

# Hipersensibilidade a fármacos

## – Aspectos epidemiológicos e fatores de risco

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (2): 107-109

Pedro Carreiro Martins

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia  
Centro de Estudo de Doenças Crónicas (CEDOC), Nova Medical School

### INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

**A**s reações adversas a medicamentos (RAM) constituem um grave problema de saúde pública, estimando-se que representem 3 a 7 % das causas de deslocação ao serviço de urgência e ocorram em 10 a 20 % dos doentes hospitalizados<sup>1</sup>. Têm também sido apontadas como uma importante causa de morte em doentes internados.

A Organização Mundial de Saúde define RAM como qualquer resposta prejudicial, não intencional e indesejável, a um fármaco administrado em doses normalmente usadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico ou terapia<sup>2-4</sup>.

As RAM podem ser classificadas em vários subtipos<sup>5</sup>. As RAM de tipo B (cerca de 20 % do total das reações)<sup>3</sup>, que atingem somente indivíduos suscetíveis e são independentes da dose, incluem também as reações de hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade alérgicas definem-se como reações adversas com um mecanismo imunológico subjacente que surgem na sequência da administração de um medicamento<sup>6</sup>. Estima-se que até 1/3 das RAM em doentes hospitalizados possa ser de etiologia alérgica<sup>3</sup>.

A generalidade dos estudos epidemiológicos de alergia a fármacos enquadra-se num dos seguintes subtipos: estudos em doentes hospitalizados, estudos em doentes que se deslocam ao serviço de urgência, estudos em amostras provenientes de consulta externa<sup>7,8</sup>, análise de sistemas de notificação de reações<sup>9,10</sup> e estudos com base em amostras populacionais<sup>1,11,12</sup>.

A prevalência de alergia a fármacos na população geral não se encontra devidamente caracterizada. Estudos transversais referem que cerca de 7 % da população reporta alergia a medicamentos<sup>1,13</sup>. Quando estes doentes são devidamente avaliados em consulta de imunoalergologia, a alergia ao medicamento em questão é confirma-

da numa pequena proporção dos casos, que dependendo do fármaco e da reação oscilará entre 6 e 20 %<sup>8,14,15</sup>.

## FATORES DE RISCO

Relativamente a fatores de risco<sup>3</sup>, estes subdividem-se em fatores relacionados com o fármaco e fatores relacionados com o indivíduo. De entre os relacionados com o fármaco têm sido apontados o peso molecular (risco aumentado se > 1kDa), a via de administração (tópica e intravenosa associam-se a maior risco) e a forma de administração (tratamentos frequentes ou prolongados).

No que concerne a fatores de risco associados com o hospedeiro<sup>16</sup>, temos: a idade (jovens adultos com maior risco, que as crianças e idosos), o sexo feminino (que tem maior incidência de reações cutâneas e de anafilaxia), os estados de doença (como a fibrose quística e as infeções a HIV, EBV e vírus herpes), a atopia e a presença de determinados haplótipos HLA.

Relativamente à atopia, não é ainda claro que constitui um fator de risco para a generalidade dos fármacos, mas existe evidência de que se associa com reações de maior gravidade, designadamente imediatas. Por outro lado, existem trabalhos<sup>17</sup> que concluem existir associação entre atopia e doença respiratória exacerbada pela aspirina e atopia e urticária / angioedema induzidos por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Em termos genéticos, têm sido apontadas associações entre alguns haplótipos HLA e reações de maior gravidade<sup>3</sup>, como: HLA B1502 (síndrome de Stevens Johnson induzido por carbamazepina e fenitoína), HLA B1502 (síndrome de Stevens Johnson induzida por carbamazepina e fenitoína), HLA B 5701 (hipersensibilidade ao abacavir) e HLA B 5801 (síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica induzidas por alopurinol).

Recentemente, uma revisão sistemática<sup>18</sup> concluiu que as reações de hipersensibilidade a fármacos imediatas a betalactâmicos se associavam com os genes HLA-DRA, ILR4, NOD2, and LGALS3. Relativamente às reações de

hipersensibilidade imediatas a AINEs, os genes envolvidos associavam-se com vias do metabolismo do ácido araquidónico e vias de processamento antigénico HLA (ALOX5, HLADRB, HLAB44).

## Contacto

Pedro Carreiro Martins  
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia  
R. Jacinta Marto,  
1169-045 Lisboa

## REFERÊNCIAS

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 1998;279:1200-5.
3. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):684-700.
4. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*;105:259-73.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
7. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Suppl 2):45-50.
8. Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: Experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:300-6.
9. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.
10. Mota I, Pereira AM, Pereira C, Tomaz E, Ferreira MB, Sabino F, et al. [Approach and Registry of Anaphylaxis in Portugal]. *Acta Med Port* 2015;28:786-96.
11. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.

12. Martins P, Belo J, Marques J, Papoila AL, Caires I, Araujo-Martins J, *et al.* [Reported drug allergy among children attending day care centers]. *Acta Med Port* 2014;27:444-9.
13. Falcao H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy* 2003;58:1210.
14. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
15. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
16. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugue P, Friedmann PS, *et al.* BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
17. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Perez-Alzate D, Perez-Sanchez N, Plaza-Seron MC, Dona I, *et al.* Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: Selective Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:385-95.
18. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, Barbaud A, Nakonechna A, Cernadas J, *et al.* Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy* 2016;71:443-62.