

Além da IgE: a emergência do MRGPRX2 como via de ativação mastocitária em reações imediatas a fármacos

Beyond IgE: the emergence of MRGPRX2 as a mediator of Immediate reactions

Maurício Domingues Ferreira¹ , Paulo Eduardo Silva Belluco² 

Prezado Editor,

As reações imediatas a fármacos constituem uma importante causa de eventos adversos em ambientes hospitalares, perioperatórios e ambulatoriais. Tradicionalmente, essas manifestações têm sido atribuídas predominantemente a mecanismos mediados por IgE. Entretanto, avanços recentes na imunologia mastocitária demonstraram que uma parcela dessas reações pode ocorrer por mecanismos independentes de IgE, especialmente por meio da ativação do receptor MRGPRX2 (*Mas-related G protein-coupled receptor X2*). A ativação direta de mastócitos por esse receptor, sem necessidade de sensibilização prévia, pode produzir manifestações clínicas frequentemente indistinguíveis da anafilaxia clássica mediada por IgE, o que representa um desafio diagnóstico relevante e impacta o manejo terapêutico¹⁻³.

O MRGPRX2 apresenta expressão particularmente elevada em mastócitos cutâneos, com menor expressão em mastócitos pulmonares e gastrointestinais, o que pode contribuir para o predomínio de manifestações dermatológicas nas reações mastocitárias induzidas por fármacos^{1,2,4}. Esse receptor responde a diversas moléculas catiônicas estruturalmente distintas, permitindo que fármacos de diferentes classes terapêuticas induzam ativação mastocitária direta⁴. Entre os agentes mais estudados destacam-se fluoroquinolonas, vancomicina, opioides e bloqueadores neuromusculares, capazes de desencadear manifestações clínicas semelhantes às reações alérgicas por interação direta com o receptor mastocitário^{2,3}.

A relevância desse mecanismo foi consolidada em 2015, quando McNeil e colaboradores identificaram o receptor mastocitário murino MrgprB2 como responsável por reações anafiláticas independentes de IgE induzidas por diversos fármacos, estabelecendo o MRGPRX2 humano como o receptor funcional correspondente nessas respostas. Esse achado ampliou significativamente a compreensão da fisiopatologia das reações imediatas a medicamentos, demonstrando que parte dessas manifestações pode resultar da ativação farmacológica direta de mastócitos, e não exclusivamente de mecanismos adaptativos mediados por IgE³.

Nas reações alérgicas clássicas, ocorre a produção de IgE específica e a subsequente ativação de mastócitos e basófilos via o receptor FcεRI. Em contraste, nas reações associadas ao MRGPRX2, o próprio fármaco atua como agonista do receptor, desencadeando degranulação mastocitária imediata e a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, triptase, prostaglandinas e citocinas⁴. Como consequência, manifestações como urticária, broncoespasmo, flushing e hipotensão podem ocorrer já na primeira exposição ao medicamento, sem necessidade de sensibilização prévia^{1,2}.

Na Tabela 1, apresenta-se uma comparação entre reações imediatas mediadas por IgE e pela ativação do receptor MRGPRX2. Embora compartilhem manifestações clínicas semelhantes, esses mecanismos diferem quanto à fisiopatologia, à necessidade de sensibilização prévia e às implicações diagnósticas e terapêuticas.

¹Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas - São Paulo, SP, Brasil.

²Câmara dos Deputados, Departamento de Atenção à Saúde - Brasília, DF, Brasil.

Tabela 1

Comparação entre reações imediatas IgE-mediadas e mediadas por MRGPRX2

Característica	Reações IgE-mediadas	Reações mediadas por MRGPRX2
Mecanismo	Imunológico (hipersensibilidade tipo I)	Não imunológico (ativação farmacológica direta)
Necessidade de sensibilização prévia	Presente	Ausente
Primeira exposição	Geralmente não ocorre reação	Pode ocorrer reação
Receptor envolvido	FcεRI (ligação IgE específica)	MRGPRX2
Tipo de resposta	Adaptativa, antígeno-específica	Inata/farmacológica, não específica
Ligantes	Alérgenos específicos	Moléculas catiônicas (fármacos, peptídeos)
Exemplos de fármacos	Penicilinas, alguns biológicos	Fluoroquinolonas, vancomicina, opioides, bloqueadores neuromusculares
Dependência de dose	Geralmente baixa	Frequentemente dose-dependente
Reprodutibilidade	Alta (com reexposição)	Variável
Manifestações clínicas	Urticária, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia	Semelhantes às IgE-mediadas
Predomínio clínico	Sistêmico	Frequentemente cutâneo
Triptase sérica	Pode estar elevada	Pode estar elevada
Testes cutâneos	Geralmente específicos (quando validados)	Podem ser falso-positivos (ativação direta)
IgE específica	Detectável	Ausente
Teste de ativação de basófilos	Positivo	Geralmente negativo ou variável
Teste de provocação	Padrão-ouro	Padrão-ouro
Implicação clínica	Alergia verdadeira	Pode não representar alergia verdadeira
Impacto na conduta	Evitar permanentemente o fármaco	Pode permitir reavaliação/uso controlado

No contexto perioperatório, diversos bloqueadores neuromusculares demonstraram ativar o MRGPRX2 de forma significativa. Esse mecanismo sugere que uma parcela das reações tradicionalmente classificadas como anafilaxia perioperatória pode envolver ativação mastocitária farmacológica direta, embora, em muitos pacientes, os mecanismos IgE-mediados permaneçam predominantes. Essa distinção possui implicações clínicas importantes, pois o reconhecimento da diversidade de mecanismos pode evitar a rotulagem permanente como alergia, restrições terapêuticas desnecessárias e o impacto psicológico indevido sobre o paciente^{1,5}. Entre os agentes mais estudados, atracúrio e rocurônio demonstraram capacidade de induzir ativação mastocitária por meio de MRGPRX2⁶.

Os opioides constituem outro grupo relevante de agonistas desse receptor. Morfina e codeína podem ativar MRGPRX2 de forma dose-dependente, produzindo manifestações que variam de prurido leve a reações vasodilatadoras mais pronunciadas. Fluoroquinolonas, como ciprofloxacino e levofloxacino, também demonstraram capacidade de ativar esse receptor em modelos experimentais^{2,6}. Essas observações sugerem que alguns pacientes rotulados como “alérgicos” a essas drogas podem, na realidade, ter apresentado respostas farmacológicas previsíveis decorrentes da interação direta entre o fármaco e o receptor mastocitário.

Outros fármacos também demonstraram interações com essa via. O icatibanto, antagonista do receptor de bradicinina B2 utilizado no tratamento do angioedema hereditário, foi descrito como agonista do MRGPRX2, podendo induzir reações locais associadas à ativação mastocitária direta, geralmente autolimitadas e relacionadas às propriedades farmacodinâmicas do fármaco¹.

Na radiologia, evidências experimentais também sugerem participação dessa via. Meios de contraste iodados, como o iopamidol, podem induzir aumento de cálcio intracelular e degranulação mastocitária em modelos experimentais. Em modelos murinos, camundongos deficientes em mastócitos ou knockout para o homólogo murino MrgprB2 apresentam redução significativa do edema e do extravasamento vascular induzidos pelo contraste, sugerindo a participação dessa via na fisiopatologia dessas reações⁷.

Além das reações a fármacos, o MRGPRX2 também tem sido implicado em doenças inflamatórias cutâneas. Estudos demonstram que esse receptor participa da fisiopatologia da dermatite atópica por mecanismos independentes de IgE. A elevada colonização cutânea por *Staphylococcus aureus* nesses pacientes favorece a liberação de δ-toxina, capaz de induzir degranulação mastocitária por meio da ativação direta do MRGPRX2, contribuindo para prurido e inflamação cutânea⁸.

A síndrome do “Red Man” associada à vancomicina representa outro exemplo de reação mastocitária, independente de IgE, mediada por MRGPRX2. A ativação direta desse receptor em mastócitos cutâneos leva à liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios, resultando em eritema, prurido e sensação de calor na face, no pescoço e na parte superior do tronco, frequentemente durante infusões rápidas do antibiótico⁸.

Do ponto de vista diagnóstico, a ausência de métodos validados para detectar diretamente a ativação do MRGPRX2 representa um desafio relevante. Como esse receptor é altamente expresso em mastócitos cutâneos, a injeção intradérmica de determinadas drogas pode induzir degranulação mastocitária direta, especialmente quando se utilizam concentrações elevadas em testes cutâneos. Dessa forma, resultados positivos podem ocorrer mesmo em indivíduos tolerantes ao fármaco, refletindo ativação mastocitária farmacológica e não necessariamente sensibilização imunológica verdadeira. Essa sobreposição dificulta a distinção entre mecanismos IgE-mediados e ativação direta por fármacos, reforçando a necessidade de interpretar os testes cutâneos à luz da história clínica e de exames complementares, como triptase sérica, IgE específica e teste de ativação de basófilos¹.

Estudos sobre reatividade cutânea às quinolonas ilustram bem essa limitação diagnóstica. Essas drogas podem induzir reatividade cutânea por meio da ativação do MRGPRX2, particularmente em concentrações mais altas utilizadas nos testes, gerando resultados positivos mesmo em indivíduos sem hipersensibilidade clínica verdadeira⁹.

Além das reações a medicamentos, o MRGPRX2 também tem sido implicado na fisiopatologia da urticária crônica espontânea, especialmente em subgrupos de pacientes refratários à terapia anti-IgE. Evidências sugerem que vias alternativas de ativação mastocitária, independentes de IgE, podem contribuir para a persistência dos sintomas em pacientes não respondedores ao omalizumabe, reforçando o potencial translacional do MRGPRX2 como alvo terapêutico^{10,11}.

Embora evidências experimentais sustentem o papel do MRGPRX2 na ativação mastocitária induzida por fármacos, a contribuição relativa dessa via nas reações clínicas ainda permanece parcialmente definida e provavelmente varia conforme o fármaco, o tecido envolvido e a suscetibilidade individual.

Em conclusão, a ativação mastocitária mediada pelo MRGPRX2 constitui um mecanismo biologicamente plausível e clinicamente relevante em diversas reações imediatas a fármacos. Reconhecer essa via amplia a compreensão da heterogeneidade dessas reações e

contribui para evitar diagnósticos imprecisos de alergia medicamentosa. No futuro, algoritmos diagnósticos poderão incorporar de forma mais explícita a distinção entre mecanismos IgE-mediados e ativação mastocitária mediada por MRGPRX2, favorecendo uma abordagem diagnóstica mais precisa e baseada em mecanismos na alergia a medicamentos.

Referências

1. Kolkhir P, Ali H, Babina M, Ebo D, Sabato V, Elst J et al. MRGPRX2 in drug allergy: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):410-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.004>. PMID:36089079.
2. Baldo BA. MRGPRX2, drug pseudoallergies, inflammatory diseases, mechanisms, and distinguishing MRGPRX2- and IgE/FcεRI-mediated events. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(11):3232-46. <https://doi.org/10.1111/bcp.15845>. PMID:37430437.
3. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-41. <https://doi.org/10.1038/nature14022>. PMID:25517090.
4. McNeil BD. Minireview: Mas-related G protein-coupled receptor X2 activation by therapeutic drugs. *Neurosci Lett*. 2021;751:135746. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135746>. PMID:33610674.
5. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed pathomechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or “innate hypersensitivity”? *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1223. <https://doi.org/10.3390/ijms18061223>. PMID:28590439.
6. Elst J, Maurer M, Sabato V, Faber MA, Bridts CH, Mertens C et al. Novel insights on MRGPRX2-mediated hypersensitivity to neuromuscular blocking agents and fluoroquinolones. *Front Immunol*. 2021;12:668962. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668962>. PMID:34385999.
7. Jiang W, Hu S, Che D, An H, Liu R. A mast-cell-specific receptor mediates iopamidol-induced immediate IgE-independent anaphylactoid reactions. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105800. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105800>. PMID:31401386.
8. Azimi E, Reddy VB, Lerner EA. Brief communication: MRGPRX2, atopic dermatitis and red man syndrome. *Itch (Phila)*. 2017;2(1):e5. <https://doi.org/10.1097/itx.0000000000000005>. PMID:28367504.
9. Alves Jr WX, Ribeiro M, Aun MV, Giavina-Bianchi P. Determinação da reatividade cutânea às quinolonas e fatores associados. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):367-75. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20230055>.
10. Hsu FI, Bernstein JA, Chhiba KD, Saini SS. Systemic treatments for chronic spontaneous urticaria: anti-IgE and beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2026;14(2):361-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.11.038>. PMID:41654334.
11. Zarabian N, Farah M, Stines A, Friedman A. Targeting mast cells in chronic spontaneous urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2026;26(1):9. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01245-2>. PMID:41697480.

Suporte financeiro: Não.

Conflito de interesse: Não.

Submetido em: 14/12/2025. **Aceito em:** 24/05/2026.

Editor-chefe: Ekaterini S. Goudouris

Correspondência:

Maurício Domingues Ferreira

E-mail: madofe@uol.com.br