**TÍTULO: Reações de hipersensibilidade aos Agonistas do receptor e análogos do GLP1:** uma revisão integrativa de literatura

**Autores:**

# **Pedro Gomes Couto MARINHO** **1**

# **Carla Rívia Padilha de ALMEIDA 2**

# **Carolina Wanderley Lopes de OLIVEIRA 2**

# **Lucas Correia de Araújo NOVAIS 2**

# **Luísa Ferro Braga Laurindo de Cerqueira LIRA 1**

**Maria Eduarda Ribeiro MACHADO 2**

**Renato Leão Praxedes ARAÚJO 3,4**

**Cynthia Mafra Fonseca de LIMA 3,4,5**

**Filiação:**

**1-** **Centro Universitário de Maceió – UNIMA | AFYA. Maceió, Alagoas, Brasil**

**2- Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Cesmac. Maceió, Alagoas Brasil**

**3-Docente Centro Universitário Cesmac. Maceió, Alagoas, Brasil**

**4-Docente convidado Universidade Federal de Alagoas-UFAL, Maceió, Alagoas, Brasil**

**5-Médico Assistente Serviço de Alergia e Imunologia do HUPAA- Alagoas, Brasil**

**Descritores: Drug allergy, Anaphylaxis, Glucagon‐like peptide‐1 receptor, GLP-1 receptor agonist, Hypersensivity.**

**RESUMO**

INTRODUÇÃO: agonistas do receptor e análogos do GLP1(polipeptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) são fármacos usados ​​no tratamento do diabetes tipo 2. As reações adversas a esses medicamentos frequentemente envolvem sintomas gastrointestinais, mas também tem sido descritas raras reações de hipersensibilidade.

OBJETIVO: analisar os artigos publicados sobre reações de hipersensibilidade aos agonistas e análogos de GPL-1.

METODOLOGIA: Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, a partir de artigos disponíveis nas bases de dados Medline - via PubMed, utilizando as seguintes estratégias de busca: “GLP-1 receptor agonist” “hypersensivity”, “Delayed hypersensitivity” “Anaphylaxis”, “glucagon‐like peptide‐1 receptor agonists”, selecionando artigos em inglês publicados nos últimos 5 anos, com o uso do operador booleano “AND”. Foram excluídas teses de dissertação, livros, artigos incompletos ou duplicados e estudos que apresentassem fuga ao tema desta revisão. Foram selecionados inicialmente 35 artigos. Após 3 etapas de seleção: leitura de título, leitura do resumo e leitura completa, foram selecionados 17 artigos.

RESULTADOS: foram analisados 13 relatos de casos, 1 relato de série de casos, 1 revisão sistemática de relatos de casos, 2 estudos coortes. Nove publicações descreveram relatos de reações imediatas, sendo 8 de anafilaxias. Um desses artigos descreveu, pela primeira vez, realização de dessensibilização em dois casos de pacientes anafiláticos a Exenatide. Reações cutâneas não imediatas (tardias) foram relatadas em 4 artigos.

Os testes cutâneos intradérmicos nas diluições 1: 100, 1:100 e 1:10 foram utilizados na investigação das reações imediatas e não imediatas.

A média de tempo entre o aparecimento das lesões cutâneas e início do uso do medicamento foi entre 3 a 6 semanas. A Liraglutida e a Tirzepatida foram mais as drogas mais citadas.

Embora ainda não haja estudos conclusivos sobre a reatividade cruzada entre esses medicamentos, um estudo de casos descreveu reação à Exenatida e à Lixisenatida, mas não à Liraglutida. Em relação à anafilaxia, a coorte que estudou Lixisenatida apresentou menor incidência em comparação à coorte envolvendo Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida e Semaglutida.

CONCLUSÃO: os dados sobre hipersensibilidade aos agonistas do receptor e análogos do GLP1 são escassos, porém tem sido descrito casos de anafilaxia. A sensibilização pode ser investigada através de testes cutâneos, porém ainda não há padronização e está recomendado uso de controles.

Evidencia-se a necessidade de vigilância contínua para manejo das reações sistêmicas e interrupção do tratamento.

A dessensibilização pode ser uma opção terapêutica, porém, ainda são necessários estudos para padronização de protocolos.

A reatividade cruzada entre os agonistas do receptor GLP-1 é desconhecida. Até que estes dados estejam disponíveis, agonistas alternativos dos receptores GLP-1 devem ser usados ​​com cautela em pacientes com histórico de anafilaxia ou angioedema.

Pode haver uma diferença significativa no risco de anafilaxia entre medicamentos desta classe. Em alguns estudos, a Lixisenatida tem demonstrado ter o risco mais baixo.

Referências

1-Kyriakos G, Diamantis E, Memi E, Elefsiniotis I. An uncommon case of dulaglutide-related morbilliform drug eruption. Cureus. 2022; 14(1):21536.

2-Rzepka PV, Kaffenberger JA. A case of morbilliform drug eruption to dulaglutide. J Clin Aesthet Dermatol. 2020; 13(4): 13.

3 Liu T, Yao L. M001 angioedema and anaphylaxis induced by dulaglutide use. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123(5): S64.

4-Quadri H, Ataallah B, Haggerty G. Anaphylactic reaction to dulaglutide: a glucagon like peptide- 1 receptor agonist. J Endocr Soc. 2021; 5(Suppl 1): A367–A368.

5- Karakousis N, Kostakopoulos NA, Georgakopoulou VE, Pyrgioti EE, Georgakopoulos PN. A rare case of dulaglutide-associated angioedema in a male patient. Cureus. 2021; 13(11):20041.

6 Steveling EH, Winzeler B, Bircher AJ. Systemic allergic reaction to the GLP-1 receptor agonist exenatide. J Pharm Technol. 2014; 30(5): 182–186.

7 Pérez E, Martínez-Tadeo J, Callero A, Hernández G, Rodríguez-Plata E, García-Robaina JC. A case report of allergy to exenatide. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(6): 822–823.

8 Ornelas C, Caiado J, Lopes A, Pereira Dos Santos M, Pereira Barbosa M. Anaphylaxis to long-acting release exenatide. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018; 28(5): 332–334.

9-Shamriz O, NaserEddin A, Mosenzon O, Sviri S, Tal Y. Allergic reaction to exenatide and lixisenatide but not to liraglutide: unveiling anaphylaxis to glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Diabetes Care. 2019; 42(9): e141–e142.

10 Carvallo A, Silva C, Gastaminza G, D'Amelio C. Delayed hypersensitivity reaction to liraglutide: a case report. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 30(5): 367–369.

11 Yeğit OO, Sarıbeyliler G, Karadağ P, Demir S, Gül N, Ünal D, et al. The first successful desensitization protocol in exenatide allergy: a case report. Allergy Asthma Clin Immunol. 2023; 19(1): 2.

12 Shetty R, Basheer FT, Poojari PG, Thunga G, Chandran VP, Acharya LD. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: a systematic review of case reports. Diabetes Metab Syndr. 2022; 16(3):102427.

13 Ouellette S, Frias G, Shah R, Alamgir M, Wassef C. Dermal Hypersensitivity Reaction to Semaglutide: Two Case Reports. J Drugs Dermatol. 2023;22(4):413-416.

14 Barroso B, Gómez-López A, Valverde-Monge M, Betancor D, de Las Heras M, Sastre J. Hypersensitivity Reactions to the GLP-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide: A Case Series. J Investig Allergol Clin Immunol. 2024;34(2):133-135.

15 Le TTB, Minh LHN, Devi P, Islam N, Sachmechi I. A Case Report of Systemic Allergic Reaction to the Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Tirzepatide. Cureus. 2024;16(1):e51460.

16-Anthony MS, Aroda VR, Parlett LE, et al. Risk of Anaphylaxis Among New Users of GLP-1 Receptor Agonists: A Cohort Study. Diabetes Care.

17 Pradhan R, Montastruc F, Rousseau V, Patorno E, Azoulay L. Exendin-based glucagon-like peptide-1 receptor agonists and anaphylactic reactions: a pharmacovigilance analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(1):13-14.