

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM ALERGIA E IMUNOLOGIA PEDIÁTRICA**

DANÚBIA MICHETTI SILVA

Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório
de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte-HRAN,
Brasília DF.

.

MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ALERGIA
E IMUNOLOGIA PEDIÁTRICA

Brasília-DF,
2018

DANÚBIA MICHETTI SILVA

Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte-HRAN, Brasília DF.

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.

Orientador: Fernanda Casares
Marcelino

Brasília – DF

2018

SILVA, DanúbiaMichetti

Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte-HRAN, Brasília DF./ Danúbia Michetti Silva. Brasília: Hospital Materno Infantil de Brasília 2018.

Monografia de Especialização em Alergia e Imunologia Pediátrica – Hospital Materno Infantil de Brasília – Programa de Residência Médica em Pediatria.

Orientadora: Fernanda Casares Marcelino

Dedicatória

Agradecimento

Em primeiro lugar gostaria de agradecer á Deus pela realização de um sonho. Aos meus pais, Domingos Pereira e Lollobrigida Michetti, por sempre servirem de exemplo e as minhas irmãs Michelle Pereira, Larissa Michetti e Camila Michetti pela paciência e apoio.

Ao Luiz Cláudio Bastos Sasaki pelo companheirismo e estímulo.

À minha orientadora, Dra Fernanda Casares Marcelino, pela disponibilidade, dedicação e apoio para realização deste trabalho.

À Dra Flavia Alice Timburibá de Medeiros Guimarães pelo exemplo de profissional e pessoa.

Aos preceptores pelo ensinamento, dedicação, disponibilidade e paciência. Por estarem sempre prontos para ajudar independente do horário e do dia.

Ao Hospital Materno Infantil, por prover toda estrutura, aos pacientes e todos profissionais que fizeram parte dessa caminhada.



Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte-HRAN, Brasília DF.

Danúbia Michetti Silva¹; Fernanda Casares Marcelino²; Daniela Farah Teixeira²; Flavia Alice Timburibá de Medeiros Guimarães³

1-Médica residente em Alergia e Imunologia pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília-HMIB

2-Médica do departamento de alergia e Imunologia do Hospital Regional da Asa Norte

3-Médica do departamento de alergia e Imunologia do Hospital Materno Infantil de Brasília

Endereço de correspondência: dani_michetti@hotmail.com

RESUMO

Introdução: As reações de hipersensibilidade compreendem todas as reações relacionadas ao uso de um determinado medicamento. Afetam cerca de 7% da população em geral, podem ser alérgicas ou não alérgicas e são classificadas em imediatas e tardias. As manifestações podem envolver qualquer órgão ou sistema. O diagnóstico é feito através da história clínica, testes cutâneos e testes de provocação. O objetivo do trabalho foi identificar os medicamentos envolvidos nas reações de hipersensibilidade de pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), bem como suas características. **Métodos:** Estudo observacional, transversal e descritivo fundamentado na análise das respostas ao questionário recomendado pelo *European Network for Drug Allergy* (ENDA) e dos testes realizados nos pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do HRAN no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2017. Os dados coletados foram analisados estatisticamente e comparados com a literatura. **Resultados:** Foram analisados 80 questionários, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino (68,75%). As reações imediatas foram observadas em 65% dos casos. As drogas suspeitas mais prevalentes foram os anti-inflamatórios, seguido dos antibióticos. Foram realizados 178 testes objetivando o diagnóstico e a definição de uma opção terapêutica. **Conclusão:** As reações adversas a medicamentos além de prejudicarem a saúde dos pacientes, também podem resultar em atrasos no tratamento, investigações desnecessárias ou mesmo desfechos fatais. Por isso, o reconhecimento dessas reações, seu quadro clínico e manejo se mostram de extrema importância.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas; Alergia e Imunologia; Testes cutâneos

ABSTRACT

Introduction: Hypersensitivity reactions include all reactions related to the use of a particular drug. They affect about 7% of the general population, may be allergic or non-allergic and are classified as immediate and late reactions. Clinical Manifestations can involve any organ or system. The diagnosis is made through clinical history, skin tests and provocation tests. The objective of the study was to identify the types of drugs involved in the reactions and type of reaction in patients treated at the clinic, with intent to alert future diagnoses. **Methods:** an observational, cross-sectional and descriptive study based on the analysis of the responses to the questionnaire recommended by the *European Network for Drug Allergy* (ENDA) and on the tests carried out on patients attended at the drug reaction clinic performed at the *Asa Norte Regional Hospital* from January 2016 to January of 2017. The data collected were analyzed statistically and compared with the literature. **Results:** 80 questionnaires were analyzed. There was a higher prevalence among females (68.75%). Immediate reactions were present in 65% of the cases. The most prevalent suspected drugs were anti-inflammatory, followed by antibiotics. 178 tests were performed. **Conclusion:** These reactions not only affect quality of life, but can also result in delays in treatment, unnecessary investigations or even deaths. The knowledge of the existence of this entity, the clinical condition and this management is extremely important.

Keywords: Drug Hypersensitivity; Allergy and Immunology; Skin Tests

Introdução

Segundo a Organização Mundial da saúde (OMS), caracteriza-se como reação adversa a droga qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses empregadas de costume.¹ As reações adversas a medicamentos podem ser classificadas como previsíveis (comuns e relacionadas às ações farmacológicas da droga), onde se incluem os efeitos colaterais e secundários, toxicidade e interações medicamentosas, e como imprevisíveis (incomuns e não relacionadas às ações farmacológicas da droga), que estão associadas à suscetibilidade do indivíduo (intolerância, idiosincrasia e hipersensibilidade).²

As reações de hipersensibilidade compreendem as reações adversas que se assemelham à alergia. Podem ser classificadas como alérgicas ou não alérgicas, pelo envolvimento ou não de mecanismos imunológicos.²

As reações a medicamentos geralmente não são provocadas por mecanismos imunológicos, sendo consideradas reações de hipersensibilidade não alérgica.³

As reações de hipersensibilidade representam apenas 15% de todas as reações adversas a fármacos e afetam 7% da população (em geral).² É estimada uma prevalência de reações a medicamentos entre 2% a 6% nos pacientes em internações hospitalares.¹

As manifestações clínicas encontradas nas reações de hipersensibilidade a drogas podem envolver qualquer órgão ou sistema. São classificadas em imediatas e não imediatas (ou tardias). As reações imediatas podem ocorrer de 1 a 6 horas após a última dose do medicamento (geralmente na primeira hora). Os sintomas mais comuns incluem urticária, angioedema, conjuntivite, rinite,

broncoespasmo, sintomas gastrintestinais, anafilaxia ou choque anafilático. Já as reações tardias, ocorrem após 1 hora da última dose, e têm como sintomas típicos exantema maculopapular e urticária tardia.^{2,4}

A partir de uma história clínica detalhada e avaliação dos sinais e sintomas será feita a classificação das manifestações clínicas e posteriormente serão consideradas as opções diagnósticas.

O diagnóstico definitivo é necessário em muitos dos casos para que sejam estabelecidas medidas preventivas adequadas. As ferramentas que permitem esse diagnóstico incluem história clínica detalhada, utilizando questionários padronizados, testes cutâneos, que irão auxiliar na confirmação ou exclusão da sensibilidade, testes *in vitro* e testes de provocação, estes últimos considerados padrão ouro.²

O estudo e investigação das reações de hipersensibilidade a drogas são de grande relevância, pois tais reações têm grande impacto na prática clínica, sendo causa importante de morbimortalidade, tornando-se, dessa forma, um grave problema de saúde pública.

O presente trabalho tem como objetivo conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas do Hospital Regional da Asa Norte no período de Janeiro de 2016 a Janeiro de 2017, identificando os tipos de medicamentos envolvidos nas reações, os tipos de reações e os tratamentos instituídos.

Métodos

Trata-se de estudo do tipo observacional, transversal e descritivo, fundamentado na análise das respostas ao questionário recomendado pelo *European Network for Drug Allergy* (ENDA) e nos testes realizados em pacientes atendidos no ambulatório de reação a drogas, do Hospital Regional da Asa Norte, no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2017. As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, medicação envolvida na reação, sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, tratamento instituído, tipo de reação (imediate ou não-imediata/tardia) e os testes realizados, bem como seus resultados. Foram incluídos todos os pacientes atendidos no período estudado e excluídos os pacientes que não apresentaram os dados essenciais para o trabalho.

Os dados coletados foram analisados estritamente na composição de sua frequência no programa estatístico *IBM SPSS statistic® versão23* e comparados com a literatura.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (CAAE: 71204217.9.0000.5553).

Resultados

Foram analisados 80 questionários, de pacientes atendidos no ambulatório, no período selecionado. A idade média dos pacientes foi de 38 anos, variando de 2 a 74 anos de idade.

Quanto ao sexo, verificou-se maior prevalência no sexo feminino (68,75%) em comparação ao sexo masculino (31,25%).

Com relação ao tipo de reação, 65% dos pacientes apresentaram reações imediatas, 27,5% reações tardias, 3,75% apresentaram reações tardias e imediatas, com medicações diferentes, e 3,75% não souberam informar o tempo.

O sintoma mais comum informado pelos pacientes foi angioedema (60%), seguido de urticária (57,5%) e sintomas respiratórios (36,5%). Os sintomas cardiovasculares (hipotensão e taquicardia) foram relatados por 17,5% dos pacientes e os sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) foram relatados por 7,5% dos pacientes. Dois pacientes apresentaram a Síndrome de Stevens-Johnson, e um paciente apresentou reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Entre as drogas suspeitas, as mais prevalentes foram antiinflamatórios (67,5%), seguidos dos antibióticos (16,3%). Oito pacientes (10%) tiveram os anestésicos locais como drogas suspeitas responsáveis pelas reações de hipersensibilidade e quatro (5%) com os anestésicos gerais. Outras drogas como anticonvulsivantes, antiespasmódicos, contrastes, corticóides, antagonistas do receptor H₂ e inibidores da bomba de próton foram relatados por 12,5% dos pacientes como drogas suspeitas de reações.

Todos os pacientes avaliados foram submetidos a testes para confirmação diagnóstica ou para opções de fármacos alternativos, totalizando 178 testes. Entre os testes realizados encontravam-se: teste de puntura (Prick-test), teste intradérmico (ID), teste de contato (Patch-test) e teste de provocação (TP), realizados de acordo com o tipo de reação e medicação suspeita. A quantidade de cada teste está representada no gráfico 1 e os resultados dos testes estão descritos na tabela 1.

Gráfico 1: Testes realizados (n=178)

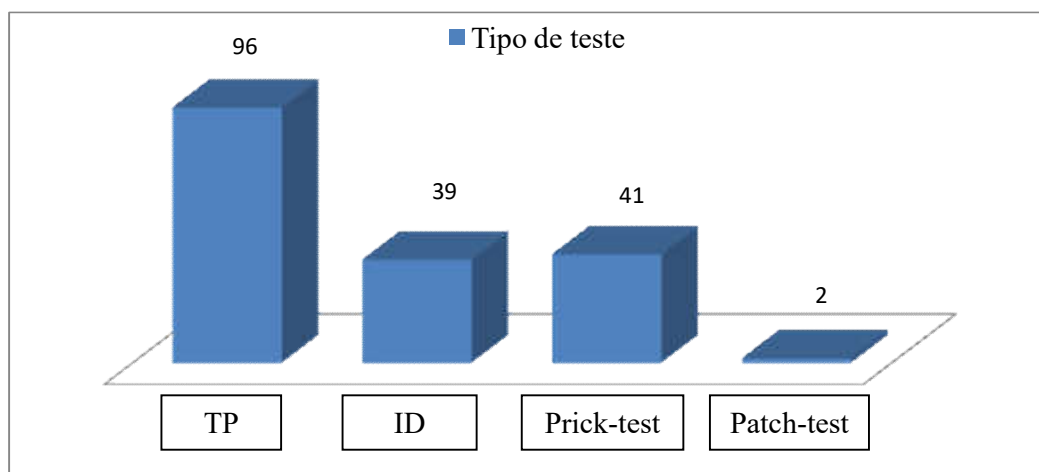


Tabela 1: Resultados dos testes realizados

Total de testes 178	Positivos 20	TPO 12	ATB	1
			AINEs	9
			Outros	2
		Prick-test 2	ATB	2
		Patch-test 1	ATB	1
		ID 5	ATB	2
		Geral	3	
	Negativos 158			

Dos testes de provocação positivos realizados com antiinflamatórios, 4 testes foram para confirmar a suspeita, 3 testes foram para oferecer uma opção para o paciente e 2 testes foram realizados com AAS (ácido acetilsalicílico) para descartar reação com droga única.

Os testes de puntura que apresentaram resultados positivos com antibióticos ocorreram com amoxicilina e ceftriaxona. O teste de contato positivo com antibiótico foi realizado com amoxicilina.

Discussão

Na elaboração deste trabalho, foi observada uma maior freqüência das reações de hipersensibilidade no sexo feminino e na meia idade, concordando com a literatura atual.^{5,7} Na faixa etária pediátrica as reações são menos freqüentes.

De acordo com os relatos, foi observado que as reações imediatas foram mais prevalentes em comparação com as tardias. Esse achado pode ser explicado pela não correlação, pelos pacientes, dos sintomas tardios como secundários ao uso do medicamento, diferindo das reações imediatas em que a correlação é mais facilmente identificada. Dessa forma a procura do serviço de referência será reduzida, já que o diagnóstico de reação não-imediata é pouco suscitado ou é subdiagnosticado ao primeiro atendimento, não havendo encaminhamento ao serviço especializado.

Segundo a literatura, a pele é o órgão mais acometido nas reações de hipersensibilidade^{3,8} e uma das apresentações mais comuns é a urticária, seguido do angioedema.¹ Neste trabalho, observamos maior prevalência do angioedema, seguido da urticária. Esses achados são comuns nas reações aos antiinflamatórios¹⁰⁻¹³ que apresentaram maior prevalência como droga suspeita no trabalho.

Nas reações de hipersensibilidade podemos observar farmacodermias graves que podem passar despercebidas em um atendimento médico, caso não se conheça suas características. No presente trabalho observamos algumas dessas farmacodermias, que ainda estavam sem diagnóstico até o momento da consulta com o especialista.

Na literatura, os medicamentos mais freqüentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os antiinflamatórios,^{3,10} o que foi compatível com os resultados encontrados no trabalho. Também foi observado no estudo, como mostra a literatura, que as reações alérgicas (com mecanismo imunológico envolvido) secundárias ao uso de anestésicos locais, são raras (<1%).¹¹

Após a suspeita diagnóstica, através de uma história clínica detalhada, foram realizados testes diagnósticos com o intuito de confirmar ou excluir a suspeita do medicamento, ou para a escolha de uma alternativa segura, conforme algoritmos presentes na literatura. A escolha dos testes realizados foi baseada no tipo de reação e medicação envolvida.

Para as reações de hipersensibilidade imediatas foram realizados os testes de puntura e intradérmico de leitura imediata, que identifica a presença de IgE específica para o fármaco. Para reações tardias, foram realizados o teste intradérmico de leitura tardia e o patch test. Os testes cutâneos foram escolhidos, ao invés dos testes *in vitro*, devido a sua simplicidade, rapidez, baixo custo e elevada especificidade.²

Os testes de provocação com fármacos, considerados padrão ouro, foram realizados quando possível.^{9,10,13} Objetivando-se a escolha de um fármaco alternativo, nos casos de reações de hipersensibilidade aos antiinflamatórios, foi realizado teste de provocação com inibidores seletivos de COX-2 por serem, geralmente, bem tolerados.^{10,13}

De acordo com o presente trabalho, grande parte (88,7%) dos testes realizados para confirmação diagnóstica apresentou resultado negativo. Os pacientes que

são rotulados de forma inadequada como alérgicos podem ter sua tolerância comprovada através dos testes, reduzindo-se custos e provocando menos efeitos colaterais das terapias alternativas indicadas inapropriadamente .⁷

Durante a realização dos testes, não ocorreram reações graves, como anafilaxia, concordando com a literatura que mostra ser raro este acontecimento, já que os testes, quando realizados de maneira correta e bem indicados, são seguros.

Conclusão

Os relatos de reações de hipersensibilidade a drogas estão cada vez mais freqüentes o que pode estar ocorrendo pelo aumento do uso de medicações, pela descoberta de novas drogas ou por estudos recentes com relação a essa patologia. Essas reações não só afetam a qualidade de vida, mas também podem resultar em atrasos de tratamento, investigações desnecessárias ou mesmo óbitos.

O conhecimento do quadro clínico e do manejo das reações de hipersensibilidade a drogas se mostra de extrema importância, pois, apesar de raras, as farmacodermias graves, e até as anafilaxias, são encontradas e apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Por outro lado, o diagnóstico incorreto de alergia a medicamento é freqüentemente observado após conclusão dos testes, sendo demonstrado neste trabalho, através do grande número de testes negativos.

Muitos pacientes chegam ao ambulatório convencidos do diagnóstico errôneo de reações alérgicas a droga. Assim, deixam de usar uma medicação, que muitas vezes seria a primeira escolha terapêutica, para utilizar drogas de segunda linha ou com espectro de ação mais amplo (no caso dos antibióticos), gerando custos desnecessários, além do risco de novos eventos adversos.

Ressalta-se ainda, a necessidade de estudos para o desenvolvimento de reagentes novos e mais específicos, já que, nos dias de hoje, ainda há diversas medicações que não apresentam padronização para os testes, o que limita a confirmação diagnóstica

Os resultados desse trabalho, apesar da pequena amostragem, deixam claro que a suspeita de hipersensibilidade a droga deve ser comprovada para que a orientação de suspensão ou continuação do uso da medicação seja feita corretamente. Dessa forma, os tratamentos poderão ser otimizados, com opções terapêuticas mais adequadas, com menor custo e risco para o paciente.

Referências:

- 1-Bernard LAG. Alergia a medicamentos. Rev.bras.alerg.imunopatol. 2005; 28 (3): 125-132
- 2-Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H, Pichler W, Borges MS, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014; 69: 420–437
- 3-Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarria ML, Bernard LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev.bras.alerg.imunopatol. 2009; 32 (2): 42-47
- 4- Muraro A, Lemanske Jr. RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, Bindslev-Jensen C, Burks W, Poulsen LK, Sampson HA, Worm M, Nadeau KC. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017; 72: 1006–1021
- 5-Faria E. Diagnóstico de Alergia a Drogas: atualização. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4): 133-138
- 6-Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarria ML, Bernard LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos- Parte III. Rev.bras.alerg.imunopatol. 2009; 32 (5): 178-183

7- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugue P, Friedmann PS, English JS. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 2009 (39) 43–61

8- Chiriac AM and Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches . *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013, 9-12

9- Menezes UP, Cordeiro DL, Melo JML. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Braz J Allergy Immunol*.2014;2(3):91-106

10-Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, W_ohrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68: 1219–1232

11-Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarria ML, Bernard LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos- Parte II. *Rev.bras.alerg. imunopatol*. 2009; 32 (3): 74-83

12-Silva LM, Roselino AMF.Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Revista Medicina*. 2003;36: 460-471

13-Arruda LK.Classificando reações de hipersensibilidade aanti-inflamatóriosnão-esteroidais (AINEs)na prática clínica: uma tarefa em sete passos.*Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(3):83-6

