

ATENDIMENTO DE PACIENTES COM REAÇÃO ALÉRGICA A DROGAS EM SANTA CATARINA

**Mirella Maccarini Peruchi, Elder Yanaze Oda, Amanda Heinen,
Juliana Moreira, Patrícia Viviane Medeiros, Vivian Karla Brognoli Franco**

Acadêmicos do Curso de Medicina da UFSC

Maria Anita Síndola, Rosa Maria Mazzuco, M.

Médicas do Hospital Universitário

Edelton Flávio Morato, Dr.

Professor do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFSC

Tânia Sílvia Fröde, Dra.

Professora do Departamento de Análises Clínicas da UFSC (Coordenadora)

tanifrode@zipmail.com.br

Resumo

Os objetivos do presente trabalho foram: atender pacientes com suspeita de alergia a medicamentos, realizar testes para elucidação diagnóstica de alergia e identificar o fármaco que promoveu a reação alérgica. Neste estudo foram atendidos 26 pacientes, 18 (69%) do sexo feminino e 8 (31%) do sexo masculino. A idade variou entre 5 e 66 anos. Desses, 25 pacientes 3 (12%) 1 apresentou testes cutâneos positivos a cefalotina, outro a cefalotina e aspirina e outro paciente ao mivacúrio, confirmando a alergia a medicamento.

Palavras-chave: alergia, fármacos, diagnóstico.

Introdução

Uma reação adversa a fármaco é qualquer reação nociva ou não-intencionada causada por um medicamento administrado nas doses recomendadas, de maneira correta, com propósito de profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento. Algumas reações a medicamentos podem ocorrer em qualquer indivíduo, outras ocorrem somente em pacientes suscetíveis. A alergia ao fármaco é uma reação mediada imunologicamente que demonstra especificidade e recorrência na exposição contínua ao medicamento em questão. As reações adversas aos fármacos são muito comuns no cotidiano da prática médica. Os principais medicamentos implicados são antibióticos e antiinflamatórios não

hormonais (AINE's). As reações adversas aos fármacos que ocorrem durante a anestesia (relaxantes musculares, anestésicos gerais e opiáceos), apesar de menos comuns (1: 6000 pacientes), são ameaçadoras à vida, com mortalidade por volta de 6% (VERVLOET & DURHAM, 1998).

Numerosos mecanismos têm sido implicados nas reações adversas aos fármacos, porém, não são totalmente compreendidos, o que pode explicar a dificuldade em diferenciar alergia a medicamentos de outras formas de reações adversas. Além disso, as dificuldades se estendem também na análise da incidência de alergia aos fármacos, avaliando os fatores de risco e definindo estratégias de tratamento.

As reações alérgicas aos fármacos são classificadas de acordo com os tipos descritos por Gell & Coombs (KELKAR & LI, 2001). A maioria dos fármacos tem baixo peso molecular (haptenos) e são ligados a proteínas antes de serem reconhecidas pelos linfócitos ou anticorpos. As reações pseudoalérgicas aos medicamentos podem mimetizar estes mecanismos imunológicos – por exemplo, por liberação direta de histamina de mastócitos, por opióides ou contrastes radioativos, ativando o sistema complemento (KELKAR & LI, 2001).

As reações adversas aos fármacos ocorrem principalmente em adultos jovens e são duas vezes mais comuns em mulheres. Os fatores genéticos parecem ser importantes nas reações adversas (BARRANCO & LOPEZ-SERRANO, 1998). Estudos revelam que existe uma predisposição familiar a antibióticos (VERVLOET & DURHAM, 1998). O papel da atopia na predisposição as reações aos fármacos é controverso. Esta parece ser importante nas reações a contrastes iodados, mas não às penicilinas ou aos anestésicos (ADKINSON,1998). Os fatores de risco relacionados aos fármacos incluem: tamanho molecular (grandes moléculas podem agir como um antígeno, por exemplo, a insulina); bivalência (habilidade de ocorrer reação cruzada – por exemplo, succinilcolina); e a habilidade de agir como haptenos (ADKINSON,1998).

A sensibilização dos pacientes aos fármacos pode ser dependente da via de administração; ela ocorre mais comumente quando administrada por via local que por via parenteral. A administração intravenosa aumenta os riscos de reações graves (VERVLOET & DURHAM, 1998).

As reações adversas que podem ocorrer em qualquer indivíduo são: 1) overdose– reações tóxicas relacionadas a doses excessivas, 2) dificuldade na excreção

do medicamento ou ambos; 3) efeitos colaterais – efeito farmacológico indesejável em doses recomendadas e 4) interação medicamentosa – ação de um fármaco na efetividade ou na toxicidade de outro fármaco (VERVLOET & DURHAM, 1998). As reações que ocorrem apenas em indivíduos suscetíveis são: 1) intolerância a medicamentos – uma baixa tolerância a ação farmacológica normal do fármaco; 2) idiosincrasia - uma reação qualitativamente anormal geneticamente determinada por um fármaco devido a deficiência metabólica ou enzimática; 3) alergia – uma reação imunologicamente mediada, caracterizada por especificidade, produção de anticorpos do tipo IgE, ativação de linfócitos e 4) reação anafilactóide – uma reação com as mesmas manifestações clínicas que uma reação alérgica (por exemplo, como resultado de liberação de histamina) mas sem especificidade imunológica (VERVLOET & DURHAM,1998).

Para o diagnóstico clínico, a avaliação da alergia ao fármaco deve iniciar com uma anamnese precisa e detalhada, incluindo sintomas clínicos e sua relação temporal com a exposição ao fármaco. As reações podem ser imediatas (como na anafilaxia), onde se observam no quadro clínico: broncoespasmos, urticária e/ou angioedema ou tardias. Esses sintomas podem ser observados 3 dias após a primeira administração do medicamento, nesse caso o exemplo mais clássico é a asma e a urticária, pelo qual podemos observar reações mucocutâneas (rashes, dermatites exfoliativas) ou do tipo hematológicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia) (VERVLOET & DURHAM,1998).

Como outras doenças alérgicas, a verdadeira alergia ao fármaco requer exposição prévia (sensibilização) e os sintomas ocorrem tipicamente após a primeira dose do curso subsequente. Uma vez diagnosticado o agente causal da reação alérgica, ao fármaco não deve ser utilizada novamente. A medicação prévia para evitar uma possível reação alérgica a contrastes iodados é a associação de anti-histamínicos H₁ e corticosteróides. A dessensibilização deve ser considerada em pacientes que tenham tido reações alérgicas mediadas por IgE, principalmente as reações provocadas pelas penicilinas utilizadas no tratamento de infecções graves – por exemplo, endocardite bacteriana, meningite, pelo qual o medicamento não pode ser substituído (VERVLOET & DURHAM,1998).

Vários protocolos usando a via de administração oral e parenteral foram propostos (SUTCLIFFE, 2000, 2001a,b). Esses estudos demonstraram que a

administração oral é preferível porque é menos provável de induzir as reações alérgicas graves. A dessensibilização pode ser ocasionalmente indicada para outros antibióticos – por exemplo, sulfonamidas, cefalosporinas – sobre supervisão de um médico especialista (VERVLOET & DURHAM, 1998). Os relaxantes musculares são responsáveis por reação anafilática em 1 a cada 4500 anestésias gerais (Vervloet e Durham, 1998). O mecanismo de ação é IgE dependente. O diagnóstico depende da história associada a um resultado positivo no teste de punctura cutâneo ou a presença sérica de IgE específica. Apesar dos analgésicos opióides serem comumente prescritos, as reações anafiláticas induzidas por esse medicamento são raras. Alguns narcóticos (por exemplo, morfina), mas não o fentanil, também são capazes de induzir liberação de histamina (VERVLOET e DURHAM, 1998).

Os anestésicos locais são medicamentos que raramente induzem uma reação alérgica grave. A maioria das reações não são alérgicas e sim resultantes de ativação vasovagal (SENG et al, 1996). As reações mediadas por IgE são exceção (SENG et al, 1996). As reações podem ser atribuídas aos adjuvantes, conservantes ou a técnica de injeção. Os fármacos associados que podem ser responsáveis pela reação mencionada incluem adrenalina, sulfites, parabens, além de antibióticos. Os testes de punctura para anestésicos locais são úteis como parte do diagnóstico de avaliação de alergia a este medicamento. Além disso, utilizam-se também os testes de provocação.

As reações do tipo imediatas à penicilina podem ser avaliadas por testes de punctura. Os testes cutâneos não são úteis para outras manifestações da alergia a penicilina (dermatite de contato, dermatite exfoliativa) (VERVLOET & DURHAM, 1998). Os testes cutâneos para outros antibióticos (por exemplo, cefalosporinas, amoxicilina, ácido clavulânico) podem também ser realizados. No entanto, apesar desses resultados poderem sugerir reação IgE dependente, ocorrem vários resultados falso negativos (ADKINSON, 1998).

O ácido acetil salicílico (AAS) e o fármacos antiinflamatórios não esteróides (AINE's) são responsáveis por um número importante de reações adversas aos fármacos. A hiperssensibilidade ao AAS/AINE está presente em aproximadamente 10% dos adultos asmáticos e em 30-40% dos pacientes com asma e rinosinusite (PICHLER, 2001). Em pacientes com urticária crônica, a prevalência de hiperssensibilidade a AAS

e AINE varia entre 21 e 30% (PICHLER, 2001). O AAS/AINE pode causar manifestações clínicas respiratórias, dermatológicas, urticária e anafilaxia, meningite.

Desta forma, os objetivos deste estudo foram: 1) Atender pacientes com suspeita de alergia a medicamentos, 2) Realizar testes para elucidação diagnóstica de alergia, 3) Esclarecer os profissionais da área de saúde sobre os tipos de reações adversas aos fármacos existentes, 4) Identificar o fármaco que promoveu a reação alérgica e 5) Informar ao paciente e ao clínico, através de um relatório, os resultados dos testes realizados.

Material e Métodos

Os pacientes com história sugestiva de alergia a medicamentos foram encaminhados ao Núcleo de Avaliação de Reações do Tipo Alérgico a Drogas (NARTAD) por profissionais da área da saúde entre abril de 2002 a novembro de 2003. Foi colhida a história clínica de forma detalhada, enfocando a duração e a gravidade dos sintomas e sua relação com a exposição ao fármaco. A partir da anamnese, decidiu-se quais testes seriam realizados em cada paciente para diagnosticar a presença ou a ausência de alergia. Dentre eles citam-se: 1) Teste da Punctura (Prick Test) no qual uma gota de solução do fármaco suspeito diluído (1: 1.000 ou 1: 10.000) em solução salina estéril (NaCl 0,9%) foi colocado no antebraço do paciente. A seguir, foi realizada uma punctura com lanceta descartável e estéril sobre a gota. A reação cutânea decorrente (pápula ou eritema) foi analisada 15 minutos após de acordo com parâmetros previamente estabelecidos; 2) A Intradermo Reação na qual a solução do fármaco diluído em solução salina estéril (NaCl 0,9%) foi injetado com seringa na camada intradérmica do antebraço do paciente. A leitura da pápula ou eritema foi analisada 15 minutos após. Os testes de Punctura e Intradermo foram considerados positivos quando a pápula formada foi acima de 3 mm; 3) O teste de Provocação foi realizado no Centro Cirúrgico do HU, pelo qual foi administrado ao paciente o fármaco na sua forma pura por via subcutânea. Concomitantemente, o paciente foi monitorizado, avaliando-se seus sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura; 4) Dosagem de triptase (valioso marcador de degranulação de mastócitos), útil para o diagnóstico diferencial de anafilaxia. Para essa dosagem utilizou-se técnicas imunométricas.

Informações sobre os tipos de alergia aos fármacos, sinais e sintomas, importância dos testes para os pacientes foram fornecidas aos participantes, sempre numa linguagem acessível e de fácil entendimento para este público, que também puderam esclarecer muitas de suas dúvidas.

Resultados e Análise

Neste estudo foram atendidos 26 pacientes, 18 (69%) do sexo feminino e 8 (31) do sexo masculino. A idade variou entre 5 e 66 anos. Desses, 25 (96%) pacientes apresentaram história sugestiva de alergia a medicamentos e 1 (4%) história de alergia a vacina anti-tetânico. Dos pacientes que apresentaram reações alérgicas a fármacos, 11 (44%) apresentaram reação do tipo alérgico (R.T.A) a anestésicos locais (lidocaína e bupivacaína). Os sintomas apresentados nestes pacientes foram urticária generalizada, eritema de face e conjuntival, edema de laringe, facial e labial, dispnéia, sibilos, síncope, taquicardia, sudorese, astenia, disfagia, e hipotensão (Tabela 1). Os testes realizados foram os de punctura (prick-test) e intradermo-reação. Todos os testes cutâneos realizados foram negativos. (Tabela 1). Quatro (16%) pacientes apresentaram R.T.A. a anestésico geral (propofol) ou a bloqueadores neuro-musculares (vecurônio, mivacúrio) (Tabela 2), sendo que nestes pacientes observou-se os seguintes sintomas: síncope vagal ou parada cardíaco-respiratória. Nestes pacientes também foram realizados os testes cutâneos, sendo observado em apenas 1 paciente teste de punctura positivo ao mivacúrio. (Tabela 2) Cinco (20%) pacientes apresentaram R.T.A. a antibióticos ou a aspirina, sendo que um paciente apresentou teste cutâneo positivo para aspirina e cefalotina e um paciente apresentou teste de punctura positivo para a cefalotina. (Tabela 3). Em relação a alergia ao anti-emético e outros antiinflamatórios não esteroidais, observou-se que dos 5 (20%) pacientes apenas um paciente apresentou testes cutâneos positivos ao paracetamol. Além disso, neste último paciente foi realizada a sorologia para dosagem de triptase o que revelou positividade para este parâmetro (basal: 27,8 ug/l; 2 h após a RTA: 72,5 ug/L) (Tabela 4).

Atualmente, dados epidemiológicos sobre reações anafiláticas aos fármacos no nosso meio não são conhecidos. Isto se deve a diversos fatores, dentre eles a gravidade das reações anafiláticas possivelmente implicando morte do paciente, a desinformação, a falta de prevenção e de treinamento adequado de profissionais da área da saúde.

Tendo isso em vista a equipe multidisciplinar - composta de alergista, anestesista, bioquímico e imunologista - do NARTAD no Hospital Universitário da UFSC faz a avaliação da história de cada reação do tipo alérgico aos fármacos comunicada ao serviço, planeja e executa os testes diagnósticos possíveis para seu esclarecimento, dando ao paciente as opções necessárias para o uso ou não posterior da medicação, bem como a prevenção de recorrências. Além disso, é importante comentar que este grupo (NARTAD) é o único no Brasil que realiza estes tipos de testes para a identificação do agente que levou o paciente a apresentar uma reação do tipo alérgico de caráter moderado e/ou grave.

Tabela 1: Relação dos pacientes com suspeita de reação do tipo alérgico a anestésicos locais atendidos pelo NARTAD/ HU/ UFSC, no período de 2002 a 2003.

Paciente	Sexo	Idade	Fármaco	Sinais / Sintomas	Testes Realizados	Resultados
EMC	F	30	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Manchas vermelhas na face, dispnéia, sibilos Prurido, eritema conjuntival,	Testes da Punctura e Intradermo Reação	Negativos
RLS	F	32	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	edema palpebral e labial, urticária, obstrução orofaríngea e asma	Testes de Punctura,e Intradermo Reação e teste de Provocação	Negativos
KDS	F	17	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Edema facial	Testes de Punctura, Intradermo Reação,e teste de provocação	Negativos
WMM	F	66	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Urticária	Testes de Punctura, Intradermo Reação e teste de provocação	Negativos
AJSJ	M	28	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Síncope, sudorese, taquicardia e eritema local	Testes de Punctura e Intradermo Reação	Negativos
TOM	M	17	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Manchas eritematosas e pruriginosas difusas	Testes de Punctura e Intradermo Reação	Negativos

OVZ	F	46	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Eritema corporal e prurido	Testes de Punctura Intradermo Reação e teste de provocação	Negativos
LVJ	M	40	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Edema facial	Testes de Punctura Intradermo Reação e teste de provocação	Negativos
SAMB	F	41	Lidocaína, Bupivacaína (Anestésicos Locais)	Edema das vias aéreas superiores, astenia, disfagia	Testes de Punctura Intradermo e teste de provocação	Negativos
DCO	M	15	Anestésico Local	Edema das vias aéreas superiores	Testes de Punctura, Intradermo e teste de Provocação	Negativos
MW	M	16	Lidocaína, Bupivacaína Anestésico Local	Edema de Quick, hipotensão, rash cutâneo	Testes de Punctura, Intradermo e teste de Provocação	Negativos

NARTAD: Núcleo de Avaliação a reações do Tipo Alérgico a Drogas, HU: Hospital
Universitário, F = feminino, M= masculino

Tabela 2: Relação dos pacientes com suspeita de reação do tipo alérgico a anestésico geral ou a bloqueadores atendidos pelo NARTAD/HU/UFSC, no período de 2002 a 2003

Paciente	Sexo	Idade	Fármaco	Sinais / Sintomas	Testes Realizados	Resultados
APT	F	35	Propofol (Barbitúrico), Vecurônio (Relaxante Muscular), Anfentanil (Opióide)	Síncope vagal, parada cardio- respiratória	Testes de Punctura, Intradermo Reação	Negativos
JBRN	M	50	(Relaxante Muscular), Anfentanil (Opióide)	Síncope vagal, parada cardio- respiratória	Testes da Punctura e Intradermo Reação	Negativos
FJG	F	16	Mivacúrio, vecurônio) (Relaxante Muscular)	Síncope vagal, parada cardio- respiratória	Testes da Punctura e Intradermo Reação	Positivo para o mivacúrio

APT	F	11	Bloqueador neuromuscular	Parada cardíoro-respiratória	Testes de Punctura e Intradermo Reação	Negativos
FJG	F	14	Bloqueador neuromuscular	Parada cardíoro-respiratória	Testes de Punctura e Intradermo Reação	negativos

NARTAD: Núcleo de Avaliação a reações do Tipo Alérgico a Drogas, HU: Hospital Universitário, F = feminino, M= masculino

Tabela 3: Relação dos pacientes com suspeita de reação do tipo alérgico a antibióticos ou antiinflamatório não esteroidal atendidos pelo NARTAD/ HU/ UFSC, no período de 2002 a 2003.

Paciente	Sexo	Idade	Fármaco	Sinais/ Sintomas	Testes Realizados	Resultados
AMW	F	40	Bactrim® (Antibiótico)	Dispneia, parada cardio-respiratória	Dosagem da Triptase sérica	Negativo
MDA	F	42	Cefadroxil® (Antibiótico)	Dermatite , eczema	Teste de Punctura	Negativo
JCC	F	23	Cefalotina (Antibiótico)	Urticária generalizada	Teste de Punctura	Positivo
JCR	F	30	Cefalotina (Antibiótico), AAS (AINE)	Prurido, edema labial, pápulas	Testes de Punctura e Intradermo Reação	Positivos para Cefalotina
LJP	M	36	Rocefim (Antibiótico)	Edema facial e prurido	Testes de Punctura e Intradermo Reação	Negativos

NARTAD: Núcleo de Avaliação a reações do Tipo Alérgico a Drogas, HU: Hospital Universitário, F = feminino, M= masculino, AINE = anti-inflamatório não esteroidal

Tabela 4: Relação dos pacientes com suspeita de reação do tipo alérgico a anti-emético e anti-inflamatórios não esteroidal atendidos pelo NARTAD/ HU/ UFSC, no período de 2002 a 2003.

Paciente	Sexo	Idade	Fármaco	Sinais / Sintomas	Testes Realizados	Resultados
MX	M	05	Ondansetron (Anti-emético)	Cianose, bradicardia, edema periorbitário, precordialgia, dispneia	Dosagem da Triptase sérica	Negativo
STRW	F	38	Paracetamol (Analgésico e Antitérmico)	Parada cardíoro-respiratória	Dosagem da Triptase sérica	Negativo

SRW	F	38	Paracetamol (Analgésico e Antitérmico)	Prurido generalizado	Testes de Punctura, Intradermo Reação Dosagem de Triptase sérica	Testes de punctura Positivo para paracetamol Triptase sérica basal: 27,8 ug/L ; 2 h após a RTA: 72,5 ug/l
EA	F	49	.Paracetamol (Analgésico e Antitérmico)	Prurido generalizado, hiperemia facial e cervical, edema de quick, hipotensão e rash cutâneo	Teste de Punctura e Intradermo Reação	Negativos
COVB	F	30	Anatoxitetânic o	urticária	Testes de Punctura e Intradermo Reação	negativos

NARTAD: Núcleo de Avaliação a reações do Tipo Alérgico a Drogas, HU: Hospital
Universitário, F = feminino, M= masculino, AINE = anti-inflamatório não esteroidal

Considerações Finais

As reações adversas a medicamentos têm sido bastante estudadas nos últimos anos, tendo em vista o alto índice de mortalidade dos pacientes alérgicos a medicamentos.

O NARTAD tem se empenhado em avaliar o agente causal das R.T.A. no sentido de prevenir futuras reações alérgicas do tipo grave.

Os resultados obtidos demonstraram a importância na identificação precisa de uma reação do tipo alérgica pelo qual poderemos evitar uma real que compromete a vida do paciente.

Além disso, participar das atividades do NARTAD foi fundamental para os acadêmicos de medicina envolvidos, no sentido de aprender como realizar uma anamnese dirigida a pacientes alérgicos ou com suspeita de reações adversas aos fármacos. Mais que isso, foi de suma importância conhecer a conduta correta a ser adotada, bem como orientar os pacientes sobre sua condição, os efeitos decorrentes e possíveis complicações medicamentosas. Além do mais, possibilitou aos acadêmicos a

oportunidade de participar de um projeto de extensão, sua metodologia e responsabilidades implicadas no mesmo.

Referências

- ADKINSON, N. Beta-lactam crossreactivity. **Clin Exper Allergy**, Suppl.. 4, p. 37-40, 1998. Sep;28 Suppl 4:37-40.
- BARRANCO, P, LOPEZ-SERRANO, MC. **General and epidemiological aspects of allergic drug reactions**. Clin Exp Allergy, Suppl.. 4, p. 61-2, Sep. 1998.
- KELKAR, OS, LI, JTC. Cephalosporin allergy. N Engl J Med, v. 345, n. 11, p. 804-9, Sep. 2001.
- PICHLER, WJ. **Drug allergy**. Curr Opin Allergy Clin Immunol, v. 1, n. 4, p. 285-6, Aug. 2001.
- SENG, GF, KRAUS, K, CARTWRIGHT, G. ET AL. **Confirmed allergic reactions to amide local anesthetics**. General Dentistry, v. 44, n. p.52, 1996.
- SUTCLIFFE, H. **Adverse drug reaction reporting – 1999**. CMAJ, V. 162, N. 7, p.: 1044-1048, Apr. 2000.
- SUTCLIFFE, H. **Adverse drug reaction reporting – 2000: PART 1**. CMAJ, V. 10, N. 164, n. , p.: 83-87, JUL., 2001a.
- SUTCLIFFE, H. **Adverse drug reaction reporting – 2000: PART. 2**. CMAJ, V. 3, N. 164, p.: Apr. 2001b.
- VERVLOET, D, DURHAM, S. **Adverse reactions to drugs**. BMJ, V. 16, N. 316, P. 1511-1514, MAY. 1998.