

Febre induzida por fármacos

Drug fever

Data de receção / Received in: 11/05/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/10/2024

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (4): 221-226

Liliana Pereira Dias¹ , Margarida Areia¹ , Susana Cadinha¹ , Maria João Sousa¹ , Daniela Malheiro¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Gaia-Espinho, Portugal

2.º prémio melhor caso clínico. Sessão casos clínicos Alergia a fármacos, anafilaxia e doenças imunoalérgicas fatais, Rinite/RS e Outros na 44ª Reunião Anual da SPAIC.

Contribuição dos autores: Os autores atestam que todos os autores listados na página de capa contribuíram significativamente para o trabalho apresentado, leram o manuscrito, atestaram a validade e legitimidade dos dados e concordam com a submissão na Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA).

RESUMO

Introdução: A febre induzida por fármacos (FIF) é uma reação adversa frequentemente subdiagnosticada. A principal característica clínica baseia-se na resolução da febre com a suspensão do fármaco e recorrência após reintrodução. Estão descritos cinco potenciais mecanismos. No entanto, estes são ainda pouco compreendidos e a FIF é um diagnóstico de difícil confirmação. **Casos clínicos:** Descrevemos seis casos clínicos de FIF que consideramos que englobam os mecanismos mais prováveis: reação de hipersensibilidade tipo I, reação de hipersensibilidade tipo IV, resposta idiossincrática, ação farmacológica e relacionado com a administração do fármaco (por contaminação e reação infusional). **Discussão/Conclusão:** O diagnóstico de FIF implica elevado grau de suspeição e exclusão de outras etiologias. A febre pode preceder ou acompanhar reações mais graves, pelo que a reintrodução do fármaco deve ser ponderada individualmente.

Palavras-chave: Febre, hipersensibilidade, reações adversas.

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Drug fever is an adverse reaction that is often underdiagnosed. It is clinically characterized by a fever that coincides with the administration of the drug and subsides after its interruption. Five mechanisms have been tentatively descri-

<http://doi.org/10.32932/rpia.2024.12.150>

bed. However, these are still poorly or incompletely understood, and drug fever is a diagnosis challenging to confirm. **Clinical cases:** We describe six clinical cases of drug fever whose most likely associated mechanisms were type I hypersensitivity reactions, type IV hypersensitivity reactions, idiosyncratic reactions, direct extensions of the pharmacologic action of the drug and related to the drug's administration (contamination and infusion). **Discussion/Conclusion:** A proper diagnosis of a drug fever implies a high degree of suspicion and exclusion of other aetiologies. Fever may precede or coincide with more severe reactions. Therefore, the reintroduction of the drug must be considered in each case.

Keywords: Adverse reactions, drug fever, hypersensitivity.

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A febre induzida por fármacos (FIF) é uma reação adversa a fármacos (RAF), cujo diagnóstico pode ser difícil e exige elevada suspeita diagnóstica. Os dados na literatura são escassos, sendo reportada uma incidência de 3-5% de todas as RAF. No entanto, a incidência real é desconhecida, pelo incorreto diagnóstico e pelo subdiagnóstico (1,2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A FIF caracteriza-se por quadro de febre ($T > 38,0^{\circ}\text{C}$) que coincide temporalmente com a administração de um fármaco na ausência de outras condições subjacentes, sendo por isso um diagnóstico de exclusão (2). A principal característica clínica é a resolução da febre após a suspensão do fármaco implicado. A recorrência após a reintrodução do agente suspeito reforça o diagnóstico. No entanto, esta deve ser ponderada individualmente atendendo ao risco/benefício, pois a FIF pode preceder ou acompanhar reações graves (2,3).

A sensibilização da comunidade médica para este quadro é clinicamente relevante, evitando exames complementares e antibioterapia desnecessária, assim como prolongamento dos internamentos hospitalares.

Mecanismos da FIF

Cinco mecanismos foram identificados. De acordo com Patel *et al*, podem dividir-se em efeitos do fármaco no mecanismo de termorregulação, relacionado com a administração do fármaco, ação farmacológica, resposta idiosincrática e reação de hipersensibilidade (RHs) (2).

Neste artigo os autores apresentam 6 casos clínicos (CC) de FIF com o objetivo de sensibilizar para o diagnóstico desta entidade e discutir os mecanismos implicados.

CASOS CLÍNICOS

Caso I

Doente de 62 anos, sexo feminino, sob tratamento com trastuzumab-emtansina (T-DMI), por carcinoma da mama. No final da perfusão do 10.º ciclo de T-DMI, iniciou exantema macular pruriginoso localizado à face e tórax, dispneia, hipoxemia (SpO_2 ar ambiente, 88%), tremores e febre ($38,0^{\circ}\text{C}$). A reação foi tratada com adrenalina (0,5mg), hidrocortisona (200mg) e clemastina (2mg).

Observado por Imunoalergologia, foram realizados testes cutâneos por picada (TCP) a trastuzumab (21mg/ml) e T-DMI (20mg/ml) e intradérmicos (ID) a trastuzumab (1/100, 1/10 e 1/1) e T-DMI (1/100 e 1/10), sendo os ID com T-DMI positivos (2mg/ml[1/10]). Assim, a hipersensibilidade tipo I foi considerada o mecanismo mais pro-

vável. Os tratamentos subsequentes com T-DMI foram realizados segundo protocolo de dessensibilização (3 bolsas, 14 passos, dose cumulativa: 187,2mg), tendo mantido febre e tremores apenas no primeiro tratamento, sem intercorrências posteriores, após ajuste da pré-medicação (paracetamol 1000 mg).

Caso II

Doente de 36 anos, sexo feminino, sob tratamento com trimetoprim-sulfametoxazol de 12-12 horas por mastite. No segundo dia de tratamento, iniciou quadro de exantema maculopapular pruriginoso generalizado e febre (38,2°C). Medicada com hidrocortisona (200 mg) e clemastina (2mg) e alterada antibioterapia para flucloxacilina, com resolução do quadro em dois dias. Encaminhada para a Imunoalergologia, onde foram realizados TCP com trimetoprim-sulfametoxazol (96mg/ml), ID com trimetoprim-sulfametoxazol (9,6 mg/ml) com leitura imediata e tardia (48h) e testes epicutâneos – 10% em vaselina (Chemotechnique diagnostics, Vellinge, Suécia®) e 1/100, 1/10 e 1/1-960mg/ml com formulação endovenosa–, com resultados negativos. Prosseguiu-se para prova de provocação oral (PPO), tendo iniciado sintomas reprodutíveis (febre e lesões cutâneas), 6h após terminar a prova. Resolução do quadro em 3 dias após tratamento com paracetamol (1000 mg) e prednisolona (40 mg). O teste de transformação linfocitária (TTL) com trimetoprim-sulfametoxazol demonstrou sensibilização provável (SI≥3) (0,1 ug/ml SI 5,3; 1ug/mL SI 12,4; 10 ug/mL SI 9,4; e 100ug/mL SI 3,1).

Caso III

Doente de 60 anos, sexo masculino, medicado com azatioprina 25 mg por quadro de encefalite autoimune, com aumento para 50 mg no 15.º dia de tratamento. Três dias após o aumento de dose, iniciou febre (40,0°C), tremores e mialgias. Realizado estudo analítico, com aumento dos parâmetros inflamatórios (leucocitose: 15260/uL; PCR: 17,08 mg/ml). Suspendeu azatioprina e iniciou antibioterapia empírica com cefuroxima, sem objetivação de

febre nos dias seguintes. Após 1 semana reintroduziu azatioprina 25 mg, com episódio reprodutível (febre, tremores e mialgias) após 3 dias de tratamento e resolução em 2h após administração de paracetamol (1000mg).

Caso IV

Doente de 70 anos, sexo masculino, sob tratamento com rituximab por leucemia linfocítica crónica (LLC), com antecedente de doença renal crónica. No primeiro ciclo de tratamento, 3h após a perfusão de rituximab iniciou febre (40,0°C) e tremores generalizados. Resolução com paracetamol e fluidoterapia. O fármaco foi tolerado em ciclos posteriores com incrementos graduais de 50ml/h do ritmo de perfusão (início a 100 ml/h) até máximo 250 ml/h.

Caso V

Doente de 51 anos, sexo feminino, sob tratamento com pembrolizumab por adenocarcinoma do cólon. No primeiro dia de tratamento apresentou tremores e febre (39,0°C) 6h após o término da administração de pembrolizumab por cateter venoso central (CVC), quadro reprodutível no 2.º e 3.º ciclos. Antes de iniciar o 4.º ciclo de tratamento, 2h após a administração de paracetamol pelo CVC teve episódio de tremores, febre (40,0°C) e vômitos. Foram realizadas hemoculturas colhidas pelo CVC e cateter venoso (CV) periférico, com diagnóstico de bacteriemia por *Aeromonas hydrophila* (isolamento CVC e periférico), pelo que realizou tratamento com ceftriaxone (14 dias). Administração regular de pembrolizumab em CV periférico, sem intercorrências.

Caso VI

Doente de 61 anos, sexo masculino, sob oxaliplatina por carcinoma colorretal. Durante 9.º e 10.º ciclos, no final da perfusão, apresentou tremores, eritema facial e febre (38,0°C). Episódio reprodutível após a administração de oxaliplatina a 160 ml/h. Tratamentos posteriores, sem intercorrências após redução do ritmo de perfusão (100 ml/h).

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A FIF implica alto grau de suspeita diagnóstica (2). Encontram-se descritos cinco mecanismos que os autores pretendiam exemplificar com cada um dos casos clínicos (Tabela I).

O mecanismo mais comum da FIF é RHs, sendo o mais frequente por RHs tipo I (2). A maioria das RHs apresentam outros sintomas associados, estando descritas manifestações cutâneas em 18-29% dos casos, facilitando o diagnóstico (4). No entanto, o diagnóstico é difícil na ausência de outras manifestações clínicas sugestivas de hipersensibilidade (4).

Relativamente ao caso clínico (CC) I, os autores consideram que o mecanismo mais provável é por RHs tipo I. Esta caracteriza-se fisiopatologicamente pela ativação e desgranulação de basófilos e mastócitos, que conduzem à libertação de mediadores vasoativos, responsáveis por desencadear reações com espectro de gravidade variável, tratando-se, neste caso, de anafilaxia (5). Os ID positivos apoiam o mecanismo de hipersensibilidade tipo I. O pro-

coloco de tratamento sob dessensibilização permitiu à doente tolerar o tratamento.

Um segundo mecanismo para a FIF por hipersensibilidade é através da resposta imune mediada por linfócitos T (reação tipo IV), ilustrado no CC II. O mecanismo da pirexia está relacionado com a produção de fatores solúveis não pirogênicos (linfocinas) que ativam macrófagos teciduais para produzirem e libertarem pirogênicos endógenos (4,5). No CC II as manifestações cutâneas que acompanham o quadro de febre sugerem um mecanismo de hipersensibilidade, sendo que o início da reação >2h após o tratamento sugere um mecanismo mediado por células T. A PPO com reprodutibilidade dos sintomas e o TTL com sensibilização provável sustentam o diagnóstico.

As reações idiossincráticas são raras e caracterizam-se por uma resposta imprevisível, independente da dose e gravidade clínica variável (6).

A azatioprina é um imunossupressor amplamente utilizado no tratamento de doenças autoimunes. No entanto, em alguns casos, estão descritas reações idiossin-

Tabela I. Mecanismos mais prováveis de febre induzida por fármacos

	Fármaco	Idade	Sexo	Indicação	Relação temporal	Temp. (máx)	Outros sintomas	Mecanismo febre
I	Trastuzumab- -emtansina (187,2 mg)	62	F	Carcinoma mama	Durante infusão	38,0°C	Exantema, dispneia e tremores	Hipersensibilidade tipo I
II	Trimetoprim- sulfametoxazol (960 mg)	34	F	Mastite	2 dias	38,2°C	Exantema	Hipersensibilidade tipo IV
III	Azatioprina (50 mg)	60	M	Encefalite	>2 semanas	40,0°C	Tremores e mialgias	Idiossincrasia
IV	Rituximab (650 mg)	70	M	Leucemia linfóide crónica	3 horas	40,0°C	Tremores	Relacionada com efeito farmacológico
V	Pembrolizumab (216 mg)	51	M	Adenocarcinoma colon	>6 horas	39,0°C	Tremores e vômitos	Relacionada com administração
VI	Oxaliplatina (158,1 mg)	61	M	Neoplasia colorretal	Durante a infusão	38,0°C	Tremores e eritema facial	Relacionada com administração

Legenda: F – Feminino; M – Masculino.

cráticas com diferente espectro de manifestações clínicas. A sua etiologia não está esclarecida, mas alguns estudos sugerem que enzimas hepáticas, como a tiopurina-metil-transferase, podem estar envolvidas na metabolização da azatioprina e influenciar a suscetibilidade a reações idiossincráticas (7). Os autores consideram que o mecanismo mais provável do CC III é por idiossincrasia pelo fármaco implicado, reação imprevisível e independente da dose.

A FIF pode estar associada ao próprio efeito farmacológico. O exemplo mais comum é a febre após quimioterapia (2). O tratamento com rituximab em doentes com neoplasias, como LLC, está associado a reação de lise tumoral, uma complicação potencialmente grave que ocorre por destruição rápida das células cancerígenas, libertando uma grande quantidade de mediadores celulares (substâncias pirogénicas) (8). Fatores de risco para este tipo de reação incluem alta carga tumoral, doença avançada e função renal comprometida, presentes no CC IV (9). Medidas gerais como hidratação e redução da velocidade de infusão podem permitir a realização do tratamento, tal como no CC IV.

Por fim, a FIF também pode estar relacionada com a administração do fármaco por mecanismo de contaminação, sendo este associado a administração de soluções endovenosas com libertação de pirogénios exógenos por contaminação da via de administração ou flebites químicas, ou infusional, ilustrados nos CC V e VI, respetivamente.

O CC V pretende realçar a importância de uma história clínica detalhada e um exame físico minucioso. Apesar de o início da febre se relacionar temporalmente com a administração do fármaco e ceder com a sua suspensão, a via de administração deve ser considerada, sendo, neste CC, uma bacteriemia a *A. hydrophila* a etiologia da febre.

As reações infusionais e as reações por libertação de citocinas a biológicos ocorrem tipicamente na primeira infusão e podem apresentar-se com sintomas leves a graves, incluindo rubor, calafrios e febre. A diferença destes tipos de reações está relacionada com a natureza auto-

limitada nos tratamentos seguintes e resposta à pré-medicação das reações infusionais (10). No CC VI, o doente apresenta uma reação grau I – ligeira (escala gravidade reações de hipersensibilidade – RCUH), com tolerância ao tratamento após ajuste do ritmo de infusão.

O diagnóstico de FIF tem implicações clínicas importantes. Foram identificados 5 mecanismos, que podem estar associados a reações graves, pelo que a reintrodução do fármaco deve ser ponderada individualmente.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Liliana Pereira Dias  0000-0003-2285-4333

Margarida Areia  0000-0002-8274-2686

Susana Cadinha  0000-0001-6259-6135

Maria João Sousa  0000-0003-1211-856X

Daniela Malheiro  0000-0002-8789-710X

Autor correspondente

Liliana Pereira Dias 

Serviço de Imunoalergologia,

Unidade Local de Saúde Gaia-Espinho,

Rua Conceição Fernandes

4434-502 Vila Nova de Gaia

E-mail: liliana.pereira.dias@ulsge.min-saude.pt

REFERÊNCIAS

1. Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm* 1993; NS33(10):39-42. doi: 10.1016/s0160-3450(15)30635-8.
2. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (1): 57-69. doi: 10.1592/phco.30.1.57.
3. Zhang C, Van DN, Hieu C, Craig T. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: Determine the cause and prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(5):483-5. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.004.
4. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 12(14):60. doi: 10.1186/s13223-018-0289-y.

5. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78 (11):2851-74. doi: 10.1111/all.1588.
6. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020; 13;154(5):178-84. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.
7. Buhl MA, Gómez G, Collado MV, Oddo EM, Khoury M, Azurmen- di PJ, Sarano J. Genetic polymorphisms of thiopurine methyltrans- ferase and incidence of adverse events in patients with medical indication of azathioprine. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(2):65-70.
8. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, Ohue Y, Takemoto S, Mizoguchi K, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most common- ly observed on post-treatment days 3 and 4. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):615-9. doi: 10.1007/s00520-015-2820-8.
9. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578-86. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x.
10. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to thera- peutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Aller- gy Clin Immunol* 2018 Jul;142(1):159-70.e2. doi: 10.1016/j.jaci. 2018.02.018.