipersensibilidade à aspirina (ou outros antiinflamatórios) em pacientes com coronariopatias ou problemas reumatológicos.

CONDUTA NAS DIFERENTES REAÇÕES AGUDAS DE HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS

1. Reações imediatas: Vide consenso específico de anafilaxia e de urticária
2. Reações tardias

a. Doença do Soro: É desencadeada por reação de hipersensibilidade do tipo III, mediada por imunocomplexos (IC) que se depositam na parede de pequenos vasos, com ativação do complemento. Embora tenha sido descrita inicialmente apenas em pacientes utilizando soros heterólogos – o que deu origem ao nome da doença – atualmente sabe-se que outras drogas podem desencadear esta reação, como: penicilinas, amoxicilina, cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, meropenem, sulfonamidas, macrólidos,

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 6 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

ciprofloxacina, tetraciclina, rifampicina, griseofulvina, itraconazol, bupropiona, fluoxetina, omalizumabe, rituximabe, fenilbutazona, clopidogrel, entre outros. Clinicamente caracteriza-se por febre, lesões cutâneas urticariformes, artralgias/artrite, linfadenopatia, nefrite com albuminúria e hematúria e, mais raramente, hepatoesplenomegalia. O prognóstico é favorável, com evolução para a cura, sem sequelas, em dias a semanas. Não existem alterações laboratoriais características da doença. Um quadro similar – a doença do soro like – foi descrito em pacientes com várias características da doença do soro, mas sem evidências de imunocomplexos. Nesta doença, geralmente causada por cefaclor, a clínica, o prognóstico e o tratamento são semelhantes à doença do soro clássica.

O tratamento da doença do soro consiste na suspensão do fármaco suspeito e, se necessário, corticoterapia, anti-inflamatórios não esteroides e anti-histamínicos. A necessidade de hospitalização é rara e está, frequentemente associada a sintomatologia incapacitante, especialmente, pelo atingimento articular, com conseqüente dificuldade da marcha. Apesar disso, o prognóstico é habitualmente favorável, e a doença é auto-limitada, com resolução completa em 7 a 21 dias.

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 7 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

b. Síndrome DRESS: O termo DRESS vem da sigla em Inglês: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Trata-se de uma síndrome desencadeada por fármacos, de caráter sistêmico, comprometendo vários órgãos, grave e que coloca em risco a vida. Características clínicas: erupções cutâneas (exantema, eritema multiforme, púrpura), febre, eosinofilia (na maioria dos casos, mas pode haver exceções), disfunção hepática, renal, linfadenopatia, febre, estado geral comprometido. As alterações hematológicas e linfoproliferativas podem ser de tal ordem que se faz necessário o diagnóstico diferencial com linfomas e outras neoplasias hematológicas. Por vezes, o quadro que mais se apresenta é o da falência do órgão alvo, como hepatite e nefrite. A diferenciação com Stevens-Johnson e NET se faz pelo fato de não haver envolvimento mucoso e a diferenciação com doença do soro é em decorrência da gravidade muito maior e pelo fato de a DRESS não se apresentar com artralgias. As medicações mais envolvidas são os anticonvulsivantes, sulfonamidas, alopurinol, minociclina, dapsona, sulfasalazina, abacavir, nevirapina e hidroxicloroquina. A reação pode ocorrer até 8 semanas após a tomada inicial da droga e o paciente pode levar vários meses para se recuperar mesmo após a retirada da droga. O tratamento é sempre

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 8 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

hospitalar, com retirada imediata da droga suspeita, corticoterapia e suporte em geral (hidratação, controle da hepatoátia, nefropatia, etc). Mesmo retirando-se o agente desencadeante, a reação pode continuar, com necessidade de cuidados intensivos.

- c. Eritema Multiforme Minor** - É uma manifestação cutânea pleomórfica cuja característica principal são lesões em alvo. Pode ser causado não apenas por drogas, mas também por viroses e outras infecções. Diferencia-se da forma major (abaixo) porque não há envolvimento mucoso e alterações sistêmicas. Entretanto, deve ser tratado precocemente com corticoide e, se for o caso, a droga causadora deve ser imediatamente retirada pelo risco de evolução para a forma major.
- d. Eritema Multiforme Major ou Síndrome de Steven Johnson (SSJ)** – Mais de cem drogas já foram descritas como causadora de SSJ e NET (necrólise epidérmica tóxica – vide abaixo), mas as mais comuns são: sulfonamidas, cefalosporinas, agentes imidazólicos, drogas do tipo oxicans, quinolonas, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico e até glicocorticoides. A clínica mostra lesões bolhosas, em alvo, confluentes, inicialmente nas extremidades mas que rapidamente progridem para tronco e abdome; lesões mucosas, em mais de uma superfície mucosa, graves,

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 9 de 11
	REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS	Código: MED.PR-029
		Implantação: 02/2018
		Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

que podem comprometer seriamente a evolução do órgão, especialmente quando os olhos são acometidos. Outros órgãos podem ser acometidos, como fígado, rins e pulmões. Febre e mal estado geral estão sempre presentes. A droga suspeita deve ser imediatamente retirada e o paciente deve ser encaminhado à UTI para suporte adequado à vida. Corticoides em altas doses devem ser empregados apenas se introduzidos precocemente. Após 3-4 dias de evolução, eles são contraindicados, pois o quadro pode evoluir para NET, situação onde não se pode utilizar esse tipo de medicação.

- e. Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)** - Acredita-se que NET e SSJ sejam diferentes faces de um mesmo problema. Assim, se a epiderme sofre necrose e descamação inferior a 10%, pode-se afirmar que o diagnóstico mais provável seja SSJ. Entretanto, acima de 30% já é NET e o prognóstico torna-se mais sombrio, com mortalidade acima de 50%. O estado geral fica extremamente prejudicado e paciente deve ser transferido para uma unidade de queimados e manejado como tal. Corticoides são contraindicados por aumentarem muito o risco de infecção.

Referências bibliográficas:

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 10 de 11
	REAÇÕES DE	Código: MED.PR-029
	HIPERSENSIBILIDADE A	Implantação: 02/2018
	FÁRMACOS	Revisão:
		Validade: 02/2020
Área: Médica		Versão: 1ª

- 1- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014 Apr;69(4):420-37.
- 2- Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2009 Aug;29(3):567-84.
- 3- Barreira Patrícia, Gomes Eva. Doença do soro-like associada à administração de fármacos em idade pediátrica. Rev Port Imunoalergologia [Internet]. 2013 Dez [citado 2017 Nov 26]; 21(4): 267-275.
- 4- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: An Updated Practice Parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Oct;105(4):259-273.
- 5- Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD Vendrame LS; Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. RBTI. 2006;18:3:292-297.

ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva	APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos
--	--

	PROTOCOLO MÉDICO	Página: 11 de 11
	REAÇÕES DE	Código: MED.PR-029
	HIPERSENSIBILIDADE A	Implantação: 02/2018
	FÁRMACOS	Revisão:
Área: Médica		Validade: 02/2020
		Versão: 1ª

ELABORADO POR:

Dra. Elaine Gagete Miranda
Médica Alergologista
CRM/SP: 50.628

APROVADO POR:

Dra. Carmen R. P. R. Amaro
Diretora Clínica / Médica
CRM/SP: 45325

Dr. Juan Carlos Llanos
Diretor Técnico / Médico
CRM/SP: 90410

<p>ELABORADO POR: Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva</p>	<p>APROVADO POR: Dra. Carmen R. P. R. Amaro Dr. Juan Carlos Llanos</p>
---	---