

## RELATO DE CASO

# Perda da tolerância 5 dias após suspensão de sulfonamida introduzida através de dessensibilização por reação tardia

Loss of tolerance 5 days after discontinuing sulphonamide introduced via desensitization in delayed reaction

Amanda Rocha Firmino Pereira<sup>1</sup>, Marcelo Vivolo Aun<sup>2</sup>, Nathália Coelho Portilho Kelmann<sup>3</sup>, Antônio Abílio Motta<sup>3</sup>, Jorge Kalil<sup>3</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein\_journal/2020RC5002

## RESUMO

A erupção fixa por drogas é uma reação de hipersensibilidade a medicamento não imediata, caracterizada por placas eritematosas ou violáceas, arredondadas, recorrentes, de bordas bem definidas e que aparecem sempre na mesma localização cada vez que o medicamento culpado é administrado. A prática habitual é evitar a droga envolvida e utilizar um medicamento estruturalmente diferente. Contudo, há situações em que não há terapêutica segura e eficaz. Em tais situações, a dessensibilização é a única opção. Descrevemos o caso de um paciente que apresentou erupção fixa por drogas por sulfametoxazol-trimetoprim, tendo sido submetido à dessensibilização com sucesso, mas necessitou repetição do procedimento duas vezes, por recidiva da reação após reintrodução inadvertida em dose plena. Em reação de hipersensibilidade a medicamento não imediata, a indicação é controversa e não há padronização técnica. Além disso, não se conhece o tempo durante o qual essa tolerância é perdida após a suspensão da droga envolvida. Nas reações não imediatas graves e dos tipos II e III, a dessensibilização está contraindicada. O paciente foi submetido a dessensibilização ao sulfametoxazol-trimetoprim por três vezes — a primeira com recorrência de lesões, e a segunda e terceira sem manifestações, sendo todas concluídas com sucesso e sem uso de pré-medicação.

**Descritores:** Hipersensibilidade a drogas; Combinação trimetoprima e sulfametoxazol; Erupção por droga; Dessensibilização imunológica; Tolerância a medicamentos

## ABSTRACT

The fixed drug eruption is a non-immediate hypersensitivity reaction to drug, characterized by recurrent erythematous or violaceous, rounded, well-defined border plaques, which always appear in the same location every time the culprit drug is administered. The usual practice is to avoid the drug involved and to use a structurally different drug. However, there are situations in which there is no safe and effective therapy. In such situations, desensitization is the only option. We describe the case of a patient who presented fixed eruption due to sulfamethoxazole-trimethoprim, who underwent successful desensitization, but required a repeat procedure twice due to relapse after inadvertent full-dose reintroduction. In non-immediate hypersensitivity reaction to drug, the indication is controversial and there is no technical standardization. Furthermore, the time at which such tolerance is lost after discontinuing the drug involved is unknown. In severe non-immediate reactions of types II and III, desensitization is contraindicated. The patient underwent desensitisation to sulfamethoxazole-trimethoprim three times — the first with recurrence

### Como citar este artigo:

Pereira AR, Aun MV, Kelmann NC, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Perda da tolerância 5 dias após suspensão de sulfonamida introduzida através de dessensibilização por reação tardia. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eRC5002. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020RC5002](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RC5002)

### Autor correspondente:

Amanda Rocha Firmino Pereira  
Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia  
Avenida Dr. Enéas Carvalho Aguiar, nº 155,  
5º andar, bloco 4B – Pinheiros  
CEP: 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 2661-9571  
E-mail: amandafirpe@yahoo.com.br

### Data de submissão:

14/2/2019

### Data de aceite:

25/6/2019

### Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

of lesions and the second and third without manifestations, all concluded successfully and with no premedication.

**Keywords:** Drug hypersensitivity; Trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination; Drug eruptions; Desensitization, immunologic; Drug tolerance

## INTRODUÇÃO

A erupção fixa por drogas (EFD) é uma reação de hipersensibilidade a medicamento (RHM) não imediata, caracterizada por placas eritematosas ou violáceas arredondadas, recorrentes, de bordas bem definidas e que aparecem sempre na mesma localização, cada vez que o medicamento culpado é administrado. Essa reação pode ser causada por muitas drogas diferentes, principalmente pelas sulfonamidas.<sup>(1-7)</sup>

Os mecanismos patogênicos da EFD ainda não estão bem definidos, mas as células TCD8+ parecem desempenhar papel importante no início da lesão epidérmica, com fortes evidências de que residam persistentemente no local das lesões como TCD8+ de memória.<sup>(8)</sup>

A prática habitual é que se evite a droga envolvida e utilize medicamento estruturalmente diferente. Contudo, há situações em que não há terapêutica segura e eficaz, sendo a dessensibilização a única opção. A literatura sobre as dessensibilizações em RHM não imediatas é menos extensa e mais controversa do que para as reações imediatas. Não existem estudos controlados sobre o tema.<sup>(9)</sup>

Descrevemos o caso de um paciente que apresentou EFD por sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) e foi submetido à dessensibilização com sucesso, mas necessitou repetição do procedimento por duas vezes.

## RELATO DE CASO

Homem de 68 anos, portador de síndrome de Young e bronquiectasias sequelares, com diversas hospitalizações por exacerbação, apresentando, às culturas, infecção por *Nocardia sp*, cuja primeira opção terapêutica seria o SMX-TMP.

Refratário a outros esquemas de antibioticoterapia e com relato de que, durante internação em 2002, apresentara máculas eritematosas no corpo após 24 horas do início do tratamento com SMX-TMP, tendo sido encaminhado à Divisão de Imunologia Clínica e Alergia para investigação e avaliação diagnóstica. Havia imprecisão com relação ao intervalo de tomada do último comprimido de SMX-TMP e o aparecimento das lesões. Foi submetido a teste de provocação oral em janeiro de 2013, com dose de 400/80mg, que resultou negativo para

reações imediatas. Foi seguido por provocação para avaliar provável reação tardia, que, após 7 dias do uso domiciliar, cursou com aparecimento de mácula eritemato-violácea em antebraço e membro inferior direito, fugaz, não visualizada pela equipe médica.

No mês seguinte, diante da imprecisão do diagnóstico, foi realizado novamente o teste de provocação oral aberto em duas etapas. Foi administrado inicialmente o placebo, o qual foi negativo, e SMX-TMP, em dose total de 1.600/320mg. Após 40 minutos, o paciente referiu prurido em mãos, sendo mais intenso em mão direita, e, 2 horas após, apresentava lesão em placa eritematosa na face medial do membro superior direito na mesma topografia da reação de 2002, levando ao diagnóstico de EFD, sendo tratado com corticoide oral com resolução.

Em maio de 2014, foi internado para dessensibilização com SMX-TMP, sendo optado por protocolo de 10 dias (Tabela 1).<sup>(10)</sup> Após 24 horas da primeira administração, apresentou lesão na face medial do membro superior direito, face anterior e posterior da coxa esquerda, e face posterior da coxa direita. No terceiro dia, evoluiu com bolhas em palmas das mãos, membro superior direito e pé esquerdo (Figuras 1 a 3). As lesões foram tratadas com corticoide tópico, e prosseguiu-se com a dessensibilização (Figura 4). O procedimento foi finalizado com sucesso, e o paciente manteve o uso de 2.400/480mg ao dia, sem intercorrências.

Em fevereiro de 2015, o paciente mantinha uso do SMX-TMP, quando apresentou quadro de diarreia, e suspendeu o medicamento por conta própria por 5 dias. Após melhora do quadro, tentou reintroduzi-lo, porém, houve recorrência das lesões. Em abril de 2015, foi internado para segunda dessensibilização, que, nessa ocasião ocorreu sem intercorrências e sem necessidade de uso de corticoide, mantendo uso diário de 2.400/480mg ao dia.

**Tabela 1.** Protocolo de dessensibilização via oral a sulfametoxazol-trimetoprim utilizando suspensão pediátrica (1mL=8mg/40mg) e comprimido 80mg/400mg

Dia	Dose	SMX-TMP (mg)
1	1mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMX-TMP	0,4/2
2	2mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMX-TMP	0,8/4
3	4mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMX-TMP	1,6/8
4	8mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMX-TMP	3,2/16
5	1mL da suspensão pediátrica de SMX-TMP	8/40
6	2mL da suspensão pediátrica de SMX-TMP	16/80
7	4mL da suspensão pediátrica de SMX-TMP	32/160
8	8mL da suspensão pediátrica de SMX-TMP	64/320mg
9	1 comprimido de SMX-TMP	80/400mg
10	2 comprimidos de SMX-TMP	160/800mg

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim.



Figura 1. Lesão eritemato-bolhosa em região palmar



Figura 2. Lesão bolhosa eritemato-violácea em região plantar



Figura 3. Lesão eritemato-bolhosa em membro superior



Figura 4. Lesão com eritema residual em face posterior do membro inferior após tratamento com corticoide

Em junho de 2015, por apresentar critérios clínicos de cura, teve o tratamento para *Nocardia* suspenso. Após 30 dias, novos sintomas surgiram, sendo instituídos tratamentos alternativos sem controle clínico. Por conta própria, o paciente fez uso do SMX-TMP 400/80mg 1 comprimido a cada 12 horas com aparecimento de lesões duas horas após ingestão do segundo comprimido. Foi reencaminhado em setembro de 2015 e, pela terceira vez, foi realizada a dessensibilização, sem intercorrências, obtendo alta com 2.400/480mg ao dia, sem interrupções. Todos os procedimentos foram realizados mediante assinatura de consentimento livre e informado, utilizando o mesmo protocolo.

## DISCUSSÃO

A dessensibilização é uma indução de tolerância transitória. Em RHM não imediatas, não há padronização técnica e não se conhece em que tempo essa tolerância é perdida após a suspensão da droga envolvida. O tempo pode depender do tipo de reação, droga e de fatores relacionados ao paciente. Pacientes dessensibilizados que suspenderam a droga necessitam ser submetidos a novo procedimento para nova indução da tolerância.<sup>(9)</sup>

Nas reações não imediatas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome



de hipersensibilidade induzida e pustulose exantemática generalizada aguda) e nas reações não imediatas dos tipos II e III, a dessensibilização está contraindicada.<sup>(9,11)</sup> Ocasionalmente, bolhas podem se desenvolver nas lesões de EFD, raramente abrangendo grandes superfícies corpóreas, entidade que vem sendo então denominada como EFD bolhosa disseminada (EFDBD).<sup>(1,12)</sup> Estudo iraniano concluiu que muitos casos de EFD como de EFDBD são apresentados pela primeira vez como EFD com lesões limitadas, que resultam em disseminação por repetidas exposições ao medicamento causador. O que foi mais observado entre o grupo de antibióticos, especialmente o SMX-TMP, e o local mais envolvido foi o membro superior.<sup>(6)</sup> A EFDBD poderia ser considerada contraindicação para a dessensibilização, mas é importante frisar a ausência ou escassez de sintomas constitucionais e o não comprometimento de vísceras.<sup>(1,12)</sup>

Na literatura, existem relatos de dessensibilização com sucesso em pacientes com reações não imediatas para diversos medicamentos.<sup>(8,13-16)</sup> Porém, estes são questionáveis, já que, em muitos, o diagnóstico de hipersensibilidade ao fármaco não foi confirmado por testes, incluindo o de provocação.<sup>(9)</sup>

Um estudo em um paciente com EFD que foi dessensibilizado com alopurinol buscou avaliar as mudanças produzidas na epiderme lesional durante o procedimento. Acredita-se que, na dessensibilização, as células reguladoras TCD4+CD25+ migram para o local da lesão, exercendo efeito de supressão na função efetora das células T CD8+.<sup>(8,17)</sup>

Em qualquer reintrodução de droga em paciente que tenha experimentado uma RHM, há risco de que a mesma reação possa ocorrer e manifestações mais extensas possam ser provocadas, por isto é sempre interessante que a dessensibilização ocorra em ambiente hospitalar, lembrando que as complicações em reações não imediatas podem ocorrer em horas ou mesmo dias.<sup>(11,18)</sup>

Os protocolos encontrados para as RHM não imediatas variam em duração de horas a semanas. Parece não haver vantagem da via intravenosa sobre a oral, também não há consenso sobre o valor da pré-medicação e se há influência na eficácia da dessensibilização.<sup>(9)</sup> Há relatos de pacientes com HIV que apresentaram intercorrências durante e após a dessensibilização com sulfonamidas.<sup>(19,20)</sup>

Após revisão de literatura sobre o assunto, cobrindo o período de 1987 a 2019, este parece ser o primeiro relato de caso de dessensibilização com sulfa em um paciente com EFDBD, que evoluiu com recidiva da reação após reintrodução da droga em dose terapêutica, mostrando a perda da tolerância após suspensão

da droga por poucos dias. Seria interessante observar também que nosso paciente não apresentou manifestações durante a segunda e terceira dessensibilização, diferente da primeira, talvez por resgate precoce dos CD4+ CD25+ de memória.

## CONCLUSÃO

Relatamos um caso em que o paciente foi submetido à dessensibilização a sulfametoxazol-trimetoprim por três vezes, sendo todas bem-sucedidas e sem uso de pré-medicação. Este paciente, mesmo mantendo o uso do medicamento por meses, ao interrompê-lo, não apresentou tolerância adquirida. Portanto, nos casos de doenças crônicas, seria desejável sustentar a tolerância alcançada após dessensibilização.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Pereira AR: <http://orcid.org/0000-0003-1536-5291>

Aun MV: <http://orcid.org/0000-0001-9882-5200>

Kelmann NC: <http://orcid.org/0000-0003-1912-4049>

Motta AA: <https://orcid.org/0000-0003-0276-3362>

Kalil J: <http://orcid.org/0000-0001-8415-4274>

Giavina-Bianchi P: <http://orcid.org/0000-0002-1034-7580>

## REFERÊNCIAS

1. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
2. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):309-11.
3. Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU, Kang HR. Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(5):415-20.
4. Emre S, Ahsen H, Aktaş A. Ornidazole-induced fixed drug reaction on sole: case report and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(3):294-6. Review.
5. Can C, Akkelle E, Bay B, Arıcan O, Yalçın O, Yazıcıoğlu M. Generalized fixed drug eruption in a child due to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):413-5.
6. Kavoussi H, Rezaei M, Derakhshandeh K, Moradi A, Ebrahimi A, Rashidian H, et al. Clinical Features and Drug Characteristics of Patients with Generalized Fixed Drug Eruption in the West of Iran (2005-2014). *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:236703.
7. Kouotou EA, Nansseu JR, Ngono VN, Tatah SA, Zoung-Kanyi Bissek AC, Ndjitoyap Ndam EC. Prevalence and Clinical Profile of Drug Eruptions among Antiretroviral Therapy-Exposed HIV Infected People in Yaoundé, Cameroon. *Dermatol Res Pract*. 2017;2017:6216193.
8. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology*. 2004;209(1):29-32.
9. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JS, Bircher AJ; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68(7):844-52. Review.

10. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(6):1001-5.
11. Zaouak A, Ben Salem F, Ben Jannet S, Hammami H, Fenniche S. Bullous fixed drug eruption: A potential diagnostic pitfall: a study of 18 cases. *Therapie.* 2019;74(5):527-30.
12. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):726-32.
13. Audiacana M, Echechipia S, Fernandez E, Urrutia I. Desensitization in a case of fixed drug eruption from allopurinol. *Clin Exp Allergy.* 1990;(Suppl 1):121.
14. Garces M, Alonso L, Perez R, Marcos L, Juste S, Blanco J, et al. Successful oral desensitization in a patient with fixed eruption from allopurinol. *Allergy.* 1995;50 suppl 26:213.
15. Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(5):1171-2.
16. Umpiérrez A, Cuesta-Herranz J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Figueredo E, Sastre J. Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 1):286-7.
17. García Rodríguez R, Galindo Bonilla PA, Feo Brito FJ, Gómez Torrijos E, Borja Segade J, Lara de la Rosa P, et al. Chronic desensitization to quinolones in fixed drug eruption. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(1):76-7.
18. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(3 Pt 1):314-9.
19. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, Stein A, Torres RA, Giffen CA, Wesley M, Sarracco T, Cooper EC, Dratter V, Smith JJ, Frost KR; American Foundation for AIDS Research (amfAR) Community-Based Clinical Trials Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis.* 2001;184(8):992-7.
20. Féguéux S, De Truchis P, Balloul H, Maslo C, Matheron S, Coulaud JP. Sulphadiazine desensitization in AIDS patients. *AIDS.* 1991;5(10):1275-6.