



# Reações alérgicas a medicamentos

## Allergic drug reactions

Aparecida T. Nagao-Dias<sup>1</sup>, Patrícia Barros-Nunes<sup>2</sup>, Helena L. L. Coelho<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Rever as publicações recentes mais relevantes sobre alergia medicamentosa e oferecer ao clínico subsídios para uma maior compreensão dessa problemática de grande relevância para a saúde pública.

**Fontes dos dados:** Busca de artigos originais e revisões indexados nas bases MEDLINE, Pubmed e Lilacs, publicados na última década, relacionando o tema de alergia a medicamentos com mecanismos imunológicos, epidemiologia, diagnóstico laboratorial, lesões cutâneas, manejo clínico e reexposição ao fármaco.

**Síntese dos dados:** As reações alérgicas representam um terço das reações adversas a medicamentos. São consideradas eventos raros, mas com elevada morbimortalidade. Apesar da descrição de Gell & Coombs, útil para classificar reações alérgicas a fármacos, algumas permanecem sem classificação devido ao desconhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos. A existência de subpopulações de células T com características diversas daquelas comumente descritas revela a complexidade do tema e, ao mesmo tempo, elucida inúmeras questões inerentes ao mesmo. Recentemente, um novo conceito de apresentação de fármaco a linfócitos T surgiu, diante de evidências crescentes do seu envolvimento nas lesões cutâneas decorrentes de reações alérgicas a medicamentos. Na prática clínica, é muito difícil a correlação de sinais e sintomas das reações alérgicas a medicamentos com o mecanismo imunológico envolvido sem o auxílio de testes laboratoriais. Testes cutâneos *in vivo* e testes *in vitro* têm sido empregados nas suspeitas de reações alérgicas a medicamentos. No entanto, há poucos produtos comerciais adequados para sua execução.

**Conclusões:** As reações alérgicas a fármacos constituem uma fração importante dos eventos adversos a medicamentos. É importante enfatizar a necessidade de notificação dessas reações pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância, bem como a identificação dos possíveis mecanismos imunológicos envolvidos através de testes laboratoriais, história e avaliação clínica detalhadas.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):259-66: Alergia a medicamentos, hipersensibilidade alérgica a fármacos, reações adversas a medicamentos.*

### Abstract

**Objective:** This review addresses the most recent published literature regarding drug allergy, in order to provide physicians with a background for a better understanding of this problem of great relevance for public health.

**Sources of data:** The sources of data for obtaining the original and review articles published in the last 10 years were MEDLINE, Pubmed and Lilacs. The articles chosen for this review relate drug allergy to immunological mechanisms, epidemiology, clinical and laboratory evaluation, skin lesions, clinical management, and re-exposure to the drug.

**Summary of the findings:** Allergic reactions represent one third of adverse drug reactions. They are considered rare but with high morbimortality. Gell & Coombs' definition has been useful for classifying some types of drug allergic reactions; however, some still remain without classification because of poor knowledge of the mechanisms involved. The existence of T cell subpopulations with diverse characteristics reveals the complexity of the subject and, at the same time, elucidates several questions raised about it. It was recently postulated a new concept of chemically inert drug presentation to T cells, restricted to the major histocompatibility complex, but in a non-covalent and labile way. In clinical practice, without adequate laboratory tests, it is difficult to correlate clinical symptoms and immunological mechanisms. *In vitro* and *in vivo* skin tests have been employed in cases of suspected drug allergy reaction. However, there are very few commercially available reagents.

**Conclusions:** Drug allergy constitutes an important problem in adverse drug reactions because of its potential of morbidity and mortality. It is necessary to emphasize the relevance of pharmacovigilance during treatment of patients, as well as the identification of possible immunological mechanisms involved in the events, through laboratory tests and detailed history and clinical evaluation.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):259-66: Drug allergy, drug hypersensitivity, drug adverse reactions.*

1. Doutora; Professora de Imunologia, Dep. de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia; Orientadora do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE.
2. Doutora; Professora de Imunologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE.
3. Professora titular de Farmacoepidemiologia, Dep. de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC); Coordenadora do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFC, Fortaleza, CE.
4. Professor titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.

Artigo submetido em 06.10.03, aceito em 05.03.04.

### Epidemiologia

Denomina-se reação adversa a medicamento toda e qualquer reação decorrente do uso de um referido fármaco, como, por exemplo, as reações alérgicas. As reações alérgicas a medicamentos (RAs) são eventos adversos não decorrentes de propriedades toxicológicas conhecidas do fármaco, mas que resultam de reações imunológicas a ele ou a seus metabólitos<sup>1</sup>. De maneira geral, considera-se que as RAs respondam por cerca de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares e que ocorram em um total de 10 a

15% dos pacientes hospitalizados<sup>2</sup>. As RAs representam um terço das reações adversas<sup>3</sup> e têm sido uma causa importante de morbidade e mortalidade, sendo consideradas problema de saúde pública<sup>3-5</sup>. Os principais problemas relacionados às RAs decorrem do fato de serem imprevisíveis, de que ainda não há modelo animal para seu estudo e de que o metabolismo de um fármaco varia entre os indivíduos<sup>1,4</sup>.

O custo das RAs para o serviço de saúde muitas vezes é subestimado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados<sup>1</sup>. O uso de antibióticos alternativos em pacientes que já apresentaram reações adversas a  $\beta$ -lactâmicos muitas vezes acarreta em maior custo de tratamento, menor efetividade e maior toxicidade<sup>1</sup>.

Dentre os medicamentos que causam reações alérgicas, destaca-se a penicilina. Isso pode ser parcialmente explicado pela exposição prévia dos indivíduos a produtos que contenham penicilina, tais como alimentos provenientes de animais tratados e vacinas contendo antimicrobianos<sup>6</sup>.

Infecções virais podem representar um fator de risco para o desenvolvimento de RA<sup>7-10</sup>. Em pacientes HIV-positivos, as RAs são pelo menos 10 vezes mais freqüentes quando comparadas às que ocorrem em pacientes HIV-negativos<sup>8,10</sup>. Como exemplo, o tratamento com sulfonamida nos pacientes HIV-positivos está associado com incidência elevada de reações adversas: acima de 40%<sup>10</sup>. A incidência de manifestações cutâneas decorrentes de uso oral de ampicilina ou amoxicilina, durante episódio agudo de doença causada pelo vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), está aumentada em crianças e adultos jovens<sup>9</sup>. Propensão familiar para RA também tem sido relatada<sup>11</sup> e pode estar relacionada com diferentes vias de metabolização do fármaco, bem como de processamento antigênico.

Em crianças, os fármacos mais comumente associados a RAs são os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (82%) e as sulfonamidas (5%)<sup>12</sup>.

Estima-se que reações anafiláticas por drogas ocorram em cerca de 0,95% da população geral<sup>13-15</sup>. Apesar de anafilaxia por penicilina ser um evento raro, o medicamento continua sendo responsável por aproximadamente 75% dos casos fatais de anafilaxia nos Estados Unidos a cada ano<sup>16</sup>.

Thong *et al.*<sup>2</sup>, em estudo prospectivo realizado no período de 1997 a 1999, em um hospital geral em Singapura, documentaram aproximadamente 90.910 admissões, dentre as quais 366 foram por reações adversas, e destas, 72 por RA (19%). Os antimicrobianos, principalmente os  $\beta$ -lactâmicos, particularmente as penicilinas, e os fármacos antiepilépticos foram responsáveis por 7% das reações alérgicas. A maioria das reações ocorreu tardiamente, com manifestações cutâneas, principalmente na forma de lesões máculo-papulares, mas também houve envolvimento de outros tecidos e órgãos, como o fígado e células do sangue.

A alergia múltipla a fármacos é rara e se caracteriza pela propensão do indivíduo a apresentar reações contra antibióticos de grupos químicos diferentes ou contra outros fármacos; no entanto, com exceção dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, os mecanismos para outros fármacos parecem

não envolver mecanismos imunológicos de liberação da histamina<sup>17</sup>.

### Classificação

As reações adversas a medicamentos podem ser agrupadas em três categorias: as do tipo A, previsíveis e comuns, relacionadas com a atividade farmacológica da droga; as do tipo B, imprevisíveis e incomuns, dependentes de características dos pacientes; e as do tipo C, relacionadas com o aumento estatístico da ocorrência de uma doença em pacientes expostos a um medicamento frente à sua freqüência basal em não expostos<sup>16,18,19</sup>. Aproximadamente 80% das reações adversas a medicamentos são do tipo A, enquanto que as do tipo B compreendem em torno de 6 a 10%. Apesar de mais raras, as reações do tipo B constituem a maior parte das notificações espontâneas recebidas pelos sistemas de farmacovigilância nos EUA, dado o caráter peculiar e imprevisível das mesmas, bem como sua gravidade<sup>16,18,19</sup>. As reações do tipo B incluem manifestações de intolerância a fármacos, reações idiossincrásicas e reações alérgicas. Elas geralmente são identificadas após o medicamento ter sido comercializado, durante o processo de farmacovigilância<sup>1,16</sup>. Utiliza-se a denominação "reação alérgica a medicamento" quando há participação de anticorpos circulantes específicos e/ou linfócitos específicos sensibilizados<sup>19,20</sup>. Reações pseudo-alérgicas ocorrem quando há manifestações semelhantes às de uma reação alérgica, mas com a ausência da especificidade imunológica<sup>3,19,20</sup>.

As RAs são agrupadas de acordo com a classificação de Gell & Coombs<sup>16,20</sup>. As reações do tipo I ou imediatas são mediadas por anticorpos IgE específicos associados a mastócitos e basófilos, e suas manifestações clínicas podem ser anafilaxia<sup>21</sup> e urticária/angioedema<sup>22-24</sup>. Nas do tipo II ou citotóxico, medicamentos e/ou seus metabólitos podem se aderir inespecificamente à superfície de eritrócitos, plaquetas e neutrófilos, propiciando a ligação de anticorpos, com conseqüente lise celular por mecanismos de ativação do sistema do complemento (C) ou de citotoxicidade celular mediada por anticorpos<sup>20</sup>. A hipersensibilidade do tipo III, também denominada de "doença do soro", ocorre devido à deposição de complexos imunes em vasos, membranas basais da pele ou do glomérulo, ativação do sistema do C, aumento de permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos. O dano tissular se origina a partir da liberação das enzimas líticas dos neutrófilos e da ativação do C<sup>20,25</sup>. Por fim, a hipersensibilidade do tipo IV ou tardia é causada pela interação do antígeno com linfócitos T inflamatórios e/ou citotóxicos na ausência de anticorpos<sup>20,26-28</sup>.

Embora esta classificação fisiopatológica seja útil para algumas reações alérgicas, ela não permite, na maioria das vezes, inferir, pelo quadro clínico, qual o mecanismo imunológico envolvido, como ocorre, por exemplo, nos *rashes*, na necrólise epidérmica tóxica e na reação de Stevens-Johnson<sup>26-28</sup>.

Pichler & Yawalkar<sup>26</sup> sugeriram uma subdivisão das reações alérgicas em reações verdadeiramente alérgicas (penicilina, sulfonamida), reações auto-imunes (D-penicili-

na, procainamida), reações pseudo-alérgicas (ácido acetil-salicílico) e reações farmacológicas que interferem em funções imunológicas, tais como produção de citocinas e transdução de sinal (ciclosporina A, talidomida).

### Mecanismo imunológico

Uma molécula, para ser considerada imunogênica, deve ter peso molecular (PM) acima de 1000 Da, como ocorre com as proteínas de soro heterólogo (ex.: soro equino contra veneno de cobra), enzimas (ex.: quimopapaína) e hormônios (insulina). A maioria dos medicamentos possui PM baixo (ex.: penicilina); desta forma, reagem como haptenos, conjugando-se com uma proteína carreadora (freqüentemente autóloga, tais como a albumina) para indução de resposta imune específica. Alguns desses fármacos necessitam ser metabolizados antes de se associar às moléculas carreadoras<sup>4,6,20</sup>.

A sensibilização a um determinado fármaco ocorre mais facilmente com as administrações intermitentes e repetitivas (ex.: penicilina ou insulina) do que com a sua administração ininterrupta. Pacientes sensibilizados podem reagir com doses mínimas, principalmente através da via parenteral, considerada a mais imunogênica. No entanto, a administração tópica (creme, unguento, colírio) pode resultar em sensibilização e conseqüente reação alérgica<sup>6</sup>.

Apesar de haver uma grande variedade de antimicrobianos, os fármacos  $\beta$ -lactâmicos, principalmente penicilinas e cefalosporinas, são os antibióticos mais comumente prescritos e os responsáveis pela maior parte das alergias a medicamentos<sup>6,29,30</sup>.

Todas as penicilinas contêm um anel  $\beta$ -lactâmico e um anel tiazolidina e distinguem-se entre si pela natureza da cadeia lateral R<sup>29,30</sup>. O anel  $\beta$ -lactâmico é instável e, quando se abre, forma rapidamente ligações amida com grupamentos amino de resíduos de lisina de proteínas situadas ao redor. Aproximadamente 95% dos metabólitos de penicilina conjugados a proteínas encontram-se sob a forma de grupo penicilóico, que, devido à sua quantidade, foi denominado de determinante maior. Outros conjugados incluem penicilinato, ácido penicilóide e penicilanil, e são denominados de determinantes menores<sup>16,30</sup>. Os determinantes menores, devido à sua variedade, tornam a investigação laboratorial muito mais complexa<sup>28</sup>.

A reatividade cruzada é um problema de fundamental importância na hipersensibilidade a fármacos. Define-se como reatividade cruzada a resposta imune a um medicamento em um indivíduo previamente sensibilizado com outro fármaco de estrutura similar. Reatividade contra as cadeias laterais, bem como contra as estruturas principais, já foi demonstrada em hipersensibilidade do tipo I<sup>30</sup>; no entanto, para que ocorra a ativação de células T nas reações de hipersensibilidade tardia, a estrutura central do fármaco parece ser essencial, não sendo suficiente a presença das cadeias laterais<sup>30-32</sup>.

Embora as reações alérgicas à penicilina do tipo imediata sejam as mais freqüentes, os demais tipos podem ocorrer<sup>6,16,20,28</sup>. No caso da anemia hemolítica

por penicilina, o isótipo de anticorpo que predomina é IgG, sendo que a lise celular decorre principalmente da interação da imunoglobulina com receptores de macrófagos no meio extravascular<sup>33</sup>. A administração maciça de penicilina, com doses diárias acima de 10 milhões de unidades por mais de 1 semana, parece ser necessária à indução de hemólise<sup>29,33</sup>. A reação pode continuar por semanas, enquanto houver número suficiente de eritrócitos recobertos com penicilina e os anticorpos específicos estiverem presentes na circulação<sup>29,33</sup>.

Metabólitos de sulfonamida, como o sulfametoxazol hidroxilamina, podem ser tóxicos para o sistema imune, mas, ao mesmo tempo, ser considerados imunomoduladores<sup>7</sup>. Em concentrações micromolares, o metabólito é capaz de levar células T CD8+ à apoptose (morte celular programada), enquanto células T CD4+ permanecem viáveis e desencadeiam uma resposta imune alterada ao fármaco. A hiperativação imune crônica em resposta a patógenos pode levar à indução de níveis mais elevados de interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Esta citocina, por sua vez, estará induzindo queratinócitos a expressarem moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) classe II<sup>8</sup>. A apresentação de fármacos através de moléculas de CPH II na superfície de queratinócitos pode levar células T CD4+ à apoptose<sup>4</sup>.

Como referido anteriormente, as hipóteses de apresentação de fármaco à célula T, denominadas de hapteno e pró-hapteno, baseiam-se, respectivamente, no fato de que medicamentos ou seus metabólitos, uma vez que estejam quimicamente reativos, podem se ligar a moléculas carreadoras ou à superfície de células e interagir com células do sistema imune e/ou com anticorpos<sup>20</sup>.

Nos últimos anos, demonstrou-se a participação de células T em reações alérgicas a estruturas de medicamentos quimicamente inertes<sup>10,31</sup>. Um novo modelo de interação entre fármaco, molécula de CPH e células T, denominado de *pharmacological interaction with immune receptors* (conceito p-i), foi proposto<sup>31</sup>. Segundo essa hipótese, a estrutura do fármaco se encaixaria, de um lado, a um complexo peptídico-CPH e, do outro, ao receptor de células T. Desta forma, o que estaria determinando a ligação seria basicamente a conformação estrutural do fármaco, que, embora lábil, estaria sendo suficiente para induzir ativação das células T. Esse tipo de mecanismo pode ser verificado com sulfametoxazol, lidocaína, mepivacaína, celecoxib e carbamazepina<sup>31</sup>, sendo que as manifestações clínicas podem ser erupção máculo-papular, eritema exsudativo multiforme, dermatite de contato, pustulose exantemática generalizada aguda e necrólise epidérmica tóxica<sup>31</sup>.

Em condições fisiológicas, supõe-se que a baixa afinidade dos receptores das células T impeça danos decorrentes de eventual apresentação do fármaco às células<sup>26-28,31-34</sup>. Um sinal, denominado de "sinal de perigo", seria necessário para ativar o sistema imunológico, como, por exemplo, um dano nas células renais provocado pelo efeito tóxico do metabólito de um fármaco, estimulação excessiva da resposta imune durante infecções por vírus como HIV e Epstein-Barr, períodos de atividade clínica de

doenças auto-imunes, como doença de Sjögren ou lúpus eritematoso sistêmico<sup>28</sup>.

Os receptores de células T são compostos por duas cadeias ( $\alpha$  e  $\beta$ ) ligadas entre si por pontes dissulfeto, que têm como função o reconhecimento de peptídeos associados às moléculas de CPH classe I ou II<sup>35</sup>. Outro tipo de receptor de células T, composto por cadeias  $\gamma$  e  $\delta$ , representa 5 a 15% das células T do sangue periférico humano, predominando na epiderme, no epitélio intestinal, no trato reprodutivo feminino e nos pulmões<sup>35</sup>. Pouco se sabe a respeito de como eles participam do reconhecimento antigênico<sup>35</sup>. Pichler & Yawalkar<sup>26</sup> verificaram que a quase totalidade das células T em humanos apresenta receptores  $\alpha\beta$ , sendo que a maioria dos clones está restrito ao CPH; apenas 5 a 10% reconhecem um fármaco de modo não restrito ao CPH.

Corte histológico da pele de pacientes com exantema máculo-papular induzido por fármacos revelou infiltrado linfocítico composto por células T CD3+ (40 a 70%), com predomínio de células T CD4+ e T CD8+ na junção dermo-epidérmica (perivascular), números variáveis de eosinófilos e alguns neutrófilos<sup>27</sup>.

Verificou-se que células T CD4+ e CD8+ presentes nas lesões cutâneas possuem propriedade citotóxica<sup>26-28,34</sup>. As duas populações expressam citolisinas (perforinas e granzima B), capazes de formar poros nas células-alvo que culminam com a sua destruição<sup>26-28,34</sup>. Outro mecanismo de indução de apoptose ocorre pela ligação de moléculas de Fas com seu ligante em superfície de células<sup>35</sup>. A molécula de Fas é uma proteína da família do receptor do TNF, presente na membrana de diversas células do organismo e que, quando associada ao seu ligante, encontrado na forma solúvel ou expresso na membrana de linfócitos T citotóxicos ativados, induz apoptose da própria célula que a originou. O fato de que células que expressam moléculas de Fas em sua superfície podem se ligar ao seu ligante na forma solúvel justificaria o grande número de células lisadas, mesmo na ausência de infiltrado celular, em patologias como a necrólise epidérmica tóxica<sup>34</sup>.

O comprometimento hepático e lesões bolhosas geralmente estão associados com atividade de células T CD8+<sup>34</sup>. A citotoxicidade mediada por células T CD4+ pode contribuir para a degeneração hidrópica da camada basal de células, como nas reações máculo-papulares; no entanto, não causa bolhas. A lesão bolhosa ocorre quando um fármaco associado com algum complexo de peptídeo-molécula de CPH classe I nos queratinócitos é apresentado a células T CD8+ específicas<sup>28,34</sup>.

Em contraste com a maioria das respostas de células T auxiliares, onde se observa um predomínio de padrão de citocinas Th1 ou Th2, verificam-se, nas manifestações cutâneas a fármacos, padrões heterogêneos de citocinas<sup>28</sup>. Neste aspecto, por exemplo, podem ser encontrados linfócitos T CD8+ secretores de IFN- $\gamma$  e linfócitos T CD4+ secretores de IL-5<sup>28</sup>. A presença de IL-5, citocina que possui papel na regulação da maturação, diferenciação e ativação de eosinófilos, poderia explicar a eosinofilia presente na maioria desses pacientes.

Como diferentes subpopulações de células T específicas ao fármaco podem ser encontradas em lesões inflamatórias da pele, Pichler et al.<sup>28</sup> propuseram uma subclassificação das reações do tipo IV de Gell & Coombs. Segundo eles, o tipo IVa seria determinado predominantemente por padrão Th1, semelhante ao que ocorre em resposta à tuberculina. O tipo IVb seria constituído pelo padrão Th2, com níveis elevados de IL-5, que seria o fator responsável pela eosinofilia. O tipo IVc seria constituído por células T CD4+ citotóxicas, que contêm citolisinas em seu interior, presentes no exantema máculo-papular, e por células T CD8+, que, além de conter citolisinas, expressam FasL quando ativadas, como ocorre no exantema bolhoso. Por fim, o tipo IVd compreenderia células T produtoras de IL-8, fator quimiotático para neutrófilos. Neste último caso, haveria acúmulo de neutrófilos nas lesões, e os queratinócitos estariam apresentando produção de IL-8, porém sem aumento de expressão de moléculas do CPH classe II.

### Quadro clínico e diagnóstico

As manifestações clínicas das RAs são variáveis e dependentes do mecanismo imunológico e do órgão acometido. As reações dependentes de anticorpos IgE específicos são em geral de instalação rápida e podem ser tão intensas a ponto de colocar em risco a vida do paciente, como ocorre no choque anafilático. As RAs podem ser divididas em generalizadas [a) dependentes da participação de mastócitos tais como anafilaxia, urticária e angioedema, doença do soro (parcialmente); b) febre; c) reações auto-imunes e d) vasculites], ou limitadas a um órgão [a) pele: dermatite de contato eczematosa alérgica, fotodermatite, erupções máculo-papulares, erupções fixas, eritema multiforme bolhoso ou necrólise epidérmica tóxica e vasculites cutâneas; b) sangue: eosinofilia, anemia, granulocitopenia e trombocitopenia; c) pulmão: obstrução das vias aéreas, reações ou infiltrados eosinofílicos, fibrose; d) fígado: colestase, dano hepatocelular; e) rim: nefrite intersticial e f) coração].

De acordo com o mecanismo imunológico envolvido, o tempo de exteriorização das RAs é variável. Elas podem ser classificadas em: a) imediatas - ocorrem nos primeiros 30 minutos a 2 horas após a administração do fármaco; b) aceleradas - ocorrem entre 2 e 48 horas (urticária, broncoespasmo, febre, nefropatia), c) reações tardias - após 48 horas da ingestão do fármaco (erupções cutâneas, febre, doença do soro, anemia hemolítica, trombocitopenia, nefropatia).

Componentes genéticos, idade do paciente, história de reações anteriores ou mesmo de reações cruzadas, potência e imunogenicidade do fármaco são fatores de risco importantes para o aparecimento das RAs. O diagnóstico de RA deve incluir história minuciosa sobre o tipo de medicamento administrado, dose, via de administração, tempo de aparecimento das lesões e conhecimento de outros fatores que possam interferir com o seu metabolismo, assim como a terapêutica até então utilizada no seu controle. Além disso, a abordagem laboratorial é de extrema valia<sup>37</sup>.

Dentre as reações graves, o choque anafilático chama a atenção por seu potencial letal. Outras reações severas incluem a necrólise epidérmica tóxica (em torno de 30%), a síndrome de Stevens-Johnson (5%), a síndrome de hipersensibilidade (10%) e manifestações em outros órgãos, incluindo fígado, rim, pulmão e células da circulação sangüínea<sup>3</sup>.

A nefrite túbulo-intersticial aguda foi descrita após o uso de várias penicilinas, incluindo metecilina, penicilina G, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina, piperacilina. No entanto, a metecilina parece ser o protótipo desse tipo de reação<sup>29</sup>. Em nosso meio, já foram descritos casos de pacientes com nefrite decorrente de administração endovenosa de oxacilina<sup>25</sup>.

Um dos grandes problemas referentes às RAs diz respeito à identificação dos mecanismos imunológicos envolvidos. Muitos pacientes com história positiva não são necessariamente alérgicos ao medicamento em questão<sup>30</sup>. Além disso, diferentes fármacos geralmente são administrados simultaneamente<sup>17</sup>, havendo limitações na disponibilidade comercial de testes *in vivo* e *in vitro* específicos. Os testes de provocação, muito utilizados, são trabalhosos e nem sempre suficientemente sensíveis<sup>3</sup>, ou não apresentam valor preditivo para a clínica<sup>38</sup>.

Em pacientes com história clínica prévia de reação anafilática, a conduta é complexa, uma vez que a ausência de diagnóstico e a manifestação subsequente de anafilaxia pode ser fatal; por outro lado, o diagnóstico incorreto pode determinar restrições desnecessárias<sup>39</sup>. Há, ainda, o problema dos pacientes que somatizam os sintomas, o que reforça a necessidade do médico saber diferenciar uma "alergia" de uma "não-alergia"<sup>39</sup>.

Como mencionado anteriormente, na maioria das vezes se desconhece o mecanismo fisiopatológico envolvido nas reações adversas aos medicamentos; apesar disso, toda reação decorrente da ingestão de um medicamento ou alimento é, na maioria das vezes, considerada como alérgica.

As reações a agentes antiinflamatórios não-hormonais (AINH) têm sido cada vez mais frequentes e exemplificam o comentário acima. Geralmente elas se manifestam por angioedema e/ou urticária agudos, localizados ou generalizados, ou broncoespasmo. Os AINH controlam a síntese das prostaglandinas (PG) por inibirem a ação da ciclooxigenase (COX), essencial na conversão do ácido araquidônico em PG. Uma vez que essa via está bloqueada, há desvio para a via da lipooxigenase, com conseqüente aumento da síntese de leucotrienos, mediadores inflamatórios potentes. Os leucotrienos atuam sobre os vasos e promovem vasodilatação importante com transudação e extravasamento de fluido intravascular, contração intensa e sustentada da musculatura lisa bronquial e hiperprodução de muco pelas glândulas seromucosas<sup>40</sup>.

As enzimas COX parecem exercer papel central no mecanismo de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) e existe em duas isoformas: COX-1 e COX-2, codificadas por genes distintos. A COX-1 é a forma constitutiva e amplamente distribuída por todo o organismo e está envolvida na

homeostase. A COX-2 é induzida durante a inflamação e aumenta a síntese de prostanóides inflamatórios. O AAS, a indometacina e o piroxicam, mesmo em doses baixas, inibem as duas enzimas, mas preferencialmente a COX-1<sup>41</sup>. Outros salicilatos bem tolerados por pacientes com asma induzida por AAS são praticamente destituídos de ação sobre a COX-1 e têm metade da potência do AAS em inibir a COX-2. Já o nimesulida e o meloxicam são inibidores seletivos de COX-2 e são bem tolerados por esses pacientes. Novos AINH altamente seletivos da COX-2 têm sido objeto de pesquisa<sup>41</sup>.

As reações por AINH são denominadas de anafilactóides, pois não decorrem de mecanismo imunológico envolvido. Em geral, esses pacientes têm história familiar positiva de reação aos AINH, manifestação clínica dependente da dose ingerida; sintomas nas primeiras 2 horas após a ingestão do fármaco são as principais características clínicas desses pacientes. É comum um mesmo paciente manifestar intolerância a outros fármacos do mesmo grupo, e esse tipo de reação tem sido erroneamente definido como reatividade cruzada: AAS, diclofenaco, dipirona e mais raramente com acetaminofen<sup>41</sup>.

Na avaliação de pacientes com reações alérgicas do tipo I, os testes mais utilizados são os testes cutâneos de leitura imediata e a determinação dos níveis séricos de IgE específica pelo RAST (*radioallergosorbent test*). Os testes cutâneos de leitura imediata (técnica de puntura) são de fácil realização, seguros e permitem resultado rápido. Apesar disso, são úteis apenas na avaliação de sensibilização à penicilina, barbituratos e relaxantes musculares. O desconhecimento dos determinantes responsáveis pela reação alérgica e a não-disponibilidade de extratos alergênicos comerciais confiáveis justificam seu uso limitado. Na presença de história anterior de reação grave, se o teste for realizado, ele deverá ser feito em ambiente hospitalar na presença de material de ressuscitação. Em pacientes com suspeita de reação alérgica à penicilina, o conjugado penicilóico ligado à poli-L-lisina (PPL) permite avaliar a sensibilização aos determinantes maiores, e a penicilina recém-preparada, seguida de uma mistura de determinantes menores (peniciloato, benzilpeniciloato, benilpeniciloato), é recomendada<sup>17,37,38</sup>; no entanto, não estão disponíveis comercialmente em nosso meio.

Com relação aos testes cutâneos para os determinantes maiores e menores da penicilina, estima-se valores preditivos negativos de 97 e 99%, respectivamente, o que significa que, diante de um resultado negativo, o paciente poderá tolerar o fármaco sem risco de uma reação imediata<sup>37</sup>.

Os testes epicutâneos de hipersensibilidade tardia (*patch test*) para a pesquisa do envolvimento de células T em manifestações cutâneas devem ser realizados sobretudo em pacientes com suspeita de dermatite de contato. Trata-se de um procedimento demorado em que são realizadas duas leituras com intervalos de 48 horas. Além da limitação dos fármacos disponibilizados, é necessário que a pele esteja íntegra para sua realização. A dificuldade na interpretação dos resultados decorre do fato de que diferentes populações de células T podem estar envolvidas<sup>28</sup>.

Um dos testes utilizados apenas em pesquisa é o de avaliação da proliferação de células T na presença de concentrações não-tóxicas do fármaco suspeito em cultura<sup>42,43</sup>. A complexidade e a demora da própria execução do teste são fatores que restringem sua utilidade<sup>42</sup>. Nyfeler & Pichler<sup>42</sup> estudaram 923 pacientes com suspeita de alergia a medicamentos, observando positividade no teste de transformação blástica de linfócitos T em 78/100 pacientes. A sensibilidade e a especificidade diagnóstica do teste foi estimada em 78 e 85%, respectivamente. Alguns autores consideram que resultados negativos com este tipo de teste não descarta alergia a fármacos, e resultados positivos não significam necessariamente que o paciente irá se tornar sensibilizado frente a uma nova exposição ao fármaco<sup>28</sup>. À parte dessas observações, é considerado um teste promissor na área de diagnóstico laboratorial de alergias a medicamentos<sup>9,42,43</sup>.

Um outro teste utilizado em pesquisa diz respeito à avaliação de níveis de IL-5 secretados por células mononucleares do sangue periférico na presença do fármaco em questão<sup>44</sup>. Este teste apresenta uma sensibilidade diagnóstica de 92%, índice maior do que aquele estimado para o teste de transformação linfocitária (78%) ou para os testes epicutâneos (55%), e não é realizado rotineiramente.

No caso de anemia hemolítica induzida por medicamento, o teste de antiglobulina direta (DAT) pode ser realizado para verificar a presença de hemácias sensibilizadas, ou seja, já recobertas com anticorpos. Como há um risco de perda dos anticorpos ligados durante o procedimento de lavagem das células, o que poderia reduzir a positividade do teste, sugere-se a pesquisa de anticorpos no soro do paciente pelo teste de antiglobulina indireta (IAT)<sup>29,33</sup>.

Na suspeita de nefrite por fármacos, parâmetros como eosinofilia, proteinúria, hematúria e leucocitúria podem auxiliar no diagnóstico laboratorial<sup>25</sup>.

A Tabela 1 resume alguns testes laboratoriais empregados na identificação dos mecanismos imunológicos das RAs, segundo a classificação proposta por Gell & Coombs.

Como mencionado anteriormente, a identificação da participação ou não de mecanismos imunológicos é importante para que a conduta terapêutica seja mais acertada. Para que isso aconteça, o diagnóstico diferencial entre reação alérgica e pseudo-alérgica deve ser feito com base em dados de anamnese (história prévia pessoal e familiar), exame físico geral (lesões, sinais vitais) e achados laboratoriais (específicos e/ou complementares)<sup>37,38</sup>.

### Reexposição ao fármaco

Solensky *et al.*<sup>45</sup> acompanharam 46 pacientes com história prévia de alergia à penicilina e teste cutâneo negativo no momento inicial do estudo. Os pacientes foram submetidos a três cursos de tratamento oral com penicilina potássica V (cada curso com 250 mg três vezes ao dia durante 10 dias), não tendo sido observada sensibilização de qualquer um deles. Este fato permitiu aos autores concluir que a avaliação única pelo teste cutâneo possui valor preditivo negativo para subsequente administração do fármaco e permite a redução do uso desnecessário de antibióticos alternativos.

Macy & Burchette<sup>46</sup> verificaram que apenas 9,3% dos pacientes com história prévia de reações adversas à penicilina apresentaram teste cutâneo positivo; destes, 33% manifestaram reação à penicilina oral. Segundo os autores, o teste cutâneo positivo para penicilina é útil para prever reações adversas às penicilinas, e o teste negativo significaria que o fármaco poderia ser usado com segurança.

Um outro estudo<sup>47</sup> avaliou a incidência de sensibilização após teste cutâneo com penicilina em indivíduos com história prévia ou não de alergia à penicilina. Nele, verificou-se 2,5% de sensibilização, definida como conversão de um teste negativo para positivo em um período de 4 semanas, sem intervenção de medicação. Com relação aos indivíduos que tiveram teste cutâneo positivo já na avaliação inicial, verificou-se que alguns dos fatores associados incluíam asma, sexo feminino e atopia. Macy *et al.*<sup>48</sup> acompanharam 568 pacientes expostos à penicilina oral

**Tabela 1** - Testes laboratoriais para identificação dos mecanismos imunológicos das RAs, segundo a classificação proposta por Gell & Coombs

Tipo de reação	Mecanismo imunológico	Teste laboratorial
I (imediate)	IgE - basófilos e/ou mastócitos	Testes cutâneos e intradérmicos, RAST, liberação de histamina por desgranulação de basófilo
II (citotóxico)	IgG e ou IgM - antígenos na membrana de células	Teste de Coombs (IAT, DAT)
III (imunocomplexos)	Complexos de IgM e ou IgG - antígenos solúveis	Complemento (C3, C4), teste de imuno-histoquímica (IFI, IFD)
IV (tardia)	Células T	Testes epicutâneo ( <i>patch</i> ) e intradérmico, transformação linfocitária <i>in vitro</i> , dosagem de citocinas

RAST = *radioallergosorbent assay* (pesquisa de IgE específica em soro); IAT/DAT = teste de antiglobulina indireta/teste de antiglobulina direta; IFI/IFD = teste de imunofluorescência indireta/teste de imunofluorescência direta.

com teste cutâneo negativo. Destes, apenas 11,4% apresentaram alguma reação adversa à penicilina em um período de avaliação de 4 anos, nenhuma sendo considerada grave. Não houve diferença na frequência de reações adversas entre reatores e não-reatores ao teste cutâneo.

### Manejo clínico do paciente

O tratamento das RAs compreende a retirada imediata do medicamento e a terapêutica habitual para as diferentes manifestações clínicas. Em pacientes com reações graves, a distinção dos mecanismos envolvidos muitas vezes é desnecessária. Reações anafiláticas ou anafilatóides (independentes da presença de anticorpos IgE específicos) terão tratamento emergencial similar.

O tratamento de emergência dessas reações graves deve ser iniciado com a administração subcutânea de solução milesimal de adrenalina, que tem se mostrado efetiva na maioria dos casos<sup>49</sup>. Em estudo recente, Simons *et al.*<sup>50</sup> confirmaram dados anteriormente observados em crianças, de que a aplicação intramuscular de adrenalina na face lateral da coxa garante concentrações plasmáticas mais elevadas e maior precocidade na resposta terapêutica quanto à administração subcutânea no deltóide. Além disso, ela tem sido melhor tolerada<sup>48</sup>. A esse tratamento deve-se adicionar um agente anti-histamínico (intramuscular) e corticosteróide (intravenoso)<sup>13</sup>.

O pré-tratamento com corticosteróides ou com anti-histamínicos H1 ainda é um assunto controverso<sup>14</sup>. Eles vêm sendo indicados em pacientes com risco de ter reações adversas a contrastes iodados<sup>51</sup>.

A dificuldade do manejo clínico do paciente que apresenta RA decorre principalmente do desconhecimento sobre a fisiopatologia e sobre os fatores predisponentes ao desencadeamento de tais reações<sup>16</sup>. Enquanto que para as reações do tipo A, a modificação na dosagem anterior à sua readministração possa ser suficiente, o manejo clínico das RAs depende do conhecimento dos mecanismos responsáveis pelas mesmas<sup>16</sup>. Quando não há testes conclusivos para o diagnóstico preciso, recomenda-se utilizar um medicamento alternativo<sup>16</sup>.

Pacientes com reações aos AINH, sobretudo asma e/ou rinite, beneficiam-se com o afastamento dos mesmos, restrições de alimentos ricos em salicilatos naturais (tomate, morango) e com o uso continuado de antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos<sup>41</sup>. Em casos especiais, em que o uso continuado do AINH é necessário e não se dispõe de um substituto, a dessensibilização está indicada. Nesse caso, o paciente é exposto a doses crescentes do AINH, em intervalos regulares de 20 minutos, até que ocorram os sintomas ou seja atingida a dose terapêutica que deverá ser mantida sem interrupção. A administração continuada levaria à espoliação dos mediadores e permitiria ao paciente manter-se assintomático apesar de estar recebendo o AINH. Este estado de tolerância se perde com a parada do uso regular do AINH<sup>52</sup>.

A dessensibilização, quando há mecanismo dependente de IgE, é um procedimento relativamente seguro e deve ser sempre realizado em ambiente hospitalar. Ele é

indicado em casos em que não há possibilidade de tratamento alternativo<sup>53</sup>.

Pacientes com história prévia de reações alérgicas graves, mesmo as não mediadas por IgE, tais como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hepatite, anemia hemolítica e nefrite, devem ser afastados completamente dos medicamentos envolvidos e não devem ser submetidos a investigação através de testes cutâneos<sup>30</sup>.

Na suspeita de reação adversa a anestésicos locais, geralmente testada durante procedimentos dentários, deve-se inicialmente procurar diferenciá-las de reações vagas, superdosagem, injeção endovenosa inadvertida ou efeito vasoconstritor (como epinefrina) associado. Os anestésicos locais relacionados às reações são de dois grupos químicos: os éteres do ácido benzóico e as amidas, sem reações entre eles. Nas situações onde o medicamento suspeito não é conhecido, deve-se proceder ao teste cutâneo com um anestésico de um dos grupos, a fim de liberá-lo para uso com segurança<sup>51</sup>.

### Conclusões

As reações alérgicas constituem uma fração importante dos eventos adversos decorrentes da exposição a medicamentos e de seu potencial de morbimortalidade. É importante enfatizar a necessidade de notificação das RAs pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância. O custo das RAs para o serviço de saúde muitas vezes é subestimado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados. O fato dos mecanismos imunológicos envolvidos não estarem completamente esclarecidos dificulta a prevenção de novos eventos, excluindo pacientes ditos "alérgicos" do uso de fármacos eficazes e seguros em vários aspectos, o que faz justificar o emprego de alternativas mais dispendiosas e de reserva. O teste cutâneo para avaliação de hipersensibilidade imediata serve basicamente para as reações alérgicas a medicamentos mediadas por IgE. Há evidências crescentes de que células T são capazes de interagir com um fármaco sem que o mesmo esteja quimicamente reativo e sem a necessidade de que ele esteja conjugado a uma molécula carreadora. O novo modelo proposto de apresentação às células T se baseia na hipótese de que um fármaco interage com peptídeos associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade humana, ligando-se aos mesmos. Embora a ligação seja lábil e não covalente, é suficiente para ativar células T, sendo que o tipo de manifestação clínica dependerá das ações efetoras das diferentes subpopulações de células T predominantes nas lesões.

### Referências

1. Adkinson Jr NF, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, *et al.* Task force report: future research needs for prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109: S461-78.
2. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:342-7.

3. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:305-10.
4. Pichler W. Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:285-6.
5. Gruchalla RS. Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:295-6.
6. Burns-Naas L, Meade BJ, Munson AE. Toxic responses of the immune system. In: Klassen CD, editor. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 419-469.
7. Hess DA, Sisson ME, Suria H, Wijsman J, Puvanesasingham R, Madrenas J, et al. Cytotoxicity of sulfonamide reactive metabolites: apoptosis and selective toxicity of CD8+ cells by the hydroxylamine of sulfamethoxazole. *FASEB J.* 1999;13:1688-8.
8. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy.* 2001;1:311-16.
9. Renn CN, Straff W, Dorfmüller A, al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol.* 2002;147:1166-70.
10. Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha-beta T cell clones. *J Clin Invest.* 1997;100:136-41.
11. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton Jr E, Reed C, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yungiger JW, Busse WW. *Allergy Principles and Practice.* 4th ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book 1993. p. 1726-1746.
12. Pinto PL. Alergia a fármacos na criança. *Rev Port Imunoalergol.* 2002;10:197-8.
13. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernadini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:27-32.
14. Mertes PM, Laxenaire M-C. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:240-62.
15. Estelle F, Simons R, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population. A novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:647-51.
16. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111: S548-59.
17. Faria E. Síndrome de alergia múltipla a fármacos. *Rev Port Imunoalergol.* 2002;10:195-96.
18. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Safety.* 2000;22:4515-23.
19. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998;316:1511-14.
20. Kishiyama JL, Tevzorian AT, Ávila P. Drug allergy. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. *Medical Immunology,* 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 294-400.
21. Ewan PW. ABC of allergies: anaphylaxis. *BMJ.* 1998;316:1442-5.
22. Greaves MW, Sabroe R. ABC of allergies: allergy and skin. I – Urticaria. *BMJ.* 1998;316:1147-50.
23. Blauvet A, Hwang ST, Mark CU. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S560-70.
24. Pearlman DS, Bierman CW. Allergic disorders. In: Stiehm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children.* 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 603-643.
25. Sousa RL, Lacerda RM, Leite MA, Almeida GC, Silva IBA. Nefrite intersticial por fármacos. *CCS.* 1993;12:57-63.
26. Pichler W, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax.* 2000;55 (Suppl 2):S61-65.
27. Yawalkar N, Pichler W. Immunohistology of drug-induced exanthems: clues to pathogenesis. *Allergy Clin Immunol.* 2001;1:299-303.
28. Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy.* 2002;57:884-93.
29. Cerny A, Neftel KA, Fux C, Hoigné R. Penicillins. In: Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs.* 14th ed. New York: Elsevier; 2000. p. 810-820.
30. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:744-9.
31. Pichler W. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:301-5.
32. Depta JPH, Pichler W. Cross-reactivity with drugs at the T cell level. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:261-7.
33. Harmening-Pittiglio D, Carlson KB. Anemias hemolíticas autoimunes. In: Harmening D, Calhoun L, Polesky HF, editores. *Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1992. p. 340-367.
34. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1398-1408.
35. Imboden JB, Seaman WE. T lymphocytes and natural killer cells. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. *Medical Immunology.* 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 131-47.
36. Yawalkar N, Egli F, Harl Y, Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:847-55.
37. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annotations of the algorithm for disease management of Drug Hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:667-71.
38. Primeau M-N, Adkinson Jr NF. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:337-41.
39. Li J. The spectrum of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:1-2.
40. Camelo-Nunes IC, Solé D. Mecanismo das doenças alérgicas. In: Borges DR, Hothschild H, editores. *Atualização Terapêutica – Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento.* 21ª ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2003. p. 7-10.
41. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:5-13.
42. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:175-81.
43. Sachs B, Erdmann S, Borchardt I, Drüke P, Merk HF. Drug-induced allergic cytopenia: *in vitro* confirmation by the lymphocyte transformation test. *Arch Intern Med.* 2000;160: 2218-19.
44. Sachs B, Erdmann S, Malte-Baron J, Neis M, al Masaoudi T, Merck HF. Determination of interleukin-5 from drug-specific activated *ex vivo* peripheral blood mononuclear cells as a test system for the *in vitro* detection of drug sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:736-44.
45. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med.* 2002;162:822-6.
46. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy.* 2002;57:1157-8.
47. Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, Hrner DE, Boleman WT, Freeman TM. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:398-403.
48. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result- negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1111-15.
49. Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insect venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S829-34.
50. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:871-3.
51. deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA.* 1997;22:1895-1906.
52. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:180-6.
53. de Maria C, Lebel D, Desroches A, Gawin F. Simple intravenous antimicrobial desensitization method for pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:1532-6.

## Correspondência:

Aparecida Tiemi Nagao-Dias  
 Depto. Análises Clínicas e Toxicológicas  
 Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Ceará  
 Rua Capitão Francisco Pedro, 1210  
 CEP 60430-370 - Fortaleza, CE  
 Fone: (85) 288.8262 – Fax: (85) 288.8292  
 E-mail: tiemindi@yahoo.com.br