



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LUCIANA MABEL FERREIRA VASCONCELOS

**INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA A
FÁRMACOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO**

FORTALEZA
2012

LUCIANA MABEL FERREIRA VASCONCELOS

**INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA A
FÁRMACOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Dissertação submetida à coordenação do curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia Clínica

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Aparecida Tiemi Nagao-Dias

**FORTALEZA
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

V45i	<p>Vasconcelos, Luciana Mabel Ferreira Investigação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de reações de hipersensibilidade a fármacos em um hospital terciário / Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos. - 2012. 107 f. : il.</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2012. Área de concentração: Farmácia Clínica Orientação: Profª Drª Aparecida Tiemi Nagao-Dias</p> <p>1. Hipersensibilidade 2. Preparações Farmacêuticas 3. Testes Cutâneos I. Título.</p>
------	--

CDD 615.1

LUCIANA MABEL FERREIRA VASCONCELOS

**INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE
REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA A FÁRMACOS EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO**

Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração em Farmácia Clínica.

Aprovada em 19.01.2012

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^a Aparecida Tiemi Nagao-Dias (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof^º. Dr. José Wilson Aciolly Filho
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof^ª. Dr^a Ângela Maria de Souza Ponciano
Universidade Federal do Ceará-UFC

A Deus, pela oportunidade maravilhosa de glorificá-IO em todas as coisas.

Aos meus amados pais, pelo amor, dedicação e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, Senhor da minha vida, por todas as coisas. Ele me fez compreender que esse passo é excelente, mas sei que o mais importante é dedicar tudo que eu fiz para um único e exclusivo propósito: a glória dEle. Saber disso tornou esse trabalho mais leve e prazeroso.

Agradeço aos meus pais, Raimundo Nonato e Raimunda Ferreira, por serem meus grandes companheiros de todas as horas. São os grandes responsáveis por eu ter chegado até aqui. Obrigado, pai, mãe, por todo o incentivo, pela força, por doarem o tempo de vocês, por serem tão maravilhosos comigo. Amo vocês.

Sou grata aos meus irmãos em Cristo, à Igreja Batista Regular Tessalônica, em especial, Daniele Leite, Tatiane Melo, Eliane Santos, Ana Livia Sampaio, Filipe Menezes e ao meu querido Pastor Gleidson Coelho, pelo carinho, preocupação, pelas intercessões feitas ao meu favor. Sou grata a Deus pela vida de cada um de vocês.

Agradeço à minha orientadora Profa. Aparecida, pelo carinho, pela confiança, pelo incentivo. Durante todo o tempo trabalhando juntas, ela foi mais que uma orientadora, ela foi conselheira, amiga, alguém que eu sempre pude confiar. Por diversas vezes, me ajudou a ser forte, a ver os desafios como pontes e a superar meus próprios limites. E, o mais importante, me ensinou a trabalhar atitudes que levarei sempre comigo: a humildade, caridade e o respeito ao próximo. Obrigada, professora.

Agradeço ao meu namorado Felipe Felix, por toda a compreensão, pelo incentivo, pelo carinho e Amor a mim dedicados. Obrigada por compartilhar dores e tristezas, alegrias e felicidades ao meu lado. Amo você.

Agradeço aos meus colegas do laboratório pelo incentivo, ajuda e carinho: Fabrícia Martins, Paula Brito, Thially Gonçalves, João Carlos Chaves, Raphael de Oliveira, Milena Pontes, Natália Oliveira, Fernanda Abreu, Tatiane Araújo, Paulo Germano e Sílvio César.

Agradeço a todos os funcionários do Hospital Universitário Walter Cantídio que sempre estiveram dispostos a colaborar com o projeto, em especial à toda a equipe de funcionários, enfermeiros, médicos e residentes do ambulatório de Dermatologia. Agradeço à Dra Thereza Lúcia, Dr. José Wilson, aos residentes Israel Leitão, Ana Mirella Vasconcelos e Larissa Bonfim pela grande cooperação.

Agradeço às profas. Marta Maria de França Fonteles e Ângela Maria de Souza Ponciano pelas valiosas contribuições nesse trabalho.

Agradeço ao Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará na pessoa da Coordenadora Profa. Alice Maria Costa Martins, pela confiança e incentivo, aos professores associados, a equipe de trabalho, a secretaria Raimundinha pelo carinho e ajuda em todo o período do Mestrado. Agradeço aos colegas do curso que compartilharam comigo essa jornada.

Agradeço a todos os meus professores do Curso de Farmácia, pela contribuição na minha formação, são todos participantes dessa conquista.

Agradeço aos funcionários do Departamento de Análises Clínicas: Lúcia, Eduardo e Adalgisa, aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas: Glautenberg e Ivânia pela disponibilidade.

Agradeço ao Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), em especial a Farmacêutica Dra. Eudiana do Vale, pela valiosa contribuição nesse trabalho.

Agradeço aos pacientes do estudo, pela confiança que depositaram na pesquisa, pela disposição de cada um em participar. Meus sinceros agradecimentos.

Agradeço a Fundação Cearense de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) por subsidiar financeiramente a realização desse estudo.

*Portanto, quer comais quer bebais, ou façais outra
qualquer coisa, fazei tudo para glória de Deus.*

1 Coríntios 10:31

RESUMO

As reações alérgicas medicamentosas são responsáveis por 6,5% das admissões hospitalares, prolongam a hospitalização de 15,1% dos pacientes e são graves em 6,7% dos pacientes. Há dificuldades quanto à compreensão dos mecanismos imunológicos, diagnóstico e tratamento dos pacientes. Portanto, tais reações são consideradas um problema de saúde pública. O objetivo deste trabalho foi descrever os casos de pacientes com suspeita de hipersensibilidade alérgica a fármacos e avaliar a resposta desses indivíduos aos testes cutâneos. Um total de 63 pacientes foram incluídos no trabalho, cujo delineamento experimental foi de um estudo observacional descritivo transversal realizado entre junho de 2008 e outubro de 2011. Utilizou-se um questionário para investigação das informações clínico-laboratoriais. Oito pacientes receberam outro diagnóstico e três foram a óbito por outros motivos, de forma que 52 pacientes completaram o estudo. A maioria dos pacientes era homem (56,36%), não atópicos, com mediana de idade de 52 anos. Os fármacos mais implicados foram os AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) e a via oral foi a mais utilizada. Foram documentadas 69 reações suspeitas, a maioria do tipo tardia. Exantema maculopapuloso e eritema multiforme foram as manifestações mais frequentes entre as reações tardias. Quanto à gravidade, a maioria foi considerada moderada (72,46%). O teste de contato foi realizado em 22 pacientes para investigação de reação tardia. Em sete casos, houve resultado positivo (31,81%), ou seja, DRESS (*Rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos) causado por captopril (+), eczema de contato por rifamicina (++), erupção liquenóide por captopril (+), exantema maculopapuloso + angiodema para cefalexina e ampicilina (+), dois casos de fotoeczema, um por captopril e outro por ácido acetilsalicílico (AAS), ambos com resultado (+) e um caso de síndrome de Steven-Johnson por fenitoína (++). Foram realizados dez testes de puntura e em três pacientes houve positividade para AAS diluído a 1/1000. Foi possível confirmar a imputabilidade do fármaco em 19 reações (27,53%), o que demonstra a importância da aplicação dos testes cutâneos na investigação clínica das reações alérgicas a medicamentos. Quanto à causalidade, 26 reações foram consideradas possíveis, 20 definidas, 13 prováveis, 9 condicionais e uma reação foi considerada não relacionada com fármacos. Dada a sua importância, a realização dos testes cutâneos com esses pacientes abriu perspectivas sobre a possibilidade incorporar esse serviço na rotina do ambulatório de Dermatologia do HUWC.

Palavras-chave: Hipersensibilidade. Fármacos. Testes cutâneos.

ABSTRACT

Allergic drug reactions account for 6.5% of hospital admissions, prolonged hospitalization 15.1% of patients and are severe in 6.7% of patients. There are difficulties in understanding the immune mechanisms, diagnosis and treatment of patients. Therefore, such reactions are considered a Public Health problem. The objective of this study was to describe the cases of patients with suspected allergic hypersensitivity to drugs and to evaluate the response of individuals to skin tests. A total of 63 patients were included in the study. The experimental design was a cross-sectional observational study from June 2008 to October 2011. We applied a questionnaire to investigate the clinical and laboratory informations. Eight patients received other diagnosis and three died due to other reasons, so that 52 patients completed the study. Most patients were men (56.36%), non atopic, with a median age of 52 year. The drugs most commonly implicated were NSAIDs and the oral administration was the most commonly route used. It was documented 69 suspected reactions; most of them were considered as delayed hypersensitivity. Maculopapular rash and erythema multiforme were the most frequent manifestations. According to the severity of the reactions, most was considered moderate (72.46%). The patch test was performed in 22 patients for investigation of delayed reaction. Seven cases were positive (31.81%), DRESS (rash with eosinophilia and systemic symptoms) caused by captopril (+), contact eczema by rifamycin (+ +), lichenoid eruption by captopril (+), maculopapular rash + ampicillin and cephalexin to angioedema (+), two cases of fotoeczema one by captopril and another by AAS, both with positive results (+) and one case of Stevens-Johnson syndrome caused by phenytoin (++). For immediate hypersensitivity, 3 in 10 patients have shown positive results for prick test with AAS diluted to 1/1000. It was possible to confirm the liability of the drug reactions in 19 (27.53%), which demonstrated the importance of application of skin test in the clinical investigation of allergic drug reactions. As for causality, 26 reactions were considered possible, 20 defined, 13 probable, 9 and a conditional reaction was considered not related to drugs. Given its importance, the performance of skin tests with these patients has opened perspectives on the possibility to incorporate this service in routine outpatient Dermatology HUWC.

Keywords: Hypersensitivity. Drugs. Skin tests.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Intervalo de abstinência necessário para fármacos para reduzir a reatividade dos testes cutâneos.....	33
QUADRO 2. Indicações para os testes cutâneos no diagnóstico clínico de hipersensibilidade a fármacos.....	35
QUADRO 3. Classificação ATC para o fármaco metformina.....	44
QUADRO 4. Classificação das Reações adversas a medicamentos quanto à relação de causalidade segundo a Organização Mundial da Saúde.....	45
QUADRO 5. Classificação das Reações adversas a medicamentos quanto à gravidade segundo a Organização Mundial da Saúde.....	46
QUADRO 6. Concentrações finais obtidas utilizando-se óleo mineral na manipulação dos fármacos na forma comercial.....	48
QUADRO 7. Escores para o teste de contato.....	49
QUADRO 8. Detalhes da investigação clínico-laboratorial após a suspeita inicial de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	52
QUADRO 9. Relação de pacientes que tiveram diagnóstico diferente de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	54
QUADRO 10. Classificação ATC* do (s) fármacos (s) envolvidos (s) nos casos de reação de hipersensibilidade.....	57
QUADRO 11. Resultado dos testes cutâneos para as reações tardias.....	67
QUADRO 12. Resultados dos testes cutâneos para as reações imediatas.....	69

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Nomenclatura das reações de hipersensibilidade a fármacos.....	23
FIGURA 2. Teste de contato positivo para Rifamicina. Paciente J.R.N.....	69
FIGURA 3. Teste de contato positivo para Fenitoína. Paciente F.M..M.V.....	68
FIGURA 4. Teste de puntura positivo. Paciente M.L.G.....	70
FIGURA 5. Teste de puntura positivo. Paciente M.V.L.....	70
FIGURA 6. Teste de puntura positivo. Paciente J.C.S.....	70

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FLUXOGRAMA 1. Fluxo de pacientes no estudo.....	53
GRÁFICO 1. Distribuição dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos segundo a faixa etária.....	55
GRÁFICO 2. Grupos farmacológicos utilizados na suspeita de hipersensibilidade alérgica a fármacos do tipo I.....	65
GRÁFICO 3. Grupos farmacológicos utilizados nas reações tardias de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Distribuição dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos segundo o sexo.....	55
TABELA 2. Distribuição das co-morbidades dos pacientes com reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	56
TABELA 3 . Grupos farmacológicos mais implicados nas reações de hipersensibilidade.	60
TABELA 4. Vias de administração utilizadas pelos pacientes quando houve as reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	61
TABELA 5. Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos segundo o mecanismo imunológico.....	61
TABELA 6. Distribuição das manifestações clínicas observadas e os respectivos fármacos suspeitos.....	62
TABELA 7. Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos quanto à causalidade.....	63
TABELA 8. Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos quanto à gravidade.....	64
TABELA 9. Atitude do paciente após a reação de hipersensibilidade a fármacos.....	64
TABELA 10. Imputabilidade dos fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade.....	71
TABELA 11. Investigação utilizada para confirmar a imputabilidade dos fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AGEP	: <i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i>
CCDA	: Citotoxicidade celular dependente do anticorpo
DRESS	: <i>Drug rash with eosinofilia and systemic symptoms</i>
Fc	: Fração cristalizável do anticorpo
HUWC	: Hospital Universitário Walter Cantídio
IgE	: Imunoglobulina E
IL	: Interleucina
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NET	: Necrólise epidérmica tóxica
NK	: Células <i>Natural Killer</i>
OMS	: Organização Mundial da Saúde
P-I	: <i>Pharmacological interaction</i>
RAM	: Reação adversa a medicamentos
SSJ	: Síndrome de Stevens-Johnson
TCR	: Receptor de células T
UFC	: Universidade Federal do Ceará
UMC	: <i>Uppsala Monitoring Centre</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Reações adversas a medicamentos: conceito, classificação e epidemiologia.....	20
1.2 Reações adversas a medicamentos e Farmacovigilância.....	20
1.3 Reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	22
1.4 Conceito hapteno, pró-hapteno e conceito p-i.....	23
1.5 Fatores de risco relacionados a reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	24
1.6 Classificação das reações de hipersensibilidade.....	25
1.6.1 Reações de hipersensibilidade alérgica tipo I.....	26
1.6.2 Reações de hipersensibilidade alérgica tipo II.....	27
1.6.3 Reações de hipersensibilidade alérgica tipo III.....	28
1.6.4 Reações de hipersensibilidade alérgica tipo IV.....	29
1.6.4.1. Subclassificação das reações do tipo IV.....	29
1.7 Diagnóstico das reações de hipersensibilidade.....	31
1.7.1 Diagnóstico clínico.....	31
1.7.2 Diagnóstico laboratorial das reações tardias.....	32
1.7.3 Testes in vivo	33
2 OBJETIVOS	37
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
3.1 Desenho do estudo.....	40
3.2 Local do estudo.....	41
3.3 População do estudo.....	41
3.4 Aspectos éticos.....	41
3.5. Coleta de dados.....	41
3.5.1 Instrumentos.....	41
3.5.2 Fonte de dados.....	42
3.5.3 Sistemática geral da coleta de dados.....	42

3.5.4 Investigação básica para reconhecimento das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	42
3.6 Variáveis do estudo.....	43
3.7 Classificação dos dados.....	43
3.7.1 Classificação dos medicamentos.....	43
3.7.2 Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à causalidade e gravidade	44
3.8 Realização dos testes cutâneos	47
3.9 Segurança na realização dos testes cutâneos.....	50
3.10 Organização e apresentação dos dados.....	50
4 RESULTADOS	51
4.1 Perfil dos pacientes	55
4.2 Fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade alérgica	57
4.3 Perfil das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos	61
4.4 Testes cutâneos	66
4.5 Desfecho dos casos suspeitos de hipersensibilidade alérgica a fármacos.....	71
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÃO	83
7 REFERÊNCIAS	86
8 APÊNDICES	94
9 ANEXOS	105

APRESENTAÇÃO

O presente estudo foi idealizado diante da real necessidade de uma melhor investigação e diagnóstico de casos de suspeita de hipersensibilidade alérgica a medicamentos no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), considerando que em cerca de 30% das reações alérgicas a medicamentos há envolvimento cutâneo (MIRAKIAN *et al.*, 2008). Com este objetivo, efetivou-se uma estreita colaboração entre os pesquisadores, alunos, técnicos, farmacêuticos e médicos. A investigação baseou-se na busca pela compreensão dos mecanismos imunopatológicos envolvidos e na tentativa da elucidação desses casos, através dos exames laboratoriais de rotina e pela observação da resposta dos indivíduos aos testes cutâneos (*in vivo*).

A equipe de alunos de Farmácia e farmacêuticos auxiliou no processo, através da busca ativa de casos, acompanhamento através de entrevistas e questionários, além do estabelecimento do serviço do teste alérgico a fármacos, antes inexistente.

O trabalho permitiu um estreitamento de relacionamento interdisciplinar e interprofissional, de tal forma que todos tem sido beneficiados com a experiência, sejam os estudantes e profissionais de saúde, sejam os pacientes.

Os quadros de hipersensibilidade alérgica representam um sério problema na clínica, sobretudo devido às dificuldades quanto ao diagnóstico e o manejo terapêutico dos pacientes (MIRAKIAN *et al.*, 2008). Além disso, ainda há uma escassa compreensão da imunopatogenia de alguns tipos de reações. Sabe-se que a pesquisa sobre hipersensibilidade a fármacos foi negligenciada por muitos anos. Esse fato está relacionado com sua imprevisibilidade, à inexistência de modelos animais para seu estudo e à grande variabilidade individual no que se referia ao metabolismo dos fármacos (PICHLER, 2001). Entretanto, na última década, houve um enorme avanço no conhecimento dos mecanismos imunopatogênicos e de proposições na área de diagnóstico laboratorial. Existe uma preocupação dos pesquisadores quanto ao desenvolvimento de métodos que favoreçam a identificação e o tratamento eficaz dessas reações. Dessa forma, vários grupos têm descrito cuidadosamente as características clínicas, as alterações dos parâmetros laboratoriais, os principais riscos

envolvidos e os principais fármacos implicados em cada tipo de reação (NIGEN *et al.*, 2002; BIRCHER, 2007).

Uma história clínica detalhada é de fundamental importância, no entanto, mesmo assim, nem sempre é possível identificar o fármaco responsável pela reação. A utilização dos testes cutâneos (teste de punção, epicutâneo e intradérmico) com o fármaco suspeito tem se mostrado útil para esse propósito, mas ainda está restrita a alguns grupos com maior experiência na área diagnóstica (BARBAUD, 2007). Em nosso meio, mais um grupo está trabalhando nessa área, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o qual está bem mais consolidado.

Acredita-se que o presente estudo venha contribuir junto à comunidade científica na caracterização de aspectos relevantes quanto à descrição das manifestações cutâneas e sistêmicas e seus determinantes, deslumbrando perspectivas em relação à aplicabilidade dos testes cutâneos em um serviço público de nível terciário como ferramentas auxiliares no diagnóstico dessas reações com a descoberta dos fármacos responsáveis pelas mesmas.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Reações adversas a medicamentos: conceito, classificação e epidemiologia

Os fármacos constituem uma importante ferramenta terapêutica utilizada para tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças. São notavelmente benéficos ao reduzirem os sintomas de uma enfermidade e ao aumentarem a sensação de bem-estar (BATES; LEAPE, 2000). No entanto, todos eles podem trazer algum risco, de modo que uma avaliação do risco *versus* eficácia ou risco *versus* benefício sempre deve ser realizada.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define Reação Adversa a Medicamento (RAM) como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento, e normalmente ocorre em doses utilizadas no homem” (OMS, 2005).

As RAM são classificadas em previsíveis (tipo A) e imprevisíveis (tipo B). Reações previsíveis são dependentes da dose, relacionadas a efeitos farmacológicos conhecidos e acometem indivíduos saudáveis. Essas reações respondem por cerca de 80% de todas as RAM e são subdivididas em: superdosagem relativa, efeitos colaterais, efeitos secundários e interações medicamentosas. As reações imprevisíveis geralmente não dependem da dose, não estão relacionadas aos efeitos farmacológicos e ocorrem apenas em indivíduos susceptíveis. Podem incluir hipersensibilidade a fármacos mediada imunologicamente, reações idiossincrásicas, reações não mediadas imunologicamente e intolerância a fármacos (KHAN; SOLENSKY, 2010; THONG; TAN, 2011).

A literatura científica atual tem abordado enfaticamente as RAM, pois as mesmas acometem cerca de 10% a 20% dos pacientes hospitalizados, sendo que cerca de 1 a 3% desses casos são fatais (BIRCHER, 2007; DEMOLY *et al.*, 2008; SCHNYDER, 2009). As RAM exercem, portanto, um forte impacto sobre a prática clínica, sobre o desenvolvimento de novos fármacos, enfim na Saúde Pública (ADKINSON *et al.*, 2002; DEMOLY *et al.*, 2008).

1.2 Reações adversas a medicamentos e Farmacovigilância

Diante da possibilidade de ocorrência de RAM, observa-se que existe uma necessidade de vigilância constante da farmacoterapia utilizada pelo paciente. Esse propósito insere-se no âmbito da Farmacovigilância.

A Farmacovigilância, também conhecida como “ensaios pós-comercialização”, constitui um conjunto de métodos, observações e registros obtidos durante o uso estendido do medicamento, na etapa de sua comercialização, para detectar reações adversas e, ocasionalmente, efeitos farmacológicos benéficos não identificados nas etapas de controle e avaliação do medicamento (MAHUDM, 2006).

Uma definição mais completa de Farmacovigilância foi publicada pela OMS (2006), que a definiu como “ciência e atividades relacionadas com a detecção, compreensão, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados aos medicamentos”.

Após o desastre da talidomida em 1962, a OMS propôs a criação de um centro colaborador internacional para monitorização de medicamentos, que atualmente localiza-se em Uppsala, na Suécia, *Uppsala Monitoring Centre* (UMC). Para que um país componha o programa, é necessário que ele tenha um centro nacional de Farmacovigilância. E foi assim que, em 7 de maio de 2001, o Brasil criou o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, coordenada pela unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo então admitido pela OMS como o 62º país a fazer parte do *Programme for International Drug Monitoring* coordenado pelo UMC (DIAS, 2005; MAHUDM, 2006). Na última divulgação (agosto de 2011), o programa contava com as participações de 106 países membros oficiais e 34 países associados (WHO/UMC, 2011a).

A ANVISA propôs a criação do projeto de hospitais sentinela com o objetivo de identificar problemas que comprometam a qualidade e a segurança de produtos sob vigilância. Esses hospitais enviam os relatos dos problemas sob a forma de notificação e assim contribuem com as ações regulatórias da ANVISA (ANVISA, 2011a). Atualmente, a Rede Sentinela é formada por 147 hospitais distribuídos em todo o país (ANVISA, 2011c).

No ambiente hospitalar, a Farmacovigilância para a identificação de RAM pode ser desenvolvida por diferentes métodos, destacando-se os métodos de busca ativa e o método de notificação voluntária dos casos.

A busca ativa de casos pode ser realizada em pacientes ambulatoriais e internados selecionados através de critérios pré-definidos como, por exemplo, pacientes de alto risco para infecção hospitalar, pacientes com exames laboratoriais alterados, pacientes com tempo de internação prolongado ou ainda aqueles em uso de medicamentos para tratar RAM (PINHEIRO *et al*, 2007).

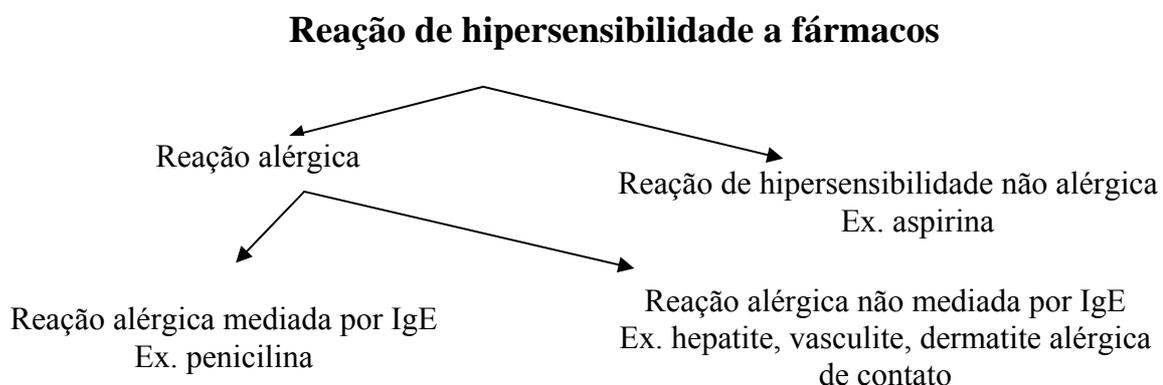
Quanto ao método de notificação voluntária, há a comunicação espontânea sobre uma suspeita de reação adversa a medicamentos e preenchimento do formulário de notificação. Os formulários utilizados nos estudos de Farmacovigilância devem apresentar os dados dos pacientes, a descrição da reação adversa, os medicamentos suspeitos, medicamentos prescritos ou tomados por automedicação, evolução do paciente, re-exposição, se houver, e os dados de quem notifica (ANVISA, 2011b).

1.3 Reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos

As reações alérgicas medicamentosas são responsáveis por cerca de 6,5% das admissões hospitalares, prolongam a hospitalização de 15,1% dos pacientes, e cerca de 6,7% dos pacientes experimentam reações graves (MIRAKIAN *et al.*, 2008; KHAN; SOLENSKY, 2010).

É importante que sejam definidos os termos envolvidos nas reações de hipersensibilidade a fármacos atualmente aceitos. O Comitê de Revisão de Nomenclatura da *World Allergy Organization* propôs em 2003 uma nova nomenclatura baseado no mecanismo desencadeador da reação (JOHANSSON *et al.*, 2004). Assim sendo, o termo “alergia” é a reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos, podendo ser mediada por anticorpos ou células. Quando outros mecanismos podem ser comprovados, como na hipersensibilidade à aspirina, deve-se empregar o termo hipersensibilidade não alérgica (antes caracterizadas como reações pseudo-alérgicas ou ainda, reações de hipersensibilidade não-imune) (BERND, 2005).

FIGURA 1 — Nomenclatura das reações de hipersensibilidade a fármacos



Fonte: JOHANSSON *et al.* (2001)

1.4 Conceito hapteno, pró-hapteno e conceito p-i

Pequenos compostos de baixo peso molecular (< 1.000 Daltons) *per si* não são capazes de desencadear uma resposta imune, sendo necessário que células apresentadoras de antígenos (APC) processem antígenos maiores e complexos e os apresentem às células T. No entanto, sabe-se que pequenos compostos, como fármacos e íons metálicos, podem desencadear uma resposta imune. Assim, pequenas substâncias quimicamente reativas (haptenos) ligam-se a proteínas ou peptídeos endógenos e os modificam. Estes são processados e apresentados como “peptídeos modificados por hapteno” às células T, as quais reagem com eles (GERBER; PICHLER, 2004).

Há fármacos que são quimicamente reativos e se ligam covalentemente a proteínas, comportando-se como haptenos (por exemplo, os antibióticos β -lactâmicos). Outros fármacos são considerados pró-haptenos, ou seja, precisam ser metabolizados antes que possam se conjugar a proteínas, por exemplo, o sulfametoxazol, que é metabolizado a hidroxilamina e então oxidado a compostos nitrosos, os quais são altamente reativos (PICHLER; 2002a).

Pichler *et al.* (2002b) propuseram um novo modelo no qual nem todos os fármacos precisam se ligar covalentemente ao MHC¹ (*Major histocompatibility complex*) ligado ao peptídeo para desencadear uma resposta imunológica. Ao invés disso, alguns fármacos ligam-se diretamente aos receptores imunes como o MHC ou o receptor de células T (TCR), estimulando as células a uma ativação farmacológica semelhante.

Este conceito foi denominado de conceito “p-i” (*pharmacological interaction*) ou interação farmacológica com o receptor imune. Esse conceito poderia explicar, por exemplo, o fato de que alguns pacientes apresentam a efetuação da resposta horas após a primeira exposição ao fármaco (ENSINA *et al.*, 2009).

1.5 Fatores de risco relacionados a reações de hipersensibilidade alérgica a medicamentos

Os fatores de risco para reações de hipersensibilidade alérgica podem estar relacionados ao próprio fármaco, ao regime de tratamento ou ainda às características individuais dos pacientes (DEMOLY *et al.*, 2008).

Alguns fármacos, como a penicilina, são intrinsecamente imunogênicos (haptenos). Outros precisam ser metabolizados a um intermediário reativo (pró-haptenos), enquanto alguns se tornam imunogênicos pela ligação direta aos receptores de células do sistema imune (conceito p-i). Portanto, o fármaco *per si* pode constituir um importante fator de risco para ocorrência de RAM (GOMES; DEMOLY, 2005).

Quanto à via de administração, sabe-se que a via tópica apresenta maior probabilidade de resultar em sensibilização seguida da via parenteral, enquanto a ingestão oral oferece os menores riscos (SILVA; ROSELINO, 2003).

Muitos estudos mostram que indivíduos do sexo feminino são mais propensos a desenvolver alergias a medicamentos do que o sexo masculino. No estudo Alergológica 2005 a relação feminino: masculino encontrada foi de aproximadamente 2:1 (GAMBOA, 2009). Em um estudo realizado em Portugal por Gomes *et al.* (2004), a incidência de casos auto-

¹ Tradução: Complexo principal de histocompatibilidade

relatados de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e antibióticos β -lactâmicos foi mais elevada em mulheres do que em homens. Demoly *et al.* (2007) também verificaram que as mulheres em geral são mais afetadas que os homens.

De maneira geral, os eventos adversos estão mais relacionados com os extremos etários. As crianças podem ser acometidas principalmente devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas peculiares a essa faixa etária, o que pode levar a um aumento ou diminuição da sensibilidade aos fármacos. Os idosos também estão mais susceptíveis por muitas razões, como a não obediência ao regime de tratamento, a terapia com múltiplos fármacos e ainda alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias da senilidade (MAGALHÃES; CARVALHO, 2003).

Diferenças genéticas podem afetar respostas individuais aos medicamentos. Variações na atividade de enzimas e substâncias transportadoras são responsáveis por mudanças na absorção, transporte, metabolismo e excreção dos fármacos, o que explica, parcialmente, diferenças individuais de resposta e tolerância aos medicamentos (PICHLER, 2007; DEMOLY *et al.*, 2008).

Muita ênfase tem sido dada à associação entre alergia a medicamentos e doenças. Lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do colágeno parecem aumentar os riscos de reações cutâneas leves e graves. Observam-se também erupções cutâneas em pacientes jovens após o uso de amoxicilina durante uma infecção por mononucleose infecciosa, sugerindo que tais manifestações alérgicas aos fármacos sejam desencadeadas pelo vírus Epstein-Barr (ROUJEAU, 2006).

Pacientes infectados pelos vírus da imunodeficiência humana sofrem cerca de dez a cem vezes mais de reações cutâneas a fármacos, especialmente ao sulfametoxazol-trimetoprim. A frequência de RAM nessa população varia de 3-20% (DEMOLY *et al.*, 2007).

1.6 Classificação das reações de hipersensibilidade

O estudo dos mecanismos das reações de hipersensibilidade está baseado sobre os conhecimentos adquiridos quanto aos mecanismos imunológicos envolvidos. Classicamente,

essas reações foram divididas por Gell e Coombs em quatro tipos, existindo a possibilidade de manifestação de mais de um tipo durante uma mesma reação.

1.6.1 Hipersensibilidade alérgica tipo I

As reações de hipersensibilidade tipo I requerem exposição prévia do organismo ao antígeno de maneira que haja produção de imunoglobulina E (IgE) específica. Nesse caso, há o processamento do antígeno, apresentação para o linfócito Th2, estímulo da produção de IgE pelos linfócitos B por meio das interleucinas IL-4 e IL-13 e posterior ligação de IgE a mastócitos e basófilos (LOJA; GARCÊS, 2005). Um encontro posterior do antígeno com duas moléculas de IgE associados aos receptores das células causa a rápida liberação de aminas vasoativas que levam à vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular, aumento de contração de musculatura lisa, hipersecreção de fluidos e estímulo de terminações nervosas (BERND, 2005).

Dessa forma, a fase efetora da hipersensibilidade imediata compreende uma fase imediata, constituída pela liberação dos mediadores pré-formados, como a histamina e triptase, e uma fase tardia, constituída pelos mediadores neoformados (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação de plaquetas) e citocinas (CRIADO *et al.*, 2005). Os mediadores lipídicos e a histamina causam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco, broncoconstrição, enquanto IL-4 induz células B a produzirem IgE e IL-5 induz ativação de eosinófilos (SILVA; ROSELINO, 2003). A ativação de eosinófilos estimula mais desgranulação de mastócitos (LOJA; GARCÊS, 2005).

Reações mediadas por IgE podem causar reações brandas a muito graves e até letais. Os sintomas variam desde um leve prurido local com formação de eritema e pápulas a broncoespasmos agudos, edema e urticária generalizada. Nos casos de anafilaxia, são observados também alguns eventos circulatórios, como queda da pressão sanguínea e até perda transitória da consciência (PICHLER *et al.*, 2010).

Segundo Faria (2008), os antibióticos, particularmente os β -lactâmicos, são os fármacos responsáveis pela maioria dos casos de reações de hipersensibilidade em adultos (30-50%). Seguem-se por ordem decrescente, AINES (18-35%), inibidores da enzima de

conversão da angiotensina (IECA), antibióticos não β -lactâmicos, relaxantes neuromusculares, anestésicos locais e os produtos de contraste.

Deve ser ressaltado que a maior parte das reações agudas com fármacos não é decorrente da presença de IgE, mas consequência da ativação dessas células por outros mecanismos (BERND, 2005). Embora não totalmente elucidado, acredita-se que o mecanismo dessas reações pode estar ligado à desregulação na formação e função dos eicosanóides. Então, os AINES inibem a ciclooxigenase, desviando a metabolização do ácido araquidônico para a via das lipooxigenases. Isso vai gerar grande produção de leucotrienos, que promoverão vasodilatação e consequentemente urticária e angiodema (MORGAN *et al.*, 2009).

1.6.2 Hipersensibilidade alérgica tipo II

Tais reações são observadas quando os fármacos ou seus metabólitos aderem de forma inespecífica às células ou tecidos, levando à formação de neoantígenos, e à produção de anticorpos dos isotipos IgG e/ou IgM (NAGAO-DIAS *et al.*, 2007).

Os anticorpos podem mediar o desequilíbrio osmótico através da ativação do sistema complemento ou a apoptose celular através da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (CCDA). As células *Natural killer* (NK) se ligam à fração cristalizável (Fc) dos anticorpos nas células-alvo e promovem a morte celular por apoptose (GOLDSBY *et al.*, 2002).

Um exemplo desse tipo de reação é a anemia hemolítica Coombs-positiva, na qual a exposição à penicilina resulta na produção de anticorpos contra eritrócitos revestidos por penicilina, causando lise dessas células (SILVA; ROSELINO, 2003; PICHLER, 2007). A investigação laboratorial revela quantidades reduzidas de eritrócitos e de hemoglobina, reticulócitos aumentados e, se o fármaco ainda está presente, um teste de Coombs positivo. Os índices de bilirrubina indireta são elevados e a haptoglobina está diminuída. Na urina, os níveis de hemoglobina estão aumentados (PICHLER, 2007).

Na pele, tal reação pode se manifestar como pênfigo e penfigóide bolhoso. No pênfigo, a ligação do fármaco ao complexo desmossômico leva à formação de neoantígenos e subsequente indução de produção de auto-anticorpos. Assim, há o desencadeamento de mecanismos proteolíticos endógenos que resultam em acantólise. No penfigóide bolhoso fármaco-induzido, o fármaco liga-se à lâmina lúcida, formando neoantígenos, que também induz a formação de autoanticorpos. Os auto-anticorpos no pênfigo induzido por fármacos e penfigóide bolhoso podem ser detectados pela técnica de imunofluorescência indireta (FRIEDMANN, 2003).

Os casos de pênfigo são atribuídos principalmente a fármacos que contêm o grupo sulfidrilo, como o captopril e as penicilaminas. Outros fármacos implicados são o nifedipino, as penicilinas, cefalosporinas, cloroquina, rifampicina, montelucaste e o interferon (WOJNAROWSKA; VENNING, 2010).

Outros exemplos do tipo de hipersensibilidade do tipo II são granulocitopenia induzida por fenotiazínicos e sulfonamidas e ainda trombocitopenia imunológica devido a sulfonamidas, quinidina e heparina (SILVA; ROSELINO, 2003).

1.6.3 Hipersensibilidade alérgica tipo III

Uma doença por imunocomplexos pode decorrer de uma relativa deficiência de alguns componentes do complemento ou de baixa capacidade de depuração desses imunocomplexos (PICHLER *et al.*, 2010).

De acordo com Goldsby *et al.* (2002), a deposição desses complexos é mais observada na parede dos vasos, na membrana sinovial e na membrana basal glomerular.

Os sintomas clínicos de uma reação do tipo III incluem principalmente vasculite dos pequenos vasos e a doença do soro. A doença do soro foi descrita inicialmente com o uso de soro heterólogo por imunizações passivas, nas quais anticorpos são gerados com quatro a dez dias e reagem com o antígeno, formando complexos imunes solúveis circulantes. Suas principais manifestações são febre, exantemas maculosos e/ou urticarianos, linfadenopatia e artralgias (PICHLER, 2007; BIRCHER, 2007).

A avaliação laboratorial geralmente demonstra evidência de inflamação, tais como presença de imunocomplexos (via ensaio de ligação de C1q) e níveis reduzidos de C3 e C4 (LECLUSE *et al.*, 2008).

Reações tipo doença do soro com sintomas de febre, urticária/angiodema e mialgias também têm sido relatadas durante o o tratamento com agentes biológicos, principalmente com rituximab, infliximab e natalizumab. No entanto, achados laboratoriais característicos não tem sido demonstrados com esses fármacos, e por isso tais reações são denominadas “doença do soro símile” (LECLUSE *et al.*, 2008; KHAN; SOLENSKY, 2010; PICHLER, 2010).

A vasculite leucocitoclástica corresponde à reação imunológica do tipo III de Gell e Coombs que determina vasculites nos pequenos vasos. Estas são vasculites confinadas à pele e frequentemente estão associadas a fármacos ou agente infecciosos. Tem uma incidência de dez a trinta casos para cada um milhão de pessoas por ano. A maioria dos relatos referem-se ao cefaclor, seguido de sulfametoxazol- trimetoprim, cefalexina, amoxicilina, AINES e os diuréticos (BRANDT *et al.*, 2007; PICHLER, 2007).

1.6.4 Hipersensibilidade alérgica tipo IV

A resposta do tipo IV é mediada por células T CD4⁺ e T CD8⁺. A liberação de citocinas pelas células T e a produção de outros mediadores de citotoxicidade geram a resposta inflamatória do tipo tardia (SILVA; ROSELINO, 2003).

1.6.4.1 Subclassificação das reações do tipo IV

Como as células T compreendem diferentes populações e subpopulações, Pichler *et al.* (2002) sugeriram uma subclassificação do tipo IV de hipersensibilidade. Além dos linfócitos T, outras células (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e queratinócitos) podem estar envolvidas nas reações do tipo IV. As manifestações clínicas mais frequentes são reações cutâneas chamadas ‘*rashes*’, que correspondem a um amplo espectro de características clínicas e histopatológicas que surgem de seis horas até dez dias após a administração do fármaco (PICHLER, 2007).

Quando há ativação de monócitos e macrófagos, é uma reação tipo IVa com um perfil Th1 de resposta, semelhante à observada no teste tuberculínico (PICHLER *et al.*, 2002). No tipo IVb, ocorre uma resposta de perfil Th2 com produção de IL 4 e IL 5, estímulo de eosinófilos. Esse perfil é verificado no DRESS² (*Drug rash with eosinofilia and systemic symptoms*) (PICHLER, 2007).

DRESS é uma síndrome que envolve múltiplos órgãos e se apresenta como exantema bolhoso, maculoso e/ou papuloso e um inchaço eritematoso facial. Febre, mal-estar geral, linfadenopatia, podem ser acompanhados por hepatite (em 50%), nefrite (em 10%) e, raramente, pneumonite. Podem ser observados no sangue periférico eosinofilia (90%), linfocitose, agranulocitose e anemia. A mortalidade está estimada em cerca de 8%. Os principais fármacos envolvidos são as sulfonamidas, os antiepiléticos aromáticos como a carbamazepina e a fenitoína e ainda alopurinol e minociclina (BIRCHER, 2007).

Os exantemas maculopapulosos são as manifestações mais comuns entre as reações tardias. Manifestam-se inicialmente com máculas eritematosas e pápulas infiltradas e afetam principalmente o tronco e as extremidades proximais. Essas lesões podem progredir para uma dermatite esfoliativa eritrodérmica ou DRESS. O diagnóstico diferencial inclui os exantemas infecciosos clássicos como sarampo e rubéola. Geralmente observa-se uma eosinofilia pronunciada em cerca de 50% dos pacientes, o que ajuda na diferenciação dos exantemas virais (NIGEN *et al.*, 2002; BIRCHER; SCHERER, 2010).

Na resposta tipo IVc, há uma variação dos exantemas não bolhosos aos exantemas bolhosos. Nos exantemas não bolhosos, os linfócitos T migram para o tecido e promovem apoptose de queratinócitos através da liberação de perforinas e granzimas. Nos exantemas bolhosos, ocorre mecanismo dependente de Fas e Fas ligante e independente de Fas, mediado por linfócitos T CD8⁺. Nestes casos predominam a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (HAUSMANN *et al.*, 2010).

SSJ e NET são doenças associadas com significativa morbi-mortalidade (35% - 50%). Atualmente há uma concordância de conceitos, segundo os quais se separa o espectro do eritema multiforme das reações que incluem a SSJ e a NET (CRIADO, 2004).

² Tradução: Rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Na SSJ ocorre formação de bolhas e descolamento epidérmico de 10% da superfície corpórea. O envolvimento mucoso ocorre em cerca de 90% dos casos. Na NET, ocorre um descolamento acima de 30% da pele. Medicamentos estão implicados em aproximadamente todos os casos de NET e em 75% dos casos de SSJ, sendo os mais comuns as sulfonamidas, a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital, a lamotrigina, as penicilinas e o alopurinol (CRIADO, 2004; GREENBERGER, 2006).

Na resposta IVd, há uma infiltração neutrofílica com formação de pústulas estéreis. Queratinócitos apresentam uma elevada expressão de uma citocina quimiotática para neutrófilos, IL-8 (CXCL-8). Surgem múltiplas pústulas associadas com prurido e ardor que podem iniciar na face e se disseminarem em algumas horas. Essa reação é denominada de pustulose exantemática generalizada aguda e pode ser desencadeada por antibióticos beta-lactâmicos e outros antibióticos, como aminopenicilinas e cefalosporinas (BIRCHER, 2007; HAUSMAMM *et.al.*, 2010).

1.7 Diagnóstico das reações de hipersensibilidade

1.7.1 Diagnóstico clínico

Diante de uma suspeita de hipersensibilidade a fármacos, uma história detalhada é o primeiro passo fundamental na direção de um diagnóstico preciso para uma reação fármaco-induzida. Outros passos necessários são a classificação da reação e sua gravidade, a verificação do uso de um fármaco alternativo, o tratamento sintomático e a identificação dos fármacos responsáveis (BIRCHER, 2007; KRANKE; ABERER, 2009).

É importante buscar as informações relacionadas à história clínica, quanto aos detalhes da administração do fármaco (medicamentos administrados, ingredientes ativos, formulação, dose e via), da reação (tempo de início, duração e resolução dos sintomas, descrição das características clínicas, a relação temporal entre os sintomas e a medicação suspeita) e os detalhes pessoais do paciente (presença de co-morbidades e história pessoal ou familiar) (NAGAO-DIAS *et al.*, 2008; KRANKE; ABERER, 2009).

Quando presentes, os registros de anotações médicas ou da enfermagem, exames laboratoriais, documentação fotográfica da reação e relatos de pessoas próximas ao paciente podem ser úteis. Uma busca na literatura sobre os fármacos potencialmente responsáveis pela reação geralmente é importante (MIRAKIAN *et al.*, 2009).

Um cuidadoso exame físico pode ajudar a definir os possíveis mecanismos subjacentes à reação e guiar as investigações. Portanto, é necessário estabelecer ainda se o *rash* é urticariano, maculopapuloso, purpúrico, bolhoso ou eczematoso (MIRAKIAN *et al.*, 2009).

1.7.2 Diagnóstico laboratorial das reações tardias

Testes laboratoriais durante a fase aguda de uma reação tardia podem ajudar a determinar a gravidade da reação e o envolvimento de órgãos internos. Por exemplo, eosinofilia pode ser compatível com uma reação de hipersensibilidade mediada imunologicamente, enquanto o aumento dos níveis das enzimas hepáticas pode indicar comprometimento hepático (SCHNYDER, 2009).

Em lesões atípicas, um exame histopatológico é útil na realização do diagnóstico diferencial com as mais diversas patologias (BIRCHER, 2007).

Também podem ser citados os testes *in vitro*, como o teste de transformação linfocitária, capaz de revelar uma proliferação de células mononucleares do sangue periférico quando expostos a um determinado fármaco (NYFELER; PICHLER, 1997). Embora seja considerado um teste válido, o mesmo ainda permanece restrito à pesquisa, pois ainda não está suficientemente padronizado (MIRAKIAN *et al.*, 2009), considerando que vários fatores são capazes de alterar seu desempenho, entre eles, tempo do teste, influência da terapia com corticosteróides, índice de estimulação, reprodutibilidade, especificidade e sensibilidade (NAGAO-DIAS *et al.*, 2008).

Outro teste para identificação do fármaco suspeito *in vitro* é o teste de ativação de basófilos. Esse teste baseia-se na quantificação da expressão de CD63 por citometria de fluxo. A sua sensibilidade é comparável aos testes *in vivo* (SCHNYDER, 2009).

As dificuldades no diagnóstico ainda residem na baixa sensibilidade dos testes atualmente disponíveis, presença de co-fatores no momento da reação e a possibilidade de que os sintomas não sejam imunologicamente mediados (TORRES *et al.*, 2009)

1.7.3 Testes *in vivo*

De acordo com Schnyder (2009), os testes alergológicos com os fármacos suspeitos podem fornecer uma informação adicional e auxiliar na identificação do agente causal.

Segundo alguns autores, os testes cutâneos devem ser realizados entre 6 semanas e seis meses após a resolução da reação alérgica medicamentosa porque as células efetoras e anticorpos IgE específicos podem ser depletados (BARBAUD, 2009; KRANKE; ABERER, 2009).

Os testes de puntura (*prick test*) e intradérmico são utilizados para investigar hipersensibilidade imediata, enquanto os testes de contato (*patch test e photopatch test*) e intradérmico com leitura tardia são úteis quando os sintomas aparecem tardiamente (BARBAUD, 2007). Tratamentos com anti-histamínicos, corticosteróides sistêmicos ou terapia imunossupressora devem ser descontinuados. O intervalo de suspensão de alguns medicamentos que interferem nos testes cutâneos pode ser visualizado no quadro 1.

QUADRO 1 — Intervalo de abstinência necessário para fármacos para reduzir a reatividade dos testes cutâneos

Fármaco	Via	Reações imediatas	Reações tardias	Intervalo
H1-Anti-histamínicos	Oral,intravenosa	+	-	5 dias
Fármacos β -adrenérgicos	Oral,intravenosa	+	-	5 dias
Glicocorticóides***	Oral,intravenosa	\pm	-	**
Longo tempo	Oral,intravenosa	\pm	+	3 semanas

Fármaco	Via	Reações imediatas	Reações tardias	Intervalo
Curto tempo, alta dose	Oral,intravenosa	±	+	1 semana
Curto tempo < 50mg pred*	Oral,intravenosa	±	-	3 dias
Corticosteróides tópicos	Tópico****	±	+	>2 semanas

*Equivalente a Prednisolona ** sem relevância clínica *** a retirada pode não ser possível **** no local do teste apenas

Fonte: BROCKOW *et al.* (2002)

Os testes de puntura são realizados na superfície do antebraço. Um resultado positivo é observado quando uma pápula ≥ 3 mm está presente após 15-20 minutos. O controle positivo é feito com histamina a 10 mg/ml. Quando negativo, deve ser realizado o teste intradérmico, que consiste na injeção subcutânea de um pequeno volume do fármaco (0,04 ml) em sua forma injetável. A leitura é realizada em 30 minutos e após 24 horas para verificar uma reação tardia. Uma reação positiva manifesta-se com uma pápula de 4 a 6 mm de diâmetro. Este último só pode ser realizado se uma forma injetável do fármaco estiver disponível e deve ser realizado em ambiente hospitalar, devido ao risco de uma nova reação, embora reações graves sejam raras (BARBAUD *et al.*, 2001; BROCKOW *et al.*, 2002).

A utilidade dos testes de puntura e intradérmico ainda não tem sido bem avaliada, exceto para β -lactâmicos. A sensibilidade e o valor preditivo positivo variam de excelente (penicilinas, agentes bloqueadores musculares e soro heterólogo) a satisfatório (vacinas, hormônios, opiáceos e tiopental) e ainda não conhecido (AINES, quinolonas e outros antibióticos) (KRANKE; ABERER, 2009).

Os testes de contato (*patch test*) são feitos aplicando-se um adesivo contendo pequenas câmaras com o fármaco diluído (*Finn Chambers*) no dorso do paciente. A concentração de muitos fármacos não foi determinada, mas recomenda-se usar 10% da substância pura diluída em vaselina. Para alguns fármacos, concentrações menores podem ser suficientes (LACHAPELLE; MAIBACH, 2003; BARBAUD, 2007). A leitura é feita de acordo com o *International Contact Dermatitis Research Group* (+, ++, +++) aos 20 minutos, no dia 2, dia 3 e dia 7 (BARBAUD, 2009).

Quando são testados os fármacos na forma comercial, recomenda-se utilizar 30% da concentração do produto final ou utilizar uma concentração de 10% do produto, quando o peso do princípio ativo e excipientes são conhecidos (BARBAUD, 2009).

O *photopatch test* é uma modificação do *patch test* usado quando se suspeita de reações fotoalérgicas. Após um dia, o adesivo é removido e a pele é irradiada com luz ultravioleta A, 5 ou 10 J/ cm². A leitura é realizada em dois, três e cinco dias (LACHAPELLE, MAIBACH; 2003).

A utilidade do teste de contato depende do tipo de reação. É de grande valor na determinação do fármaco responsável no eczema generalizado e na dermatite de contato sistêmica, *rash* maculopapuloso, erupção fixa por fármacos, erupção liquenóide, AGEP³ (*Acute generalized exanthematous pustulosis*) e DRESS. Por outro lado, apresenta menor valor na investigação de urticária, SSJ, NET, prurido e vasculite (BARBAUD, 2005). É necessário testar indivíduos saudáveis (pelo menos dez) para excluir reação irritativa (BROCKOW *et al.*, 2002). As principais indicações dos testes cutâneos podem ser visualizadas no quadro 2.

QUADRO 2 — Indicações para os testes cutâneos no diagnóstico clínico de hipersensibilidade a fármacos

Testes de contato podem ser utilizados como primeira linha de investigação	Testes de puntura e teste intradérmico
AGEP	Anafilaxia
Dermatite de contato	Broncoespasmo
Eritema multiforme	Conjuntivite
Erupção fixa por fármacos	Urticária
Reações fotoalérgicas	Angiodema
Púrpura/ vasculite leucocitoclástica	
SSJ	
NET	

Fonte: BROCKOW *et al.* (2002)

³ Tradução: Pustulose exantemática aguda generalizada

Os testes cutâneos possibilitam uma evidência confirmatória de sensibilização a um alérgeno específico. Características como simplicidade, rapidez, fácil execução e baixo custo explicam a posição chave desses testes no diagnóstico de alergia (DEMOLY *et al.*, 2008).

A principal limitação desses testes é a sua sensibilidade. Um teste negativo não exclui alergia enquanto um resultado positivo significa apenas que o paciente está sensibilizado. Além disso, a potência, a estabilidade dos reagentes e as concentrações dos fármacos não têm sido suficientemente validados para muitos fármacos, principalmente porque muitos eventos são raros (KRANKE; ABERER, 2009).

Diante do exposto ao longo dessa revisão, é possível perceber a importância dos testes cutâneos na determinação dos fármacos responsáveis pelas reações a medicamentos. Portanto, as reações de hipersensibilidade ainda constituem um desafio. Daí surge a necessidade de pesquisas que estabeleçam métodos padronizados e seguros de diagnóstico de acordo com a realidade local e também de estudos que contribuam para a divulgação dessas experiências na prática clínica.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar e descrever os casos de pacientes com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos em um hospital terciário e relatar os desfechos clínicos a partir da aplicação dos testes in vivo.

2.2 Objetivos específicos

- Delinear o perfil dos pacientes selecionados;
- Identificar as manifestações clínicas de hipersensibilidade a fármacos mais frequentes;
- Classificar as reações quanto à relação de causalidade e de acordo com a gravidade;
- Elencar os principais grupos farmacológicos suspeitos pelo desencadeamento das reações de hipersensibilidade;
- Avaliar os pacientes com suspeita de hipersensibilidade a fármacos através de testes cutâneos de leitura imediata e/ou tardia;
- Acompanhar o desfecho da investigação clínico-laboratorial.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional descritivo transversal prospectivo, no qual foi realizada uma investigação dos casos suspeitos de hipersensibilidade a fármacos atendidos em um hospital terciário. Foram avaliadas as relações de causalidade entre a exposição aos fármacos e as possíveis manifestações clínicas de hipersensibilidade.

3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), o qual é centro de referência para a formação de recursos humanos e desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, assim como desempenha importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará, estando integrado ao Sistema Único de Saúde - SUS. Como centro de referência para ensino, serve como campo de estágio para os alunos de graduação e pós-graduação dos cursos de Medicina, Enfermagem e Farmácia da UFC, assim como recebe alunos da área da saúde de outras universidades do Estado. Reúne profissionais qualificados e nele são gerados conhecimentos na área de pesquisa clínica, cirúrgica e farmacologia clínica (UFC/HUWC, 2011).

O HUWC funciona atualmente com dois blocos de atendimento, um bloco cirúrgico, que realiza cirurgias de média e alta complexidade, como transplantes renais e hepáticos, cirurgia plástica, oftalmologia, urologia, vascular, torácica e outras. O bloco clínico compreende a clínica 1 (hematologia e reumatologia); clínica 2A (clínica médica, cardiologia e pneumologia); clínica 2B (neurologia, infectologia, tisiologia, nefrologia, gastroenterologia); clínica 3 (dermatologia, endocrinologia e psiquiatria) e clínica 4 (pediatria) (PINHEIRO *et al.*, 2009).

O local selecionado para o recrutamento de pacientes foi o ambulatório de Dermatologia na clínica 3. O principal motivo da escolha do local de estudo relaciona-se ao fato de que as manifestações cutâneas são mais facilmente perceptíveis e acomete aproximadamente 30% das reações de hipersensibilidade a medicamentos (MIRAKIAN *et al.*,

2008). A gerência de risco do HUWC reportou, no ano de 2009, que 61,3% dos casos notificados eram provenientes da clínica três, ambulatório de Dermatologia.

3.3 População do estudo

A população estudada referiu-se a pacientes com idade entre 18 e 90 anos, selecionados pelos pesquisadores através do atendimento no ambulatório de Dermatologia do HUWC, de ambos os sexos, que apresentaram manifestações clínicas suspeitas de alergia a medicamentos ou referiram reação cutânea com história clínica relacionada com utilização de medicamentos durante o período de julho de 2008 a outubro de 2011. Participaram apenas aqueles que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFC. Foram considerados inelegíveis as pacientes grávidas e os pacientes que se recusaram a participar após tomarem ciência dos objetivos, metodologia, riscos e benefícios da pesquisa.

3.4 Aspectos éticos

O presente estudo está inserido em uma linha de pesquisa intitulada ‘Avaliação da atividade linfoproliferativa e de seus marcadores como ferramenta diagnóstica nas reações de hipersensibilidade cutânea a fármacos’, a qual foi aprovada no dia 28 de abril de 2008 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC, sob o código 011.03.08. Não houve conflitos de interesse envolvidos.

3.5 Coleta de dados

3.5.1 Instrumentos

- Termo de consentimento para o paciente ou responsável assinar consentindo com sua participação na pesquisa (apêndice A).
- Termos de consentimento onde o paciente ou o responsável assina consentindo sua participação nos testes cutâneos e epicutâneos (apêndice B e C).
- Questionário adaptado de Demoly *et al.* (1999) para investigação de casos suspeitos de hipersensibilidade a fármacos (anexo A).

3.5.2 Fonte de dados

As informações foram obtidas através de entrevista direta com o paciente ou responsável/ acompanhante e com os profissionais de saúde (médicos e enfermeiros) através dos prontuários, das prescrições médicas e dos resultados dos exames laboratoriais.

3.5.3 Sistemática geral da coleta de dados

Foram realizadas visitas diárias ao ambulatório de Dermatologia do HUWC, pela mestrandia responsável pela pesquisa e pela bolsista de iniciação científica.

Os pacientes foram abordados e entrevistados nas seguintes situações:

- a) Pacientes em consulta ambulatorial que estavam apresentando reação suspeita no momento da entrevista, os quais foram internados ou não por RAM;
- b) Pacientes em consulta ambulatorial que relataram a manifestação clínica ocorrida anteriormente.

Nas duas situações citadas, os prontuários médicos foram analisados e as informações pertinentes sobre sua história clínica foram documentadas: a farmacoterapia (medicamentos implicados/ suspeitos, dose, via de administração duração do tratamento, terapêutica adotada após as reações), os exames laboratoriais, os dados sobre a evolução dos pacientes e o desfecho clínico.

Nos casos em que houve admissão hospitalar devido ao quadro apresentado, os prontuários foram analisados diariamente, sendo observados principalmente os seguintes registros: laudo para admissão, prescrições médicas, exames laboratoriais, evolução clínica e resumo de alta.

3.5.4 Investigação básica para reconhecimento de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos

Alguns critérios foram úteis para minimizar dificuldades de reconhecer as RAM e diferenciá-las de mecanismos fisiológicos e patológicos de diferentes doenças. As seguintes questões foram levantadas:

- a) O paciente utilizou o medicamento prescrito e na dose recomendada?
- b) A RAM suspeita ocorreu após a administração do medicamento?
- c) O intervalo de tempo e o início do tratamento com o medicamento e o início do evento são plausíveis?

Após a realização desses questionamentos, prosseguiu-se com a investigação dos casos clínicos através dos seguintes procedimentos:

- a) Foi verificado o que ocorreu após a descontinuidade do uso do medicamento e, se houve recidiva da RAM e assim, o paciente foi monitorado quanto à ocorrência de quaisquer eventos adversos;
- b) Foram analisadas alternativas que poderiam explicar a reação;
- c) Através da experiência profissional e também de análise na literatura, foi verificada a existência de reações prévias descrita sobre essa reação;
- d) A história clínica do paciente foi analisada (OMS, 2005).

Foram considerados principalmente aspectos relacionados ao quadro clínico-laboratorial: a relação temporal entre a reação e a administração dos medicamentos, a possibilidade de outros diagnósticos, o tratamento da reação e se houve recidiva após uma re-exposição ao medicamento implicado.

3.6 Variáveis do estudo

As variáveis envolvidas no estudo foram: idade, sexo, co-morbidades, grupos farmacológicos implicados, vias de administração, classificação das reações de acordo com Gell e Coombs, re-exposição, gravidade das reações, relação de causalidade, manifestações clínicas observadas, condutas tomadas após a reação, manejo terapêutico, desfecho após intervenção terapêutica e diagnóstico final (confirmação ou não de hipersensibilidade alérgica).

3.7 Classificação dos dados

3.7.1 Classificação dos medicamentos

Os medicamentos foram classificados de acordo com a classificação *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC). Essa classificação baseia-se no principal uso terapêutico do princípio ativo e divide-se em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema nos quais eles atuam e em suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são classificados em grupos com cinco diferentes níveis. São divididos em 14 grupos principais (1º nível), em subgrupos terapêutico/farmacológico (2º nível). O terceiro e o quarto nível são subgrupos terapêutico/farmacológico/químico e o quinto nível é a substância química (WHO, 2003). Como exemplo, pode ser observado no quadro 3 a classificação completa da metformina para ilustrar a estrutura do código. Então, a classificação ATC completa da metformina é dada pelo código A10BBB02 (WHO, NIPH; 2011).

QUADRO 3 — Classificação ATC para o fármaco metformina

A	Trato alimentar e metabolismo (primeiro nível, grupo anatômico principal)
A10	Fármacos utilizados em diabetes (segundo nível, subgrupo terapêutico)
A10B	Fármacos hipoglicemiantes orais (terceiro nível, subgrupo farmacológico)
A10B A	Biguanidas (quarto nível, subgrupo químico)
A10BA 02	Metformina (quinto nível, substância química)

Fonte: WHO, NIPH (2011).

3.7.2 Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à causalidade e gravidade

Nesse trabalho, a classificação das reações adversas a medicamentos foi realizada por profissionais farmacêuticos do Centro de Farmacovigilância do Ceará- CEFACE. O CEFACE é um sistema aberto de monitorização de RAM criado em 1996 através de um convênio celebrado entre a UFC representada pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos – GPUIM e a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. O objetivo do CEFACE é a realização de uma ampla distribuição das fichas de notificação entre os profissionais de saúde e a implantação progressiva da Farmacovigilância em unidades hospitalares do Serviço Único de Saúde (SUS) (ARRAIS, 2004).

As notificações recebidas ou recolhidas através de busca ativa no estudo foram avaliadas e codificadas. A análise foi feita pelo corpo técnico do CEFACE. Garantiu-se o caráter confidencial das notificações e o suprimento de informações de interesse ao profissional notificador. Após a codificação, as notificações foram acumuladas em bancos de dados para análise sistemática.

Para classificação das reações quanto à relação de causalidade e quanto à gravidade, utilizou-se o sistema de avaliação padronizado de causalidade da OMS/ UMC, o qual foi desenvolvido junto aos centros nacionais participantes no programa de monitoramento internacional de medicamentos. É basicamente uma avaliação combinada que observa principalmente os aspectos clínicos e farmacológicos da história do caso e a qualidade da documentação.

Para realizar tal classificação, utilizou-se também busca na literatura para verificação de casos semelhantes que relacionassem o fármaco à reação adversa em questão. As categorias de causalidade preconizadas pela OMS estão relacionadas no quadro 4.

QUADRO 4 — Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à relação de causalidade segundo a Organização Mundial da Saúde

Termo de causalidade	Critérios de avaliação
Definida	<ul style="list-style-type: none"> • Evento clínico incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento; • Não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substância química; • A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível; • O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido; • Procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário.
Provável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento clínico incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento; • Improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substância química; • Requer uma resposta clinicamente razoável após a retirada; • A informação de re-introdução não é necessária para completar essa definição.

Termo de causalidade	Crítérios de avaliação
Possível	<ul style="list-style-type: none"> • Um evento clínico incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento; • Pode também ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas; • A informação sobre a retirada do medicamento pode ser deficiente ou não conhecida.
Improvável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento clínico incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal (mas não impossível); • Outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis.
Condicional/não classificável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento clínico incluindo anormalidades de exames laboratoriais; • Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada. Os dados adicionais estão sob observação.
Não acessível/ não classificável	<ul style="list-style-type: none"> • Um relato sugerindo uma reação adversa; • Não pode ser julgado porque a afirmação é insuficiente ou contraditória; • Não pode ser explicada ou verificada.

Fonte: WHO/UMC (2011b)

A classificação quanto à gravidade foi analisada através de critérios estabelecidos pela OMS e estão relacionadas no quadro 5.

QUADRO 5 — Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à gravidade segundo a Organização Mundial da Saúde

Gravidade	Crítérios de avaliação
Leve	Reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente.
Moderada	Reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas, podendo causar falta ao trabalho ou à escola e podendo exigir atendimento em serviços de saúde.
Grave	Reação que ameaça diretamente a vida do paciente e provoca hospitalização e pode causar sequelas permanentes.
Letal	Reação que resulta em óbito.

Fonte: OMS, 2005

3.8 Realização dos testes cutâneos

A investigação *in vivo* foi realizada pelo médico através dos testes de puntura, intradérmicos ou epicutâneos com o (s) fármaco (s) suspeito (s), pelo menos três semanas após a interrupção de terapia imunossupressora, conforme sugerem Brockow *et al.* (2002).

Os testes de puntura e intradérmicos foram utilizados na avaliação de hipersensibilidade imediata a fármacos. O teste intradérmico foi realizado apenas quando o teste de puntura apresentou resultado negativo. Para realização desses testes, os pacientes em uso de anti-histamínicos foram orientados a interromperem os tratamentos por, no mínimo, cinco dias.

O teste de puntura foi realizado na face anterior do antebraço do paciente da seguinte forma: aplicou-se uma gota da solução contendo o fármaco. Manteve-se uma distância de 3-5 cm entre cada aplicação. Segundo Lachapelle e Maibach (2009), se tal distância não for respeitada, pode-se resultar em superposição de reações e conclusões não definidas. Os fármacos puros foram previamente diluídos em solução fisiológica 0,9% a uma concentração inicial recomendada na literatura (50mg/mL) e, a partir desta, diluições de 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} foram realizadas e testadas. Quando as substâncias puras não estavam disponíveis, os fármacos foram utilizados na forma comercial e diluídos em solução fisiológica 0,9% nas mesmas concentrações. Após aplicação da gota, utilizou-se um puntor plástico (FDA Allergenic®, Brasil) para realizar uma pequena pressão sobre a gota, de forma a resultar em uma puntura sem sangramento.

Os testes foram inicialmente realizados com a solução contendo a maior diluição do fármaco. Após 20 minutos, verificou-se nas reações positivas formação de uma pápula e/ou eritema, com diâmetro igual ou maior do que 3 mm ao do controle negativo (soro fisiológico 0,9%). Quando se obteve resultado positivo, o teste foi encerrado. Quando se obteve resultado negativo, prosseguiu-se com a diluição seguinte, até atingir a menor diluição, ou seja, 10^{-1} e então, a concentração inicial. Utilizou-se controle positivo uma solução de histamina 10mg/ml (Immunotech®).

Quando o resultado do teste de punção foi negativo, o teste intradérmico foi realizado conforme o método sugerido por Barbaud *et al.* (2001). Aplicou-se cuidadosamente 0,04 ml da solução na superfície superior do antebraço do paciente. Utilizou-se uma agulha do tipo insulina, de bisel curto e seringa de 1,0 ml graduada em centésimos (tuberculina ou insulina). As leituras foram feitas 30 minutos após aplicação e foram avaliadas como positivas ou negativas, em base qualitativa. A reação foi considerada positiva quando uma pápula com halo igual ou superior a 6 mm de diâmetro foi observada após 30 minutos ou após 24 horas.

Os testes foram realizados apenas quando a forma injetável do fármaco estava disponível. O fármaco suspeito foi diluído sequencialmente até a diluição 10^{-2} para garantir a segurança do paciente. Quando se obteve um resultado negativo nessa concentração, o teste foi encerrado (BARBAUD, 2001).

Para a realização dos testes epicutâneos, foram utilizados os fármacos puros (SIGMA®, USA) nas concentrações 1% e 10%, de acordo com Barbaud (2009). Quando estes não estavam disponíveis, utilizou-se o fármaco em sua forma comercial, conforme sugerido por Brockow *et al.* (2002). Os comprimidos foram macerados em almofariz e em seguida, acrescentado óleo mineral até atingir a concentração de 30% (30 mg /100 ml), conforme preconizado na literatura (BARBAUD, 2009). Devido às dificuldades de dissolução de alguns fármacos, houve a necessidade de realizar suspensões com concentrações menores do que as sugeridas pelos autores. As concentrações finais obtidas estão listadas no quadro 6.

QUADRO 6 — Concentrações finais obtidas utilizando-se óleo mineral na manipulação dos fármacos na forma comercial

Fármaco	Concentração final (mg/100ml)
Espirinolactona	8,3%
Nifedipino	5,5%
Anlodipino	2,6%
Hidroclorotiazida	8,3%

Para execução dos testes epicutâneos os pacientes foram orientados a interromper o tratamento com corticóide ou terapia imunossupressora pelo menos 3 semanas antes do teste (BROCKOW *et al.*, 2002).

O teste foi aplicado na pele intacta do dorso do paciente, com câmaras especiais de alumínio (Finn Chambers®) montadas sobre fitas adesivas (Scanpor®, Finlândia). As substâncias testadas foram preparadas previamente à sua aplicação. O contensor foi retirado após 48 horas. A primeira leitura foi realizada a seguir (após 20 minutos da retirada do contensor). Duas leituras posteriores foram realizadas, ou seja, com 72 horas e com 7 dias após a aplicação do teste.

Dez indivíduos saudáveis participaram do estudo como controle-negativos após consentimento livre e informado. Os mesmos foram submetidos aos testes epicutâneos com 24 fármacos puros a 10% em vaselina utilizados no estudo e com 8 medicamentos na forma comercial a 30% em vaselina, nas mesmas condições realizadas nos pacientes. Os resultados foram baseados nos critérios estabelecidos pelo *International Contact Research Group* (ICDRG), os quais podem ser visualizados no quadro 7.

QUADRO 7 — Escores para o teste de contato

Pontuação	Interpretação
-	Reação negativa
?+	Reação duvidosa ^a ; eritema leve apenas
+	Reação fraca ^b (não-vesiculosa); eritema, ligeira infiltração
++	Reação forte (edematosa ou vesiculosa); eritema, infiltração, vesícula
+++	Reação extrema (bolhosa ou ulcerativa) ^c
IR	Reação irritante de diferentes tipos
NT	Não testado

^a?+ é um eritema leve ou maculosa (não palpável) e não é interpretado como uma reação alérgica

^b+ é um eritema palpável, sugestivo de uma ligeira reação edematosa

^c coalescência de vesículas.

Fonte: Lachapelle e Maibach (2009)

3.9 Segurança na realização dos testes cutâneos

Os testes de puntura e os testes intradérmicos foram realizados em uma sala apropriada utilizada para realização de pulsoterapia em pacientes em tratamento com agentes biológicos. Nessa sala existia todo o suporte para atendimentos de emergência. Os testes de contato foram realizados em local reservado no ambulatório de Dermatologia, sob supervisão médica.

3.10 Organização e apresentação dos dados

A análise dos dados foi realizada após processamento dos dados usando o Programa *Statistic Package for Social Sciences* (SPSS) versão 11.0. De acordo com o estudo das variáveis, os dados foram analisados de modo descritivos e apresentados através de tabelas e/ou gráficos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

A investigação clínica e a coleta de dados dos casos tiveram início após a suspeita médica de uma reação de hipersensibilidade por medicamentos. Inicialmente, 63 pacientes foram incluídos no estudo.

Durante a avaliação clínica dos pacientes, estes foram submetidos aos seguintes procedimentos: avaliação da gravidade da reação e seu manejo terapêutico; documentação do caso e avaliação da relação de causalidade com os fármacos suspeitos.

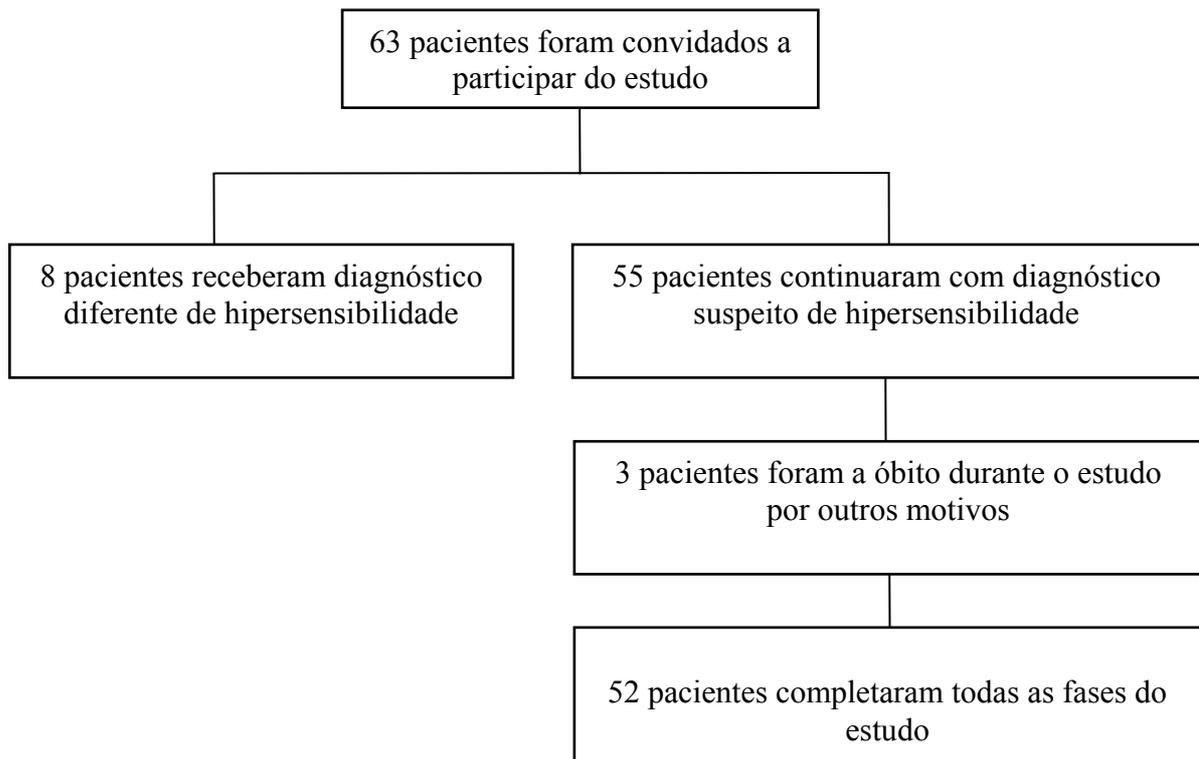
Nos casos em que a relação de causalidade estava evidente (por exemplo, Síndrome de Stevens-Johnson por antiepilético) e em casos de reação durante re-exposição ao fármaco suspeito, este foi suspenso imediatamente. Pacientes que referiram uma reação pregressa também foram orientados a descontinuarem seus tratamentos com os fármacos suspeitos. Alguns detalhes da investigação podem ser visualizados no quadro 8.

QUADRO 8 — Detalhes da investigação clínico-laboratorial após a suspeita inicial de hipersensibilidade alérgica a fármacos

1. As características clínicas das reações suspeitas foram observadas pelos médicos e pesquisadores, descritas e fotografadas (salvo alguns casos em que o diagnóstico fora dado anteriormente);
2. O exame histopatológico foi solicitado quando indicado;
3. Um ou mais fármacos foram identificados como potenciais responsáveis a partir de dados da literatura;
4. As seguintes investigações foram realizadas (quando indicado e possível): hemograma completo, contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação, creatinina sérica, transaminases, fosfatase alcalina, frações do complemento C3 e C4, sorologia para citomegalovírus, rubéola, Epstein-Barr, herpes simples 1 e 2, antiestreptolisina O, derivado de proteína purificada (PPD);
5. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de ingressarem no estudo.

Foram selecionados 63 pacientes, no entanto, oito receberam um diagnóstico diferente de hipersensibilidade alérgica a fármacos. Um total de 55 casos continuou sob investigação, de forma que 69 reações suspeitas foram documentadas. No entanto, 3 pacientes foram a óbito durante o estudo devido a outros motivos. Ao final, 52 pacientes completaram o estudo.

FLUXOGRAMA 1 — Fluxo de pacientes no estudo



O exame histopatológico foi útil na elucidação de três casos (Dermatite Herpetiforme, Hanseníase e Linfoma Não-Hodgking). Em um dos casos, verificou-se que a anemia hemolítica estava associada a um efeito colateral da dapsona, devido à deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Nos outros casos, não foi encontrada relação temporal precisa entre a administração do medicamento e a manifestação clínica. Todos os casos em questão especificados no quadro 9, onde estão descritos: hipótese diagnóstica, os fármacos suspeitos, a investigação realizada e o diagnóstico final.

QUADRO 9 — Relação de pacientes que tiveram diagnóstico diferente de hipersensibilidade alérgica a fármacos

Paciente	Hipótese diagnóstica	Fármaco (s) suspeito(s)	Investigação realizada	Diagnóstico final
A.E.S.	Eritema multiforme	Cefalexina/ Diclofenaco de sódio	Histopatológico	Dermatite Herpetiforme
F.A.F.S.	Urticária/ Angioedema	Dipirona	Cronologia da reação	Alergia não relacionada
F.L.F.	Exantema	Infliximab	Histopatológico/ Método de Ziehl-Neelsen	Hanseníase
F.N.C	Anemia hemolítica (tipo II)	Dapsona	Pesquisa de G6PD ¹	Efeito colateral do fármaco
J.F.S	Urticária + Vasculite leucocitoclática	Vários ²	Histopatológico	Linfoma Não-Hodgkin
M. I. S.	Urticária	AINES ³	Cronologia da reação	Alergia não relacionada
N. G. C.	Eritrodermia esfoliativa	Vancomicina	Cronologia da reação	Dermatite esfoliativa associada à toxina estafilocócica
T.F.R.	Urticária	Vários ⁴	Cronologia da reação	Dermatite de contato a cosmético

1. Glicose-6-fosfato-desidrogenase 2. Hidroclorotiazida, Metildopa, Glibenclamida, Omeprazol, 3. AAS, diclofenaco de sódio e ibuprofeno. 4. Losartana, Anlodipino, Glicazida, Ranitidina, Sertralian e Clonazepam

Nosso grupo descreveu e publicou o terceiro caso listado no quadro 9, identificado como um efeito adverso grave do medicamento. O paciente F.L.F., sexo masculino, 60 anos, desenvolveu hanseníase após dois anos em uso de infliximab, agente biológico anti-TNF, para tratamento de psoríase. O exame histopatológico foi compatível com a forma dimorfa tuberculóide da doença. Embora o fármaco tenha sido suspenso e o tratamento para hanseníase tenha sido iniciado corretamente, o paciente evoluiu com reativação de Herpes-Zoster, reativação da psoríase e depressão. O paciente foi a óbito pouco tempo depois devido a um choque séptico com foco pulmonar (TEIXEIRA *et.al.*, 2011).

4.1 Perfil dos pacientes

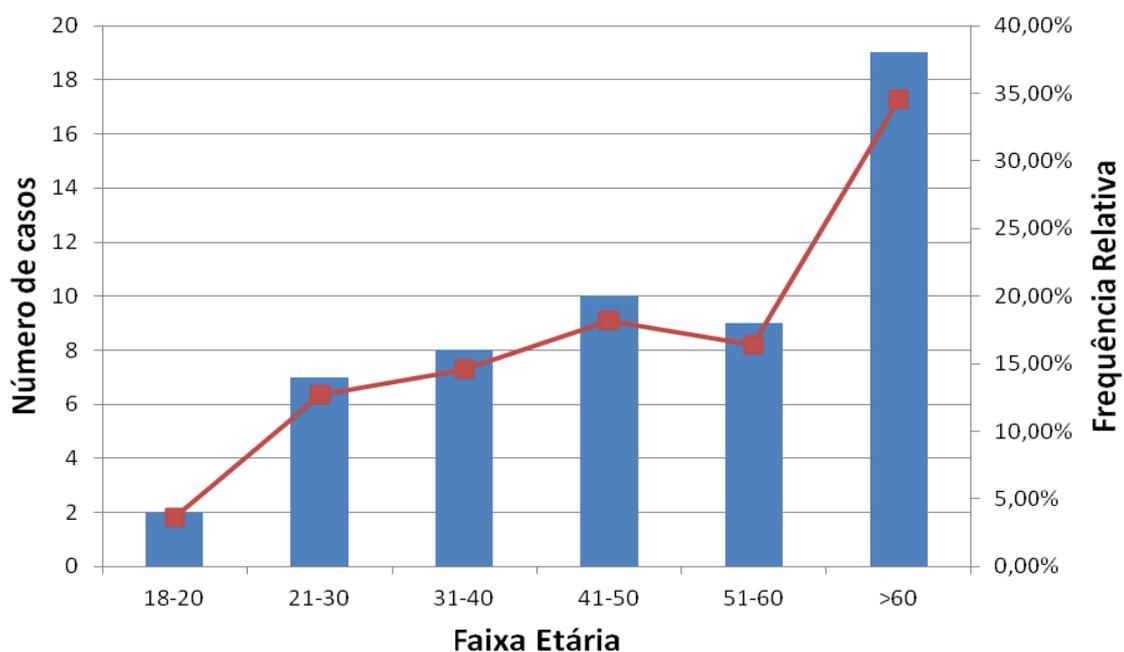
Do total de 55 pacientes com história suspeita de reação de hipersensibilidade a fármacos, 31 (56,36%) pertenciam ao sexo masculino e 24 (43,64%) ao sexo feminino.

TABELA 1 — Distribuição dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos segundo o sexo

Sexo	N	%
Masculino	31	56,36
Feminino	24	43,64
Total	55	100,00

Em relação à faixa etária, a mais acometida ocorreu entre maiores de 60 anos (n=19; 34,55%), seguida da faixa etária de 41-50 anos (n=10; 18,18%), 51-60 anos (n=9; 16,36%), 31-40 anos (n=8; 14,55%), 21-30 anos (n=7; 12,73%) e 18-20 anos (n=2; 3,64%) (gráfico 1).

GRÁFICO 1 — Relação do número de casos suspeitos de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos e a faixa etária



Em relação às co-morbidades, a mais frequente foi hipertensão (n=18; 29,51%), seguida de psoríase (n=9; 14,76%) e diabetes mellitus (n=9; 14,76%). Em alguns casos, o paciente apresentava mais de uma co-morbidade. Todas as co-morbidades descritas estão apresentadas na tabela 2:

TABELA 2 — Distribuição das co-morbidades dos pacientes com reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos

Co-morbidades	N	%
Hipertensão	18	29,51
Psoríase	9	14,76
Diabetes Mellitus	9	14,76
Asma	2	3,28
Lúpus eritematoso sistêmico	2	3,28
Rinite alérgica	2	3,28
Espondilite Anquilosante	1	1,64
Ansiedade	1	1,64
Artrite reumatóide	1	1,64
Dermatite atópica	1	1,64
Dislipidemia	1	1,64
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1	1,64
Enfisema Pulmonar	1	1,64
Esteatose hepática	1	1,64
Glaucoma	1	1,64
Hipertireoidismo	1	1,64
Insuficiência cardíaca congestiva	1	1,64
Insuficiência renal crônica	1	1,64
Labirintite	1	1,64
Linfoma não Hodking	1	1,64
Lúpus eritematoso discóide	1	1,64
Neoplasia	1	1,64
Obesidade	1	1,64
Síndrome de Cushing	1	1,64
Urticária crônica	1	1,64
Total	61	100,00

Do total de pacientes, 19 pacientes (34,55%) referiram atopia. Em relação à história familiar de alergia a medicamentos, 4 (7,27%) pacientes confirmaram, 18 (32,73%) negaram e 33 (60,00%) desconheciam o fato.

4.2 Fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade alérgica

A tabela 3 apresenta os fármacos suspeitos de terem desencadeado as reações de hipersensibilidade e sua classificação *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC). No total, foram 34 princípios ativos envolvidos. A média foi de 1,45 princípios ativos envolvidos por reação.

QUADRO 10 — Classificação ATC* do (s) fármaco (s) envolvidos (s) nos casos de reação de hipersensibilidade

Reação de hipersensibilidade	Fármaco envolvido (código WHO/ATC)	N*
<i>Flushing</i>	-Infliximab (L04AB02)	7
Exantema maculopuloso	-Dapsona (J04BA02)	2
	-Betametasona (H02AB01)	1
	-Infliximab (L04AB02)	1
	-Nifedipina (C08CA05)/ Espironolactona (C03DA01)/ Losartan (C09CA01)	1
	-Cefalexina (J01DB01)	1
Eritema Multiforme	-Amoxicilina (J01CA04)/ Tetraciclina (J01AA07)	1
	-Amoxicilina	1
	-Paracetamol (N02BE01)/ Hidroclorotiazida (C03DA01)/ Propanolol (C07AA05)	1
	-Captopril(C09AA01)/ Clonidina (C02AC01)/ Furosemida (C03CA01)	1
	-Diclofenaco de sódio (M01AB05)	1
	-Dipirona (N02BB02)/ Paracetamol	1
Angioedema/urticária	- Benzatina Benzilpenicilina (J01CE10)	2
	-Diclofenaco de sódio	2

Reação de hipersensibilidade	Fármaco envolvido (código WHO/ATC)	N*
Angioedema/urticária	-AAS (A01AD05)	1
Psoríase desencadeada por fármacos	-Paracetamol	1
	-Captopril	1
	-Dipirona (N02BB02)/ AAS/ Ibuprofeno (M01AE01)	1
	-AAS/ Cefalexina/ Amoxicilina/ Glibenclamida (A10BB01)	1
Reação “doença do soro símile”	Infliximab (L04AB02)	4
Angioedema	Carbamazepina ((N03AF01)	1
	AAS	1
	Dipirona (N02BB02)	1
	Cetoprofeno (M01AE03)	1
Fotoeczema	Furosemida/ Captopril/ AAS	1
	AAS/Dipirona (N02BB02)	1
	AAS/Diclofenaco de sódio	1
Vasculite leucocitoclástica	Amoxicilina	1
	Hidroclorotiazida/Ibuprofeno/ Dipirona (N02BB02)	1
	Captopril	1
Exantema maculopapuloso/ urticária	Antimonato de meglumina (PO1CB01)	1
	Ciclosporina (L04AA01)	1
	Ciprofloxacino (J01MA02)	1
Reação Pigmentar Fixa	Dipirona	1
	Sulfametoxazol/Trimetoprim (J01EE01)	1
	Paracetamol	1

Reação de hipersensibilidade	Fármaco envolvido (código WHO/ATC)	N*
Eritrodermia esfoliativa	Cefalexina	1
	Dipirona	1
	Captopril/ Diclofenaco de sódio	1
	Dipirona/ Diclofenaco de sódio	1
DRESS	AAS/ Tetraciclina (J01AA07)	1
	Captopril	1
Síndrome de Stevens-Johnson	Fenitoína (N03AB02)	1
	Sulfassalazina (A07EC01)	1
Erupção liquenóide	Dipirona (N02BB02) /Diclofenaco de sódio/	1
	Captopril/Anlodipina/Hidroclorotiazida	1
Eczema de contato	Rifamicina	1
Pancreatite	Infliximab	1
AGEP	Etanercept (L04AB01)	1
Broncoespasmo	Sulfato de Polimixina (J01XB02)	1
Exantema maculopapuloso/ Angioedema	Cefalexina/ Ciprofloxacino	1
Mucosite oral	AAS	1
Penfigóide bolhoso	Cefalexina	1
Prurido	AAS/ Diclofenaco de sódio	1
Síndrome de hipersensibilidade	Dapsona	1

Reação de hipersensibilidade	Fármaco envolvido (código WHO/ATC)	N*
Urticária	AAS	1
Vasculite urticariforme	Dipirona (N02BB02) / Paracetamol/ Diclofenaco de sódio	1
Total		69

*ATC- Anatomical Therapeutic Chemical

**n: número de casos de suspeita de reação de hipersensibilidade registrado

Do total de 69 reações documentadas, em 26 reações havia pelo menos um AINE suspeito de ter causado a reação. Portanto, os AINES foram o grupo farmacológico mais implicado. O número total de 75 reações explica-se porque as reações observadas podem estar repetidas nos grupos, considerando que em alguns casos mais de um grupo farmacológico foi considerado suspeito pela reação. Outros grupos frequentes foram os antimicrobianos, os imunomoduladores biológicos e os anti-hipertensivos.

TABELA 3 — Grupos farmacológicos mais implicados nas reações de hipersensibilidade

Grupo farmacológico	N*
AINES	26
Antimicrobianos	19
Imunomoduladores biológicos	14
Anti-hipertensivos	10
Antirreumáticos modificadores da doença	2
Hipoglicemiantes	1
Corticosteróides	1
Total	75

N*: número de reações em que pelo menos um fármaco representante de um grupo farmacológico foi considerado suspeito pela reação.

Na maior parte das reações alérgicas, os fármacos foram administrados por via oral (n=49, 71,01%), seguida da via parenteral (n=19; 27,54%) e da via tópica (n=1; 1,45%) (TABELA 4).

TABELA 4 — Vias de administração utilizadas pelos pacientes quando houve as reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos

Via de administração	N	%
Oral	49	71,01%
Parenteral	19	27,54%
Tópica	1	1,45%
Total	69	100,00

4.3 Perfil das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos

Observou-se, que de acordo com o mecanismo imunológico, as reações mais frequentes foram as tardias (n=40; 57,97%), seguidas das reações imediatas (n=20; 28,99%) e das reações do tipo III (n=8; 11,59%). Houve apenas um caso de reação do tipo II (n= 1; 1,45%) (tabela 5).

TABELA 5 — Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos segundo o mecanismo imunológico

Classificação das reações segundo Gell e Coombs	N	%
Imediata (tipo I)	20	28,99
Citotóxica (tipo II)	1	1,45
Imunocomplexos (tipo III)	8	11,59
Tardia (tipo IV)	40	57,97
Total	69	100,00

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade a fármacos estão listadas na tabela 6. As manifestações mais frequentes foram: *flushing* (n=7; 10,14%), exantema maculopapuloso, (n=6; 8,70%) eritema multiforme (n= 6; 8,70%), angioedema/urticária (n=5; 7,25%), psoríase desencadeada por fármaco, reação doença do soro símile, angioedema (n=4; 5,80%); fotoeczema, vasculite leucocitoclástica, exantema maculopapuloso/urticária, reação pigmentar fixa, eritrodermia esfoliativa (n= 4; 5,80%);

DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, erupção liquenóide (n=2; 2,90%), eczema de contato, pancreatite, AGEP, broncoespasmo, exantema maculopapuloso /angiodema, mucosite oral, penfigóide bolhoso, prurido, síndrome de hipersensibilidade a dapsona, urticária e vasculite urticariforme (n=1; 1,45).

TABELA 6 — Distribuição das manifestações clínicas observadas e os respectivos fármacos suspeitos

Reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos	N	%
<i>Flushing</i>	7	10,14
Exantema maculopapuloso	6	10,14
Eritema multiforme	6	8,70
Angioedema / urticária	5	7,25
Psoríase desencadeada por fármacos	4	5,80
Reação “doença do soro símile”	4	5,80
Angioedema	4	5,80
Fotoeczema	3	4,35
Vasculite leucocitoclástica	3	4,35
Exantema maculopapuloso/ urticária	3	4,35
Reação Pigmentar Fixa	3	4,35
Eritrodermia esfoliativa	4	5,80
DRESS	2	2,90
Síndrome de Stevens-Johnson	2	2,90
Erupção liquenóide	2	2,90
Eczema de contato	1	1,45
Pancreatite	1	1,45
AGEP	1	1,45
Broncoespasmo	1	1,45
Exantema maculopapuloso / Angiodema	1	1,45
Mucosite oral	1	1,45
Penfigóide bolhoso	1	1,45

Reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos	N	%
Prurido	1	1,45
Síndrome de hipersensibilidade	1	1,45
Urticária	1	1,45
Vasculite urticariforme	1	1,45
Total	69	100,00

A relação de causalidade entre os medicamentos e o surgimento das reações de hipersensibilidade (com análise baseada nos critérios da OMS) ficou distribuída da seguinte maneira: a) possível (n=26; 37,68%), definida (n=20; 28,99%), provável (n=13; 18,84%), condicional (n=9; 13,04%) e não relacionada (n=1; 1,45%) (tabela 7).

TABELA 7 — Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos quanto à causalidade

Causalidade	N	%
Definida	20	28,99
Provável	13	18,84
Possível	26	37,68
Condicional	9	13,04
Não relacionada	1	1,45
Total	69	100,00%

Em relação à classificação de acordo com a gravidade, as reações de hipersensibilidade foram assim distribuídas: a) leve (n=6; 8,70%); moderada (n=50; 72,46%); grave (n=3; 4,35%) e não informada (n=10; 14,49%). Nenhum caso foi fatal. No item “não informado” refere-se às reações classificadas como *condicional* e *não relacionada* na relação de causalidade.

TABELA 8 — Classificação das reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos quanto à gravidade

Gravidade	N	%
Leve	6	8,70
Moderada	50	72,46
Grave	3	4,35
Letal	0	0,00
Não informado	10	14,49
Total	69	100,00%

Em relação à atitude do paciente após ter apresentado a reação de hipersensibilidade a fármacos, na maioria dos casos, os pacientes procuraram atendimento médico (n= 47; 68,12%). Dez pacientes não procuraram atendimento médico. Em um caso, o paciente estava hospitalizado (n=1; 1,44%).

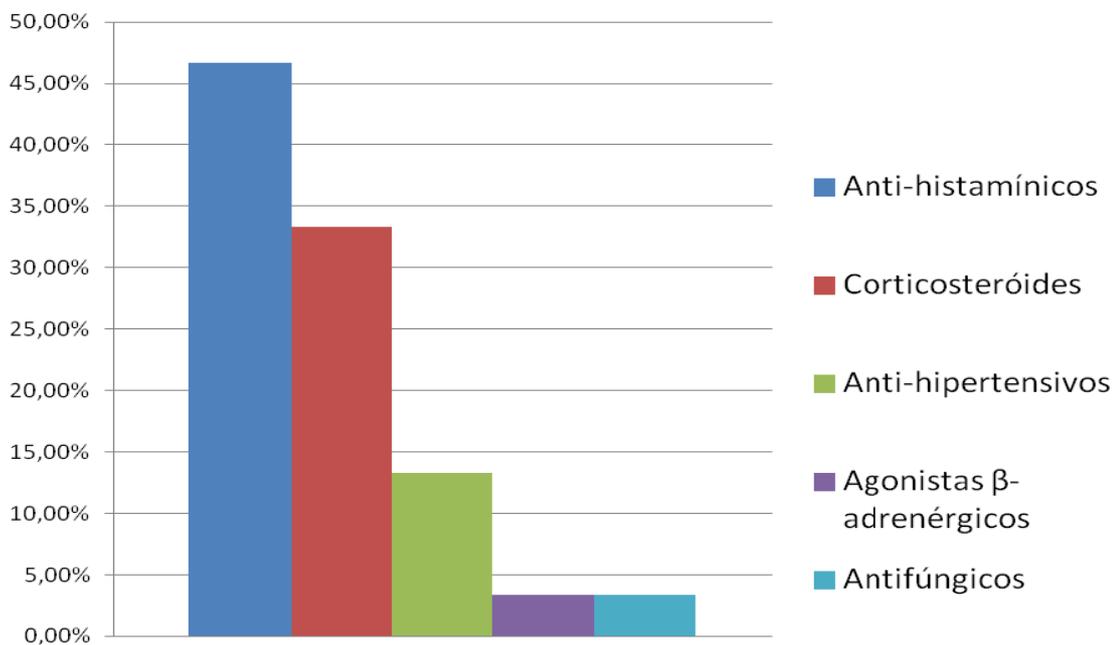
TABELA 9 — Atitude do paciente após a reação de hipersensibilidade a fármacos

Atitude do paciente após as reações	Número	%
Pacientes procuraram atendimento médico (emergência/ambulatório)	47	68,12
Pacientes receberam tratamento imediato após infusão de biológico	10	14,49
Pacientes não procuraram atendimento médico	10	14,49
Pacientes internados	1	1,44
Total	69	100,00

Do total de casos de reações nas quais os pacientes procuraram atendimento médico (n=47; 68,12%), em 24 casos (51,06%) houve admissão hospitalar, enquanto nos demais casos (n=23; 48,93%) o tratamento foi apenas a nível ambulatorial.

Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento das reações suspeitas de hipersensibilidade imediata a fármacos, observou-se que do total de administrações realizadas (n=30), os grupos farmacológicos mais utilizados foram: antihistamínicos (n=14; 46,67%); corticosteróides (n=10; 33,33%); anti-hipertensivos (n=4; 13,33%); agonistas β -adrenérgicos e antifúngicos (n=1; 3,33%). O antifúngico foi utilizado no tratamento de mucosite oral (gráfico 2).

GRÁFICO 2 — Grupos farmacológicos utilizados na suspeita de hipersensibilidade alérgica a fármacos do tipo I

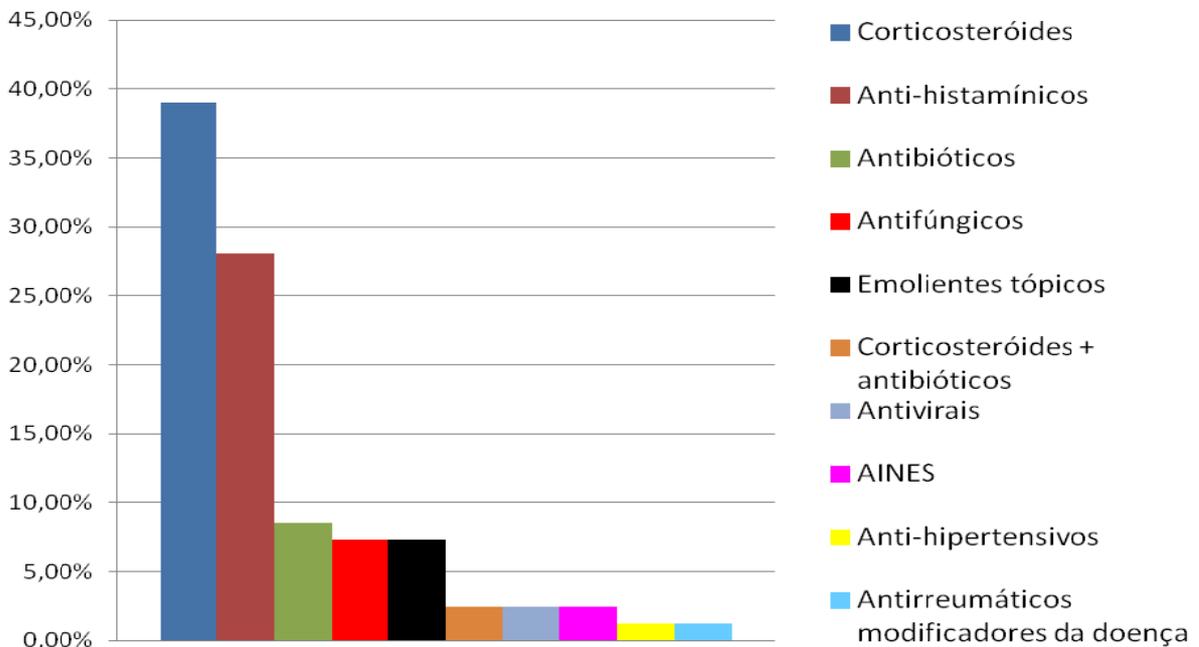


No tratamento da única reação suspeita de hipersensibilidade alérgica a fármacos tipo II, que foi diagnosticado como penfigóide bolhoso, das prescrições realizadas (n=4): duas foram de antimicrobianos (antifúngico oral e sistêmico) (n=2; 50,00%), uma de antibiótico (n=1; 25,00%) e uma de corticosteróide sistêmico (n=1; 25,00%).

Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento das reações suspeitas de hipersensibilidade a fármacos tipo I, observou-se que do total de medicamentos prescritos (n=7), os grupos farmacológicos mais administrados foram: a) AINES (n=3; 42,86%); b) anti-histamínico (n=2; 28,57%) e corticosteróides (n=2; 28,57%).

Nas reações de hipersensibilidade tipo IV, os fármacos mais utilizados foram: a) corticosteróides (n=32; 39,02%); b) anti-histamínicos (n=23; 28,05%); c) antibiótico (n=7; 8,54%); d) antifúngicos e emolientes tópicos (n=6; 7,32%); e) corticosteróides + antibióticos (tópico) (n=2; 2,44%); f) antivirais (n=2; 2,44%); g) AINES (n=2; 1,22%); h) anti-hipertensivo (diurético) (n=1; 1,22%) e antirreumáticos modificadores da doença (n=1; 1,22%). O diurético foi utilizado na complicação de AGEp, para o tratamento de edema pulmonar (gráfico 3).

GRÁFICO 3 — Grupos farmacológicos utilizados nas reações tardias de hipersensibilidade alérgica a fármacos



4.4 Testes cutâneos

Os testes cutâneos foram realizados em 30 pacientes (54,54%) do total de pacientes investigados. Não foi possível a realização dos testes nos demais pacientes, pois 5 faziam uso de imunossupressores e/ou biológicos, 4 residiam em outra cidade e não puderam se deslocar para o local da pesquisa. Oito pacientes mudaram de endereço e/ou telefone, enquanto 3 pacientes foram a óbito por outros motivos.

O teste epicutâneo para verificação de hipersensibilidade tardia foi realizado em 22 pacientes. Destes casos, foram observados 7 reações positivas (31,81%). Os casos

positivos foram: DRESS por captopril (+), eczema de contato por rifamicina (++) , erupção liquenóide por captopril (+), exantema maculopapuloso + angiodema para cefalexina e ampicilina (+), dois casos de fotoeczema, um por captopril e outro por AAS, ambos com resultado (+) e um caso de SSJ por fenitoína (++) . Em três casos foi possível testar o teste intradérmico com leitura tardia. Nos casos de eritrodermia esfoliativa por dipirona, exantema maculopapuloso + urticária por glucantime®, o teste foi negativo. No caso de exantema maculopapuloso e angiodema por cefalexina e ampicilina, o teste intradérmico com leitura tardia foi positivo. Os indivíduos que realizaram o teste de contato com os fármacos apresentaram resultado negativo (quadro 11).

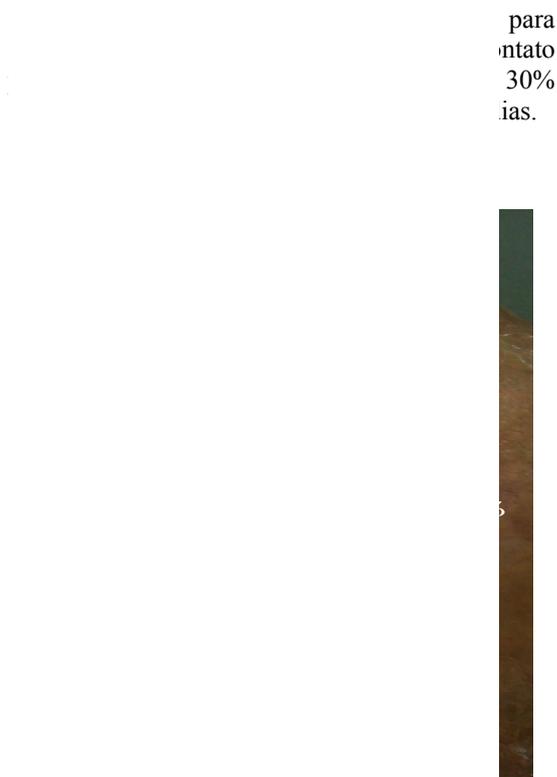
QUADRO 11 — Resultados dos testes cutâneos para as reações tardias

Paciente	Manifestação clínica	Teste de contato	Teste Intradérmico	Fármacos
A.Q.G.	DRESS	(-)		Ácido acetilsalicílico
R.S.C.	DRESS	(+)		Captopril
J.R.N.	Eczema de contato	(++)		Rifamicina
M.E.S.	EM	(-)		Propranolol/Hidroclorotiazida/ Paracetamol
F.S.C.	EM	(-)		Captopril/ Furosemida
R.J.A.B.	EE	(-)	(-)	Dipirona
A.P.C.	EE	(-)		Captopril/ Diclofenaco de sódio
J.A.M.	EL	(+)		Captopril
H.S.A.	EL	(-)		Diclofenaco/ Dipirona/Propranolol
E.S.M.	Ex.M. + urticária	(-)	(-)	Glucantime
M.J. L.P.	Ex. M	(-)		Dapsona/Rifampicina
M.C.S.	Ex. M	(-)		Betametasona
F.B.V.	Ex. M	(-)		Espirinolactona/Nifedipino/ Losartana
E.S.A	ExM + angiodema	(+)	(+)	Cefalexina/ Ampicilina
F.R.A.	Fotoeczema	(+)		Captopril
M.J.B.	Fotoeczema	(+)		Ácido acetilsalicílico

Paciente	Manifestação clínica	Teste de contato	Teste Intradérmico	Fármacos
J.B.S	Psoríase por fármacos	(-)		Ácido acetilsalicílico
F.A.L.S.	R.P.F	(-)		Dipirona/ SMT-TMP
M.C.S.	R.P.F	(-)		Paracetamol
F.M.M.	SSJ	(++)		Fenitoína
A.A. S.	SSJ	(-)		Sulfassalazina
M.R.A.	VL	(-)		Captopril

ExM.: Exantema maculopapuloso; EM: Eritema multiforme; EE: Eritrodermia esfoliativa; EL: Erupção liquenóide; R.P.F: Reação pigmentar fixa; SSJ: Síndrome de Stevens- Johnson; VL: Vasculite Leucocitoclástica

Nas figuras 2 e 3 podem ser visualizados dois casos de testes epicutâneos positivos. Realizou-se um teste de contato em um paciente com eczema de contato a rifamicina (fármaco puro) nas concentrações 1%, 10 e 30%. No dia 7, observou-se resultado positivo (++) em todas as concentrações, com formação de eritema e vesículas (figura 2). Na figura 3, o paciente apresentou resultado positivo à fenitoína a 10% após 48 horas, com formação de eritema e leve pápula.



ra Fenitoína.
ositivo (++)
de eritema e



Os testes de puntura foram realizados em 10 pacientes para investigação de reações imediatas com resultado positivo em três (30,0%) casos, sem necessidade, portanto, de realizar o teste intradérmico. Os casos positivos foram: reação de angioedema ao AAS (+), reação de mucosite oral ao AAS (+) e reação de prurido para ambos os fármacos: AAS e diclofenaco de sódio. Cinco casos de reação de *flushing* durante a infusão de infliximab apresentaram teste de puntura negativo. Nos casos de angiodema e angiodema/urticária foram realizados o teste intradérmico, mas os resultados foram negativos (quadro 12).

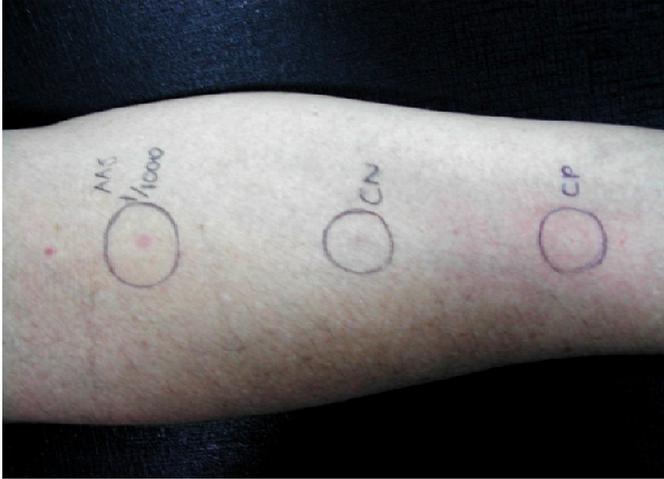
QUADRO 12 — Resultados dos testes cutâneos para as reações imediatas

Paciente	Manifestação clínica	Teste de puntura		Intradérmico		Fármacos
		Imediata 20 minutos	Tardia 1 dia	Imediata 20 minutos	Tardia 6 horas	
E.S.M.	Angioedema	(-)	(-)	(-)	(-)	Dipirona
J.C.S.	Angioedema	(+)	(-)	NR	NR	AAS
E.S.M.	Angioedema/ urticária	(-)	(-)	(-)	(-)	Benzilpenicilina benzatina
F.M.C.	Flushing	(-)	NR	NR	NR	Infliximab
T.E.B.	Flushing	(-)	NR	NR	NR	Infliximab
M.J.S.L.	Flushing	(-)	NR	NR	NR	Infliximab
M.M.F.	Flushing	(-)	NR	NR	NR	Infliximab
E.S.A.	Flushing	(-)	NR	NR	NR	Infliximab
M.L.G.	Mucosite oral	(+)	NR	NR	NR	AAS
M.V.L.	Prurido	(+)	(-)	NR	NR	AAS/ Diclofenaco de sódio

NR= Não realizado

Nas figuras 4, 5 e 6 podem ser visualizadas as reações positivas dos testes de puntura. Na figura 4, uma paciente com história de mucosite oral após uso de AAS apresentou pápula de diâmetro médio de 4mm para AAS 1/1000 (3mm > controle negativo). Na figura 5, o teste de puntura também foi positivo para AAS e diclofenaco de sódio com diâmetro médio de 4,5 mm em uma paciente com história de prurido após uso de AINES. Na figura 6, outro caso de teste positivo ao AAS 1/1000, diâmetro médio 2,5 mm (acima do valor

correspondente à metade do valor observado no controle positivo) em paciente com história de angiodema.



ra positivo.
/1000 com
s 20 minutos
le negativo:



ivo. Paciente
médio de 4,5
ro médio do



positivo.
(diâmetro
) minutos.
itivo:

4.5. Desfecho dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade alérgica a fármacos

A partir de critérios relacionados às investigações clínico-laboratoriais dos casos e da realização dos testes cutâneos, foi possível analisar qual seria a imputabilidade do fármaco. Em 19 reações (27,53%) das 69 reações documentadas a imputabilidade do fármaco foi confirmada (tabela 10).

TABELA 10 — Imputabilidade dos fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade

Imputabilidade do fármaco na reação	N	%
Suspeita	44	63,76
Confirmada	19	27,53
Descartada	5	7,24
Total	69	100,00

Para confirmar a imputabilidade do fármaco, foram utilizadas as seguintes investigações: nova reação após re-exposição (n=9; 47,36%); diagnóstico clínico + teste cutâneo (n=6; 31,57%); reação após re-exposição + testes cutâneos (n=3; 15,78%); histopatológico + teste cutâneo (n=1; 5,26%).

TABELA 11 — Investigação utilizada para confirmar a imputabilidade dos fármacos envolvidos nas reações de hipersensibilidade

Investigação clínico-laboratorial usados na confirmação de imputabilidade do fármaco	N	%
Observação de nova reação após re-exposição	9	47,36
Diagnóstico clínico + teste cutâneo	6	31,57
Observação de reação após re-exposição + testes cutâneos	3	15,78
Histopatológico + teste cutâneo	1	5,26
Total	19	100,00

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Foram acompanhados 55 pacientes com suspeita inicial de reação de hipersensibilidade a fármacos, sendo a maioria homens (56,36%) com mediana de idade de 52 anos.

Um estudo prospectivo de duração de seis meses realizado por FISZENSON-ALBALA *et al.* (2003) na França demonstrou resultado semelhante: os homens foram maioria (52,0%), com idade média de 53 anos, de um total de 48 pacientes acometidos por alergia a medicamentos. No entanto, muitos estudos mostram que em geral, as mulheres são mais acometidas que os homens (DEMOLY, 2001; GAMBOA *et al.*, 2005). Demoly *et al.* (2007) enfatizam que podem ocorrer diferenças dependendo da idade do grupo, do tipo de reação e dos fármacos implicados.

A presença de co-morbidades como hipertensão e diabetes mellitus pode ser compreendida pela alta prevalência dessas doenças na população brasileira que, de acordo com alguns estudos, é de 30% para hipertensão (NOBRE *et al.*, 2010) e até 9% para diabetes (GOLDENBERG *et al.*, 2003).

A maioria dos pacientes (n=36; 65,45%) negou atopia, ou seja, quaisquer tendências a sintomas típicos como asma, rinoconjuntivite ou eczema. Embora a atopia não esteja associada a um alto risco para o paciente desenvolver uma alergia a medicamentos, existem estudos mostrando que ela pode estar relacionada com hipersensibilidade alérgica a AINES (SANCHES-BORGES; CAPRILLES-HULLET, 2000; SCHUBERT *et al.*, 2005). De acordo com Kowalskyi *et al.* (2011), as reações cutâneas aos AINES podem afetar cerca de 0,3 % da população em geral, enquanto que a prevalência de hipersensibilidade ao AAS pode chegar a 27-30% em pacientes com urticária crônica. No presente estudo, dos 19 indivíduos que referiram atopia 9 (47,36%) apresentaram reação alérgica relacionada aos AINES.

A maior frequência de AINES nas reações observadas nesse estudo condiz com os dados da literatura. Estudos reforçam que os AINES são considerados um dos grupos farmacológicos mais implicados em reações de hipersensibilidade (DONÃ *et al.*, 2010, KOWASLKI *et al.*, 2011). No nosso meio, isso poderia ser justificado pelo uso cada vez

mais comum dos AINES. Além de sua obtenção a partir de prescrições médicas, muitos pacientes os utilizam por conta própria, o que poderia contribuir também para o aumento das reações alérgicas medicamentosas, fato que pôde ser observado nesse estudo.

No presente trabalho, os AINES estiveram relacionados principalmente com reações do tipo imediata como urticária e angiodema, mas também a outras condições clínicas como erupção pigmentar fixa (paracetamol), eritema multiforme (diclofenaco de sódio), erupção liquenóide (dipirona e diclofenaco de sódio) e DRESS após o uso de AAS. De acordo com Kowalski *et al.*, (2010), reações graves como eritema multiforme e DRESS por AINES são consideradas raras, enquanto as outras anteriormente mencionadas são mais comuns (LEE, 2000; BREATHNATCH, 2010).

Em nosso estudo, houve um caso de uma paciente portadora de urticária crônica que apresentou crises após a administração de AINES, principalmente com AAS e dipirona. Essa paciente foi submetida ao teste de puntura com dipirona diluída a 1/100 e 1/1000, mas os resultados foram negativos após 20 minutos. Kowalsky *et al.* (2010) defendem que os testes cutâneos não são úteis nesses casos e que os testes padrão ouro seriam os testes de provocação. Donã *et al* (2010) explicam que os sintomas da urticária crônica são exacerbados pelos AINES devido à inibição da via da ciclooxigenase 1, que leva a uma diminuição do efeito protetor das prostaglandinas, resultando na liberação aumentada de leucotrienos pelas células inflamatórias. Os AINES afetam 0,3% da população em geral e a prevalência de alergia a aspirina pode ser de até 27-35% em pacientes com urticária crônica.

Os imunomoduladores biológicos apareceram como um dos grupos mais implicados devido ao relato de 13 reações relacionadas ao infliximab durante o tratamento de pacientes com psoríase. Foram observadas reações agudas, ocorridas durante ou após 24 horas da infusão (caracterizadas por *flushing*, dispnéia, hipo/hipertensão e sudorese, tontura e náuseas) e reações tardias, que surgiram entre 24 horas e 14 dias após a infusão do medicamento (caracterizadas por mialgia, artralgia, febre e astenia) (CAMPI *et al.*, 2007).

As reações de infusão ocorrem em cerca de 3-22% dos pacientes em tratamento com infliximab, sendo as reações de infusão agudas as mais comuns. Lecluse *et al.*, (2008), após análise de vários trabalhos, afirmam que há controvérsias quanto à possibilidade de as

reações agudas serem ou não verdadeiramente alérgicas. Os principais motivos contra seriam: frequentemente cessam após a diminuição da velocidade de infusão; podem ser encontrados níveis normais de triptase após uma reação aguda e também porque ocorrem no primeiro contato do indivíduo com o fármaco, não sendo necessária a fase de sensibilização. A hipótese é de que haja liberação de mediadores através de outros mecanismos envolvendo o fármaco. Por outro lado, alguns estudos relatam a ocorrência de reações anafiláticas ao infliximab (SOYKAN *et al.*, 2000; CHAVEZ-LOPEZ *et al.* 2005). Diante dessas observações, o teste de puntura foi realizado nesses pacientes acometidos. Os resultados serão discutidos posteriormente.

As reações de infusão agudas foram tratadas imediatamente, através da aplicação de anti-histamínicos e corticóides por via endovenosa. Agonistas β -adrenérgicos foram utilizados quando necessário. Os sinais vitais dos pacientes foram monitorizados durante algumas horas após a reação, de acordo com os procedimentos preconizados na literatura (HAUSMANN *et al.*, 2010).

Vale ressaltar que todos os pacientes que apresentaram esse tipo de reação fizeram uso da pré-medicação profilática (anti-histamínicos e corticosteróides) minutos antes do medicamento ser administrado. No entanto, as evidências de que essa prática seja efetiva ainda é deficiente. Alguns estudos duplo-cego realizados mostraram que não houve diferença significativa na frequência dessas reações entre pacientes que receberam e entre os que não receberam pré medicação (SANY *et al.*, 2005; JACOBSTEIN *et al.*, 2005). LECLUSE *et al.*, (2008) enfatizam a importância da pré-medicação, a fim de prevenir reações mais graves resultantes da velocidade de infusão, o que possibilitaria a administração do medicamento até o final.

Segundo Campi *et al.* (2007), os pacientes que desenvolveram sintomas como artralgias, mialgias, urticária, angioedema apresentavam reações denominadas “doença do soro símile”, podendo ter sido classificadas como reações do tipo III de Gell e Coombs. No presente estudo, observou-se que, muitos pacientes não relacionaram os sintomas ao medicamento, visto que tais sintomas, na maioria das vezes, eram inespecíficos e apareciam apenas algumas horas após a infusão. Todos os pacientes relataram uso de AINES para alívio dos sintomas e também relataram que receberam novas administrações do fármaco.

Esse fato mostra a importância da entrevista médica minuciosa junto ao paciente, para que sejam identificados sintomas que o paciente não associa diretamente ao tratamento. Mesmo que tais sintomas levem a um bom prognóstico, algumas vezes podem representar risco de vida ao paciente e, quando isto ocorre, o tratamento com o imunobiológico deve ser interrompido (CAMPI *et al.*, 2007).

Em relação às vias de administração mais utilizadas pelos pacientes, em 49 casos (71,01%), utilizou-se a via oral, seguida da parenteral (n=19; 27,54%). Houve apenas um caso de reação a um fármaco tópico, ou seja, um paciente que apresentou eczema de contato após uso de rifamicina. A via tópica é geralmente considerada a via mais sensibilizante se comparada com os tratamentos orais e parenterais, principalmente devido à grande quantidade de células dendríticas na pele (PICHLER *et al.*, 2010). Embora a Dermatologia seja uma especialidade que utiliza muitas formulações em sua apresentação tópica, estudos mais aprofundados são necessários para identificar possíveis reações alérgicas a esses medicamentos.

Quanto às apresentações clínicas das reações suspeitas de hipersensibilidade a fármacos, destacaram-se as diferentes formas de exantemas, desde as apresentações clínicas mais brandas (exantemas maculopapulosos) às mais graves (SSJ e AGEP).

Em alguns casos, não houve dificuldades para investigar a história clínica e sua associação com os fármacos, pois a relação cronológica estava bem estabelecida. Como exemplos, podem ser citados o caso do paciente M.M.V., o qual apresentou SSJ alguns dias após a administração de fenitoína (antiepilético) e foi admitido no HUWC com um quadro moderado de envolvimento das mucosas. Outro caso bem estabelecido foi de uma paciente que apresentou reação pigmentar fixa em uma das mamas poucos dias após a administração de sulfametoxazol e trimetoprim, um dos fármacos mais implicados nesse tipo de reação (LEE, 2000; BARBAUD, 2009). Um exame histopatológico (realizado em outro serviço) confirmou a hipótese diagnóstica.

Em outros casos, como em algumas reações sugestivas de exantemas maculopapulosos, a imputabilidade do fármaco ficou limitada a uma mera suspeita. Isso se explica porque alguns pacientes do estudo que apresentaram esse tipo de reação estavam

realizando seus tratamentos regularmente (principalmente com anti-hipertensivos), com medicamentos não considerados os fármacos mais implicados. Os fármacos mais implicados são as penicilinas, as sulfonamidas e os anticonvulsivantes (BREATNATCH, 2010).

Alguns casos de exantema maculopapuloso foram confirmados. Por exemplo, dois pacientes que relataram a reação à dapsona durante o tratamento para hanseníase. O fármaco foi retirado e substituído por outro. Embora a literatura refira associação desse tipo de exantema com aqueles que aparecem durante infecções virais (principalmente citomegalovírus, parvovírus, Herpes vírus simples 1 e 2) (MAYORGA *et.al.*, 2009), não foi realizada nenhuma sorologia para os referidos vírus.

Um reação considerada rara, como o AGEP (incidência de cinco casos por milhão de pacientes/ano) (RAZERA *et al.*, 2011), foi observada nesse estudo. O diagnóstico diferencial morfológico com a psoríase pustulosa foi realizado, e o caso foi confirmado através do exame histopatológico. Tal caso mereceu atenção especial porque o fármaco implicado foi o etanercept, um agente biológico anti-TNF ainda não mencionado em publicações recentes como um possível desencadeador de exantemas pustulosos (BIRCHER, 2007; BREATNATCH, 2010). A confirmação da imputabilidade do fármaco pelo teste epicutâneo será necessária para que o caso clínico seja publicado e seja um alerta para os médicos que utilizam esse fármaco na clínica.

Os testes cutâneos têm sido considerados úteis na determinação da imputabilidade do fármaco, desde que avaliados junto com a história clínica e os exames laboratoriais (BARBAUD, 2007).

No presente estudo foram obtidos resultados positivos nos testes epicutâneos em 31,8% dos 22 casos testados. Osawa *et al.* (1990) obtiveram resultado semelhantes (31,7%) em 197 pacientes. Barbaud *et al.*, (1998) encontraram resultados positivos em 43,0% de 72 pacientes.

Os testes foram positivos para reações cuja utilidade do teste de contato já está estabelecida, como por exemplo, eczema de contato, DRESS, exantema maculopapuloso e SSJ (BARBAUD, 2005). Os resultados positivos confirmaram a imputabilidade dos fármacos

nas reações tardias e contribuíram para elucidá-las. Os pacientes com resultado positivo nos testes de contato foram notificados e expressamente orientados a não utilizarem os fármacos responsáveis e nem outros a ele relacionados a fim de se evitar uma recidiva das reações.

De acordo com alguns autores, podem ser obtidos resultados falso-positivos nos testes de contato. As principais razões seriam as concentrações irritativas dos fármacos e/ou do diluente (BARBAUD *et al.*, 2001; BROCKOW, *et al.*, 2002). Para afastar essa possibilidade, os diluentes foram testados isoladamente em cada caso e os fármacos foram igualmente testados em indivíduos saudáveis. Resultados negativos em todos os controles foram fortes indicativos de que as reações positivas observadas nos pacientes não foram devido a reações irritativas. Outra indicação sugerida por Lachapelle e Maibach (2009) é a leitura de 96h e 7 dias, além de 48 horas. Estes consideram que reações irritantes podem permanecer positivas até 48 horas após execução dos testes.

Quanto ao tempo entre a manifestação clínica e a realização do teste de contato, sugere-se geralmente que seja de no máximo 6 meses (BARBAUD *et al.*, 2001; SCHNYDER, 2009). Um fato interessante é que foi possível obter resultados positivos ainda que o intervalo entre o término da manifestação e o teste tenha sido em alguns casos, superior a um ano. Segundo os autores citados, após esse período, há perda da sensibilidade dos testes. Essa observação abre possibilidades para que seja elaborado um protocolo que aborde a sensibilidade do teste em função do tempo, específico para as características peculiares de cada paciente.

Quanto à realização dos testes, apesar da explicação sobre os mesmos, há alguns pacientes que não aceitam participar da análise. Como exemplo, uma paciente que apresentou uma reação suspeita de eritema pigmentar fixo por paracetamol, recusou-se a realizar o teste no local da lesão, procedimento preconizado pela literatura (BARBAUD *et al.*, 2001; SHIORARA, 2009). O teste foi realizado no dorso da paciente. Esse fato pode ter contribuído para o resultado negativo subsequente.

Outro exemplo que merece destaque foi de uma paciente sob investigação de púrpura palpável por captopril, cujo resultado do teste de puntura foi negativo. Essa paciente fazia uso de captopril por cerca de 10 anos e nos últimos dois anos iniciou quadro de pápulas

eritemato-pruriginosas no abdômen, membros superiores e inferiores com períodos de evolução e remissão. O exame histopatológico evidenciou vasculite leucocitoclástica e o diagnóstico diferencial excluiu infecções. Através da discussão realizada sobre o caso, foi decidido substituir o captopril por outros anti-hipertensivos. Após alguns dias, as lesões regrediram totalmente. Esse caso demonstra que embora o teste de contato não tenha apresentado valor diagnóstico, como é o caso das vasculites (BARBAUD, 2009), a interrupção do fármaco foi um fator fundamental para confirmar o caso clínico. Demonstra-se ainda a importância de se considerar como agente causador de hipersensibilidade, um fármaco que o paciente utiliza há muito tempo, pois estes podem desencadear uma reação alérgica importante (FRIEDMANN *et al.*, 2003).

Os testes intradérmicos não foram realizados na maioria dos casos de reações tardias a fim de assegurar a segurança do paciente, principalmente nos casos graves como SSJ, DRESS, vasculite leucocitoclástica, conforme expresso na literatura. Há estudos mostrando que de cada 30 pacientes que realizam o teste, 10% apresentavam recidiva da enfermidade (BARBAUD, 2007).

Quanto aos testes de hipersensibilidade imediata, uma das grandes vantagens na realização dos testes de puntura é a não necessidade de um aparato de emergência para que os mesmos sejam realizados, pois raramente induzem uma nova reação (BARBAUD, 2005). Esse fato possibilitou a execução de um maior número de testes em comparação com os testes intradérmicos.

Os testes de puntura e intradérmicos, quando realizados de acordo com os protocolos estabelecidos, são muito úteis para auxiliar na confirmação de hipersensibilidade alérgica imediata aos fármacos (KRANKER; ABERER, 2009).

Os testes de puntura realizados com o infliximab para investigação de sensibilização representam caráter inovador, pois não há protocolos ainda estabelecidos na literatura para essa nova classe de fármacos. Então, os testes foram realizados experimentalmente, baseando-se no que já existe para outros fármacos em termos de concentração do fármaco e tempo de leitura do teste. Os testes intradérmicos para esse fármacos não foram realizados para garantir a segurança dos pacientes visto que se tratava de

reação com potenciais riscos de recidiva e por não haver uma concentração mínima estabelecida.

Embora diversos trabalhos mostrem que a utilidade dos testes de puntura estão ainda muito restritos aos antibióticos β -lactâmicos, o único grupo farmacológico para os quais os testes de puntura estão validados (NAGAO-DIAS *et al.*, 2008; BARBAUD, 2009). Mesmo assim, outros fármacos têm sido testados e resultados positivos têm sido obtidos, também com os AINES (LAMMINTAUSTA; KORTEKANGAS-SAVOLAINEN; 2005).

Os resultados positivos observados para os AINES no presente estudo possuem valor significativo, pois nos três casos de reação imediata testados houve história de recidiva de reação decorrente de re-exposição. Então, os resultados positivos afastam a possibilidade de reação não mediada por IgE, à medida que confirma sensibilização nesses pacientes.

É preciso salientar que os testes puntura e intradérmicos exigem conhecimento técnico específico e desenvoltura na sua realização. Geralmente os principais erros estão relacionados à aplicação de pequena quantidade de antígeno devido a diluições inapropriadas, possível perda de potência dos fármacos durante estocagem, inapropriada introdução do antígeno devido a uma técnica inadequada, efeito bloqueador de fármacos como anti-histamínicos, leitura imprópria ou o uso inadequado dos sistemas de escores (KRANKE; ABERER, 2009).

Para vencer as limitações relacionadas à técnica, os pesquisadores e médicos dermatologistas realizaram um treinamento com uma médica alergologista, Dra. Elza Tomaz, do Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital São Bernardo, Portugal, por oportunidade de sua vinda em outubro de 2009. Assim, acredita-se que erros tenham sido minimizados de forma a garantir um trabalho de excelência durante a execução dos testes.

Na ocasião, os médicos dermatologistas foram orientados quanto à interpretação dos resultados e nos sistemas utilizados, o que facilitou na interpretação dos testes subsequentes.

Apesar de todas as limitações e desafios para a execução dos testes cutâneos, os mesmos são essenciais na alergia a medicamentos, principalmente devido à sua simplicidade, rapidez e baixo custo (BARBAUD, 2009).

Além disso, os testes cutâneos significaram a possibilidade de fornecer uma resposta ao paciente sobre sua história clínica sugestiva. Esse passo tem um valor social e humanístico elevado com impacto profundo sobre a qualidade de vida do paciente, pois fornece subsídios para o médico identificar mais rapidamente o medicamento implicado, não sendo necessária assim uma nova reação com o mesmo fármaco para que ele seja imputado e assim suspenso.

No entanto, na literatura tem se reforçado cada vez mais a idéia que o teste de provocação é o teste padrão ouro para diagnóstico de alergia a medicamentos (BROCKOW *et al.*, 2002; PICHLER; TILCH, 2004). O teste de provocação constitui-se da administração de doses crescentes do fármaco suspeito. O paciente deve ser mantido em ambiente hospitalar equipado com material de emergência. Este tipo de teste é utilizado para confirmação de hipersensibilidade imediata. Ele necessita de uma equipe multiprofissional e certamente de um alergologista clínico, especialidade inexistente até o momento no HUWC.

A inclusão e investigação dos casos de pacientes com reações suspeitas de alergia a medicamentos nesse estudo foram então possíveis através da colaboração dos médicos que atendem no ambulatório de Dermatologia do HUWC, os quais informaram aos pesquisadores sobre os casos suspeitos de RAM.

Procurou-se que os pacientes fossem incluídos no estudo após atendimento e encaminhamento dos próprios médicos, estagiários e/ou residentes. Este objetivo foi alcançado com sucesso, pois houve uma grande parceria com os responsáveis pelo Ambulatório.

O trabalho desenvolvido através da realização dos testes cutâneos no ambulatório de Dermatologia com os pacientes evidenciou o quanto os mesmos são fundamentais, tendo em vista que muitos casos foram esclarecidos.

O referido ambulatório possui uma posição e importância estratégicas no diagnóstico das reações medicamentosas principalmente por dois motivos. Primeiro, porque o HUWC não dispõe de um serviço de Alergologia para investigação desses casos, e segundo, porque as reações medicamentosas manifestam-se principalmente através de um quadro cutâneo.

Diante disso, o ambulatório de Dermatologia é o local adequado para investigação e diagnóstico das reações de hipersensibilidade a fármacos, desde que seja disponibilizada uma estrutura física adequada para esse tipo de atendimento.

Portanto, a perspectiva é que esforços sejam somados para que esse ideal seja colocado em prática. Essa perspectiva está diretamente relacionada à percepção dos pesquisadores da necessidade de um atendimento cada vez mais humanizado, sensível às necessidades dos pacientes e do serviço.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

- Quanto ao perfil dos pacientes, a maior parte foi composta por homens, com mediana de idade de 52 anos, não atópicos com co-morbidades como hipertensão, psoríase, diabetes mellitus.

- Os principais medicamentos envolvidos nas reações suspeitas de alergias medicamentosas foram os AINES, os antimicrobianos, os anti-hipertensivos e os imunobiológicos, respectivamente.

- As manifestações clínicas consideradas mais frequentes foram: exantema maculopapuloso, *flushing*, eritema multiforme, angioedema/urticária, psoríase desencadeada por fármacos, reação “doença do soro símile”.

- Quanto à causalidade, as reações foram classificadas como possíveis em 37,68%, definida em 28,99%, provável em 18,84% dos casos e condicional em 13,04% dos casos. Quanto à gravidade das reações, as reações foram consideradas graves em 4,35% dos casos, moderada em 72,46% dos casos e leve em 8,70% dos casos.

- Na avaliação das reações tardias, os testes epicutâneos foram positivos e úteis e na determinação da causa das reações nos seguintes casos: DRESS por captopril, eczema de contato por rifamicina, erupção liquenóide por captopril, exantema maculopapuloso + angiodema por cefalexina e ampicilina, fotoeczema por captopril e outro caso por AAS, ambos com resultado (+) e um caso de SSJ por fenitoína. Na avaliação das reações imediatas, os testes de puntura foram úteis para indicar sensibilização ao AAS em dois pacientes que apresentaram angiodema e mucosite oral, respectivamente, e em um caso de prurido ao AAS e diclofenaco de sódio.

- Os testes cutâneos e epicutâneos foram realizados em metade dos pacientes (54,54%) com suspeita de alergia medicamentosa. Dezenove pacientes apresentaram diagnóstico confirmatório de hipersensibilidade a fármacos devido a teste in vivo, aos achados histopatológicos e/ou diante de re-exposição, ou ainda por melhora diante da

interrupção do uso do fármaco suspeito. Quarenta e quatro pacientes não puderam confirmar a farmacodermia e cinco casos foram descartados devido à hipótese de que a reação tenha sido por conta da velocidade de infusão, no caso, dos imunobiológicos anti-TNF.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ADKINSON JUNIOR, N. F. *et al.* Task force report: future research needs for the prevention and a management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 109, n. 3, p. 461-478, Mar. 2002.

ANVISA. **Farmacovigilância na Rede Sentinela.** 2011a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa_posuso/farmacovigilancia>. Acesso em: 6 dez. 2011.

ANVISA. **Notificação de suspeita de reação adversa.** 2011b. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/orienta.htm>> Acesso em: 6 dez. 2011

ANVISA. Portaria nº 1.693, de 8 de novembro de 2011c. **Dispõe sobre Critérios para Credenciamento de Instituições na Rede Sentinela.** Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/anvisa/1104051693.html>>. Acesso em: 6 dez. 2011.

ARRAIS, P.S.D.; FONTELES, M.M.F.; COELHO, H.L.L. Farmacovigilância hospitalar. In: MAIA NETO, J.F. **Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde.** 2 ed. São Paulo: RX, 2005. cap 18, p. 273-300.

ARRAIS, P. S. D. **Epidemiologia do consumo de medicamentos e eventos adversos no município de Fortaleza –CE.** 2004. 227f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) — Instituto de Saúde Coletiva, Salvador, 2004.

BARBAUD, A.; GONÇALO, M.; BRUYNZEEL.D.; BIRCHER, A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. **Contact Dermatitis.** v. 45, n. 1, p.321-328, Dec. 2001.

BARBAUD, A. Drug patching testing in systemic cutaneous drug allergy. **Toxicology.** v. 209, n. 2, p.209-216, Apr. 2005.

BARBAUD, A. Place of drug skin tests in investigations systemic cutaneous drug reactions. In: PICHLER, W. J. **Drug hypersensitivity.** 1st ed. Basel: Karger AG, 2007. cap. 25, p. 366-379.

BARBAUD, A. Skin testing in delayed reactions to drugs. **Immunol. Allergy Clin. N. Am.** v. 29, n. 3, p. 517-535, Aug. 2009.

BATES, D. W.; LEAPE, L. Adverse drug reactions In: CARRUTHERS, S.G; HOFFMAN, B. B.; MELMON, K. L.; NIERENBERG, D. W. **Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics.** 4th ed. New York, 2000. cap. 24, p. 1223-1254.

BERND, L. A.G. Alergia a medicamentos. **Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.**, v. 28, n. 3, p. 125-132, Jul. 2005.

BIRCHER, A.J. Approach to the patient with a Drug Hypersensitivity Reaction- Clinical Perspectives. In: PICHLER, W. J. **Drug hypersensitivity**. 1st ed. Basel: Karger AG, 2007. cap. 28, p 352-365.

BIRCHER, A.J.; SCHERER, K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. **Med. Clin. N. Am.**, v. 94, n. 4, p.711-725, Jul. 2010.

BRANDT, H.R.C.; ARNONE, M.; VALENTE, N.Y.S.; CRIADO, P.R; SOTTO, M.N. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos — Parte 1. **An. Bras. Dermatol.**, v. 82, n.5, p. 387-406, Set./Out. 2007.

BREATHNACH, S.M. Drug reactions. In: BURNS, T.; BREATHNACH, S.M; COX, N.; GRIFFITS, C. **Rook's Textbook of dermatology** 8th ed. Wiley-Blacwell 2010. cap. 75, p. 3947-4123.

BROCKOW, K. ROMANO, A.; BLANCA, M.; RING, J. PICHLER, W.; DEMOLY,P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. **Allergy**. v. 57, n. 1, p. 45-51, Jan. 2002.

CAMPI ,P.; BENUCCI, M.; MANFREDI ,M.; DEMOLY, P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-a antagonists. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.** v.7, n. 5, p. 393–403, Oct. 2007.

CHAVEZ-LOPEZ M, A; DELGADO-VILLAFAN ~A, J, GALLAGA, A et al. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. **Allergol. Immunopathol.**, v. 33, n.5, p. 291–292, Sep./Oct. 2005.

CRIADO, P.R.; CRIADO, R.F. J.; MARUTA, C.W.; MARTINS, J.E.C.; RIVITTI, E.A. Urticária. **An. Bras. Dermatol.**, v. 80 n. 6. p. 613-30, Nov./Dec. 2005.

DEMOLY, P.; KROPF, R.; BIRCHER, A.; PICHLER, W. J. Drug hypersensitivity: questionnaire. **Allergy**, v. 54, p. 999-1003, Sep. 1999.

DEMOLY, P.; BOUSQUET, J. Epidemiology of drug allergy. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 1, n. 4, p. 305-310, Aug. 2001.

DEMOLY, P.; VIOLA, M.; GOMES, E. R.; ROMANO, A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: PICHLER, W. J. **Drug hypersensitivity**. 1st ed. Basel: Karger AG, 2007. p 2-17

DEMOLY, P.; PICHLER, W. J.; PIRMOHAMED, M.; ROMANO, A. Importants questions in allergy:1- drug allergy/ hypersensitivity. **Allergy**. v. 63, n. 5, p.616-619, May. 2008.

DONÃ, I. et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response **Clin. Exp. Allergy**, v. 41, n. 1, p. 86–95, Jan. 2010.

DIAS, M.F. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. **Boletim Epidemiológico Paulista**. n. 16, p. 12-14, Abr. 2005.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. **The Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, Oct. 2000.

ENSINA, L.F.; FERNANDES, F.R.; GESU, G.D.; MALAMAN, M.F.; CHAVARRIA, M.L.; BERND, L.A.G. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.**, n. 32, n.2, p. 42-47, 2009.

FARIA, E. Diagnóstico de alergia a drogas: atualização. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.**, v.31, n.4, p.133-138, 2008.

FISZENSON-ALBAL, F.; AUZERIE, V.; MAHE, E.; FARINOTT, R.; DURAND-STOCCO, C.; CRICKX, B.; DESCAMPS, V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. **Br. J. Dermatol.**, v. 149, n.5 p. 1018-1022, Nov. 2003.

FRIEDMANN, P. S.; LEE, M. S.; FRIEDMANN, A. C.; BARNETSON, R. S. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. **Clin. Exp. Allergy**, v. 33, n. 7, p. 861-872, Jul 2003.

GAMBOA, P.M. The Epidemiology of drug allergy-related consultations in spanish allergology services: Alergológica-2005. **J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.**, v. 19, Suppl. 2, p. 45-50, 2009.

GERBER, B. O.; PICHLER, W.J. Cellular mechanisms of T cell mediated drug hypersensitivity. **Curr. Opin. in Immunol.** v.16,n. 6, p. 732-737, Dec. 2004.

GOMES, E. R.; DEMOLY, P. Epidemiology hypersensitivity drug reactions. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 5, n. 4, p. 309-316, Aug. 2005.

GOMES E.; GOMES E.; CARDOSO, M.; PRAÇA F.; GOMES, L., MARIÑO, E.; DEMOLY, P. Self-reported drug allergy in a general adult portuguese population. **Clin. Exp. Allergy**, v. 34, n.10, 34, p. 1597-1601, Oct. 2004.

GREENBERGER, P. A. Drug Allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 117, Suppl.2, p. 464-470, Feb. 2006.

GOLDSBY, R.A.; KINDT, T.J.; OSBORNE, B. A.; KUBY, J. **Kuby Immunologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002

GOLDENBERG, P.; S. SCHENKMAN, L.; FRANCO, J. Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.6, n. 1, p. 18-28, Feb. 2003.

GRUCHALLA, R. S. 10. Drug Allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 111, n. 2, p. 548-559, Feb. 2003.

HAUSMANN, O.; SCHNYDER, B.; PICHLER, W.J. Drug Hypersensitivity reactions involving Skin. In: UETRECHT, J. **Adverse Drug Reactions: Handbook of Experimental Pharmacology**. Berlin: Springer-Verlag 2010. cap. 2, p. 29-55.

HAUSMANN, O.V.; SEITZ, M.; VILLIGER, P.M.; PICHLER, W.J. The complex clinical picture of side effects to biologicals. **Med. Clin. N. Am.**, v. 94, n. 4. p. 791–804, Jul. 2010.

JACOBSTEIN D.A.; MARKOWITZ, J.E.; KIRSCHNER, B.S. et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. **Inflamm. Bowel Dis.**, v.11, n.5, p. 442–446, May. 2005.

JOHANSSON, S.G.O *et al.* A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. **Allergy**. v. 56, n.9, p. 813-824, Sep. 2001.

JOHANSSON, S.G.O. *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Allergy.**, v. 113, n.5, p. 832-836, May. 2004.

KHAN, D.A.; SOLENSKY, R. Drug Allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.125, n. 2, Suppl 2, p.126-137, Feb. 2010 .

KOWALSKI, M.L. *et al.* Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA. **Allergy.**, v. 66, n.7, p. 818–829, Jul. 2011.

KRANKE, B.; ABERER, W. Skin testing for IgE- mediated drug allergy. **Immunol. Allergy, Clin. N. Am.** v. 29, n.3, p. 503-516, Aug. 2009.

LACHAPELLE, J-M.; MAIBACH, H.I. Patch Test Methodology. In: LACHAPELLE, J-M.; MAIBACH, H.I. **Patch Testing and Prick Testing: a practical guide**. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009. p. 11-70.

LAMMINTAUSTA, K.; KORTEKANGAS-SAVOLAINEN, O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. **Br. J. Dermatol.**, v.152, n. 5 p. 968-974, May. 2005.

LE, J.; NGUYEN, T.; LAW, A. V.; HODDING, J. Adverse drug reactions among children over a 10- year Period. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 555-562, Aug. 2006.

LEE, A.Y. Fixed drug eruptions incidence, recognition, and avoidance. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v.1 , n. 5, p. 277-285, Sep./Oct. 2000.

LECLUSE, L.L.A. et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. **Br. J. Dermatol.**, v. 159, n.3, p. 527-536, Sep. 2008.

LOJA, C.; GARCÊS, A. Anafilaxia. In: GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas: para clínicos, pediatras e residentes**. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 16, p. 109-119.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. *In*: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 7, p. 125-145.

MAHMUD, S.D.P. **Farmacovigilância na prática clínica**: impacto sobre reações adversas e custos hospitalares. 2006. 98f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Medicina, Faculdade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

MAYORGA, C.; TORRES, M.J.; FERNANDEZ, J.; CANTO, G.; BLANCA, M. Cutaneous symptoms in drug allergy: what have we learnt? **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 9, n. 5, p.431-436, Oct. 2009.

MEDEIROS, M.J. A. Urticária e Angiodema. *In*: GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas**: para clínicos, pediatras e residentes. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 27 p. 209-215.

MIRAKIAN, R. *et al.* BSACI guidelines for the management of drug allergy. **Clin. Exp. Allergy**, v. 39, n. 1, p. 43-61, jan. 2009.

MORGAN, T. *et al.* Aspirin-Induced COX-2 Overexpression in Monocytes of Aspirin-Intolerant Patients. **Int. Arch. Allergy Immunol.** v. 149, n. 4, p. 378–384, Jul. 2009.

NAGAO-DIAS, A. T.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações adversas a medicamentos. *In*: LOPES, F. A.; CAMPOS JR., D. **Tratado de pediatria**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2007. cap. 10, p. 516-524.

NAGAO-DIAS, A. T.; TEIXEIRA, F.M. ; COELHO, H.L.L. Diagnosing immune-mediated reactions to drugs. **Allergol. Immunophatol.**, v. 37, n.2, p. 98-104, Mar./Apr. 2008.

NIGEN, S.; KNOWLES, S.R.; SHEAR, N.H. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. **J. Drugs Dermatol.**, v. 3, n.2, p. 278-299, Jun. 2003.

NOBRE, et al. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev. Bras. Hipertens.**, v.17, n. 1, p.5-6, Jan./Mar. 2010.

NYFELER, B.; PICHLER, W. J. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. **Clin. Exp. Allergy**, v. 27, n. 2, p. 175-181, Feb. 1997.

OMS. **Monitorização da segurança de medicamentos**: diretrizes para a criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância. Uppsala Monitoring Centre, 2005.

PARK, M. A.; LI, J. T. C. Diagnosis and Management of Penicillin Allergy. **Mayo Clin. Proc.**, v. 80, n. 3, p. 405-410, Mar. 2005.

PICHLER, W. Drug allergy. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 1, n. 4, p. 285-286, Aug. 2001.

PICHLER, W. Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. **Allergy**, v. 57, Suppl. 72, p. 34–36, Aug. 2002a.

PICHLER, W. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. **Curr. Opin. Allergy & Clin. Immunol.**, v.2, n. 4, p. 301-305, 2002b.

PICHLER, W.; YAWALKAR, N.; SCHMID, S.; HEBLING, A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. **Allergy**, v. 57, n. 10, p. 884-893, Oct. 2002c.

PICHLER, W.J.; TILCH, J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. **Allergy**, v. 59, n. 8, p. 809-820, Aug. 2004.

PICHLER, W.J. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T- cell activation. In: PICHLER, W. J. **Drug hypersensitivity**. 1st ed. Basel: Karger AG, 2007. p 168-189.

PICHLER, W.J. *et al.* Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. **Med. Clin. N. Am.**, v. 94, n. 4, p. 645-664, Jul. 2010.

PINHEIRO, R. O.; GUARALDO, L.; TEIXEIRA J.L.; SILVA G. M. S. **Novos Conceitos, Abordagens e Ferramentas para Implantação da Farmacovigilância**. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ipecc_novo/media/Artigos2007/2007/NOVOS%20CONCEITOS,%20ABORDAGENS.pdf>. Acesso em: 6 dez. 2011.

PINHEIRO, A.N. et al. Manual de boas práticas no aviamento de prescrições médicas do HUWC/UFC. 2. ed. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Hospital Walter Cantídio, 2009. 54p.

RAZERA, F.; BONAMIGO, R.R.; OLM, G.S. Dermatoses neutrofilicas. parte 2. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 2, p.195-21, Mar./Apr. 2011.

ROUJEAU, J-C. Immune Mechanisms in Drug Allergy. **Allergol. Int.**, v. 55, n.1, p. 27-33, Mar. 2006.

SANY, J.; KAISER, M.J.; JORGENSEN, C.; TRAPE, G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.**, v. 64, n. 11, p.1647–1649, Nov. 2005.

SANCHEZ-BORGES, M.; CAPRILES-HULETT, A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 84, n.1, p. 101–106, Jan. 2000.

SILVA, L. M.; ROSELINO, A. N. F. Reações de hipersensibilidade a drogas-Farmacodermia. **Medicina**, v. 36, n. 2/4, p. 460-471, Abr./Dez. 2003.

SCHNYDER, B. Approach to the patient with drug allergy. **Immunol. Allergy Clin. N. Am.**, v. 29, n.3, p. 405-418, Aug. 2009.

SCHUBERT, B. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? **Eur. J. Dermatol.**, v.15, n. 3, p.164-167, May./ Jun. 2005.

SHIORARA, T. Fixed drug eruptions: pathogenesis and diagnostic tests. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 9, n. 4, p. 316-321, Aug. 2009.

SOYKAN, I; ERTAN, C.; OZDEN, A. Severe anaphylactic reaction to infliximab: report of a case. **Am. J. Gastroenterol.**, v.95, p. 2395–2396, Sep. 2000.

TEIXEIRA, F.M *et al.* Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. **J. Clin. Rheumatol.**, v. 17, n.5, p. 269-271, Aug. 2011.

THONG, B. Y-H.; TAN, T.C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 71, n.5, p.684-700, May 2011.

TORRES, M.J; MAYORGA, C.;BLANCA, M. Nonimmediate Allergic Reactions Induced by Drugs: Pathogenesis and Diagnostic Tests. **J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.**, v. 19, n. 2, p. 80-90, 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Hospital Universitário Walter Cantídio. **Histórico**. Disponível em: <<http://www.huwc.ufc.br/site.php?pag=17>>. Acesso em: 8 nov. 2011.

WHO. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.

WHO. **Safety monitoring of medicinal products**: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre, 2005.

WHO. Uppsala Monitoring Centre. **Introduction to the Programme for International Drug Monitoring**. 2011a. Disponível em:

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>> Acesso em 06.11. 2011

WHO. Uppsala Monitoring Centre. Cusality Assessment. 2011b. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97224&mn1=mn2=7252&mn3=7257>. Acesso em: 8 nov.2011

WOJNAROWSKA, F.; VENNING; V.A. Immunobullous Diseases. In: BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFITTHS, C. **Rook's Textbook of Dermatology**. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010, cap.40, p. 1895-1956.

WHO. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.

APÊNDICES

8 APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LINFOPROLIFERATIVA E DE SEUS MARCADORES COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA NAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE CUTÂNEA A FÁRMACOS**, que tem como principal objetivo estabelecer métodos de diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos. Para tanto, necessitamos realizar com o sr. (a) apenas um questionário e a coleta de 10 ml de sangue em tubo contendo anti-coagulante (para as hemácias não coagularem) para aplicação das técnicas desenvolvidas. O Sr. (a) poderá sentir o desconforto quando receber a picada para colher o sangue do seu antebraço. Não há benefício direto para o participante, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Recomendações: O paciente deve estar na fase remissiva da doença e saudável no momento da análise.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

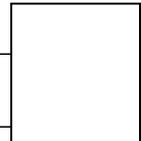
1. Os resultados obtidos durante este estudo serão divulgados em publicações científicas e o grupo de pesquisa não divulgará a identidade dos pacientes.
2. O paciente poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC para apresentar recursos ou reclamações relativas ao estudo (Ana Paula, tel 3366 8589) ou para as Responsáveis do Projeto (farmacêuticas Fabrícia Martins Teixeira, tel 9621 2920 e Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos, tel 3366 8270).
3. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.
4. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento à Instituição.
5. É garantido o direito de se manter atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

6. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Fortaleza, de _____ de 20__ .

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Se necessário, concordo também em ser fotografado.

Assinatura do paciente _____
/representante legal
Assinatura de quem aplicou o termo _____
/responsável pelo estudo
Testemunha _____



APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LINFOPROLIFERATIVA E DE SEUS MARCADORES COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA NAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE CUTÂNEA A FÁRMACOS**, que tem como principal objetivo estabelecer métodos de diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos. Para tanto, necessitamos realizar com o sr. (a) um questionário e um teste de punção e intradérmico. O Sr. (a) poderá sentir um incômodo em decorrência da aplicação da agulha na face anterior do antebraço, ficando o local levemente inflamado. O teste alérgico poderá ser realizado duas vezes, caso o primeiro teste seja negativo. O Sr. (a) será acompanhado (a) no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. As leituras do teste cutâneo (primeiro teste) e do teste intradérmico (segundo teste) são feitas 15 minutos após a aplicação, e após 2 dias caso apareça alguma reação ou ainda a reação permaneça positiva. Caso algum resultado esteja alterado, o profissional médico será comunicado e, caso for identificado o medicamento responsável pela reação, o mesmo será substituído.

Benefícios da realização do teste: O teste positivo indica que o paciente pode vir a ter uma reação alérgica ao receber o fármaco. O teste negativo indica que o paciente provavelmente não desenvolverá reação alérgica ao receber o fármaco. No caso do sr. (a) ter recebido a medicação sem ter realizado o teste e chegar a apresentar alguma reação ao medicamento, o teste ajuda a esclarecer se o paciente teve uma reação alérgica.

Riscos da realização do teste: O teste alérgico apresenta um pequeno risco de causar reações colaterais, como falta de ar, prurido, rubor, tosse, dor torácica, congestão nasal e da conjuntiva.

Contra-indicação do teste: Caso a pessoa tenha tido comprovadamente uma reação grave anterior a algum fármaco (cefalosporina, amoxicilina, oxacilina, ampicilina, clavulin, etc), o teste não será realizado.

Recomendações: O paciente deve interromper uso de anti-histamínico três dias antes da aplicação do teste. Corticóides, imunossupressores e agentes biológicos devem ser interrompidos 1 mês antes do teste.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

7. Os resultados obtidos durante este estudo serão divulgados em publicações científicas e o grupo de pesquisa não divulgará a identidade dos pacientes.
8. O paciente poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC para apresentar recursos ou reclamações relativas ao estudo (Ana Paula, tel 3366 8589) ou para as Responsáveis do Projeto (farmacêuticas Fabrícia Martins Teixeira, tel 9621 2920 e Luciana Mabel, tel 3366 8270).
9. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.
10. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento à Instituição.
11. É garantido o direito de se manter atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.
12. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Fortaleza, de _____ de 20__ .

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

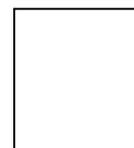
Assinatura do paciente _____

/representante legal

Assinatura de quem aplicou o termo _____

/responsável pelo estudo

Testemunha _____



APÊNDICE C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 3



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LINFOPROLIFERATIVA E DE SEUS MARCADORES COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA NAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE CUTÂNEA A FÁRMACOS**, que tem como principal objetivo estabelecer métodos de diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos. Para tanto, necessitamos realizar com o sr. (a) um questionário e um teste de alergia a medicamentos. O Sr. (a) poderá sentir um incômodo em decorrência da aplicação da câmara no dorso, ficando o local levemente irritado. O Sr. (a) será acompanhado (a) no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. As leituras do teste epicutâneo serão feitas 20 minutos após a aplicação, e também após 2, 3 e 7 dias da aplicação. Caso algum resultado esteja alterado, o profissional médico será comunicado e, caso for identificado o medicamento responsável pela reação, o mesmo será substituído.

Benefícios da realização do teste: O teste positivo indica que o paciente pode vir a ter uma reação alérgica ao receber o medicamento. O teste negativo indica que o paciente provavelmente não desenvolverá reação alérgica ao receber o medicamento. No caso do sr. (a) ter recebido a medicação sem ter realizado o teste e chegar a apresentar alguma reação ao medicamento, o teste ajuda a esclarecer se o paciente teve uma reação alérgica.

Riscos da realização do teste: O teste alérgico pode causar um efeito secundário após a aplicação do mesmo, como a urticária, o que constitui indicação para suspender o teste.

Contra-indicação do teste: O teste não deve ser realizado caso as reações cutâneas não tenham cessado.

Recomendações: O paciente deve ser orientado a não realizar movimentos bruscos, e de não molhar o local durante o período do teste. O paciente deve ter interrompido o uso de corticóides ou imunossupressores, He pelo menos 1 mês.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

13. Os resultados obtidos durante este estudo serão divulgados em publicações científicas e o grupo de pesquisa não divulgará a identidade dos pacientes.
14. O paciente poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC para apresentar recursos ou reclamações relativas ao estudo (Ana Paula, tel 3366 8589) ou para as Responsáveis do Projeto (farmacêuticas Fabrícia Martins Teixeira, tel 9621 2920 e Luciana Mabel, tel 3366 8270).
15. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.
16. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento à Instituição.
17. É garantido o direito de se manter atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.
18. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Fortaleza, de _____ de 20__ .

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

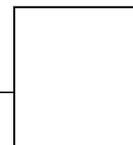
Assinatura do paciente _____

/representante legal

Assinatura de quem aplicou o termo _____

/responsável pelo estudo

Testemunha _____



APÊNDICE D- TRABALHO PUBLICADO

CASE REPORT

Secondary Leprosy Infection in a Patient With Psoriasis During Treatment With Infliximab

Fabricia Martins Teixeira,* Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos,† Clarissa de Alencar Diogenes Rola, MD,‡
Thereza Lúcia Prata de Almeida, MD, MSc,‡ José Telmo Valença, Jr, PhD,§
and Aparecida Tiemi Nagao-Dias, PhD||

Abstract: Tumor necrosis factor α antagonists are proven to be effective for the treatment of chronic inflammatory conditions, such as psoriasis. A major concern for patients is the risk of acquiring granulomatous infectious diseases caused by the immunosuppressive effects of the drugs. We report a 60-year-old man with psoriasis who underwent infliximab treatment for 2 years and developed secondary leprosy, presenting extensive erythematous and infiltrated plaques on the trunk and limbs with loss of sensitivity (thermal, pain and tactile). The skin lesion biopsy showed perivascular epithelioid granulomas, nodular dermal aggregates of foamy macrophages and bundles of acid-fast bacilli. The clinical picture associated with histopathologic evaluation suggested borderline lepromatous leprosy. Before infliximab treatment, the patient had a positive tuberculin skin test and underwent chemoprophylaxis treatment for latent tuberculosis. Although the tuberculin reactivity suggests a strong correlation with a latent *Mycobacterium tuberculosis* infection, the possibility of infections by other mycobacteria, such as *Mycobacterium leprae*, should not be discarded.

Key Words: psoriasis, anti-TNF therapy, infliximab, leprosy

(*J Clin Rheumatol* 2011;17: 269–271)

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease characterized by inflammatory infiltrates in the skin and hyperproliferation of keratinocytes; moreover, it may also affect the joints.^{1,2} Infliximab is a chimeric monoclonal IgG1 antibody indicated for the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, and other chronic inflammatory diseases.³ Some adverse effects are associated with the use of infliximab, including reactions related to its infusion, lupus-like syndrome, demyelinating conditions, and lymphomas. Moreover, there is a potential risk for the development or reactivation of serious infectious diseases.¹ Infectious agents associated with the use of TNF- α neutralizing agents include microorganisms such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Listeria*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, and *Aspergillus*.³ Leprosy or Hansen disease (HD) is a chronic infectious disease caused by *M. leprae* and is considered to be an endemic public health problem for many developing countries, including Brazil. We report the case of a patient who received infliximab

for psoriasis and subsequently developed borderline lepromatous HD during the treatment of the primary disease.

CASE REPORT

A 60-year-old white man from the state of Ceara, Brazil, presented with erythrodermic psoriasis with psoriatic arthritis for 4 years. Clinical examination revealed generalized itchy exfoliative erythroderma. A skin lesion biopsy suggested psoriasis vulgaris. The disease did not respond to topical and systemic corticosteroids and methotrexate, prompting the use of infliximab. Before the initiation of the infliximab treatment, the patient presented a positive tuberculin skin test (24 mm), normal chest x-ray (CXR), mild leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (80 mm), and no history of tuberculosis (TB). Prophylactic treatment for TB, isoniazid 5 mg/kg daily for 9 months, was administered as recommended by the Centers for Disease Control and Prevention.⁴ The TB prophylaxis was initiated 3 months before infliximab therapy. The infliximab regimen (infusions of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6 and every 2 months thereafter) coupled with methotrexate (7.5 mg/wk orally) was administered for 2 years. The patient showed an improvement of skin lesions but persistent arthralgia, especially in the hands. A few days after the 14th dose of infliximab, the patient presented extensive erythematous and infiltrated plaques on the trunk and limbs (Fig. 1) that were not characteristic of psoriasis. The lesions on the upper limbs were hyperchromic and non-itchy, with loss of sensitivity (thermal, pain, and tactile). The infliximab treatment was suspended, and lymph smears, biopsy, CXR, and the tuberculin skin test were performed. The new CXR was normal; the lymph smears stained by the Ziehl-Neelsen method were positive; the tuberculin reaction was 7 mm; and the skin lesion biopsy showed perivascular epithelioid granulomas, nodular dermal aggregates of foamy macrophages, and bundles of acid-fast bacilli (Fig. 2). The patient was treated with a standard multidrug therapy recommended by the Brazilian Ministry of Health, which consisted of rifampicin (600 mg monthly), dapsone (100 mg daily), and clofazimine (50 mg daily).⁵ After 2 weeks, the patient showed improvement of the lesions; nonetheless, the clinical examination revealed multiple vesicles and hemorrhagic crusted lesions on the left lower back diagnosed as reactivation of the varicella zoster virus infection (Fig. 3). He was treated with acyclovir (4 g/d for 7 days). One month later, he was admitted to hospital for recurrence of crusted lesions, poor general condition, pancytopenia, lethargy, fever, appetite loss, and low diuresis. Treatment with acyclovir was restarted; methotrexate treatment was discontinued because of unresolved pancytopenia; and the leprosy treatment was discontinued because of acute renal failure. At this time, his psoriatic lesions were no longer active. The bone marrow aspiration revealed discrete hyperplasia in the erythrocytic series and moderate hypoplasia in the granulocytic lineage, with 2% blasts and mature cells without alterations. Serum antibodies against *M. leprae*-specific phenolic glycolipid antigen 1 were not detected after 2 months of leprosy; nonetheless, salivary anti-phenolic glycolipid antigen IgA was

From the *Postgraduation Program of Biotechnology (RENORBIO),

†Postgraduation Program of Pharmaceutical Sciences, ‡Department of Dermatology, Hospital Universitário Walter Cantídio, §Department of Pathology, Faculty of Medicine, and ||Department of Clinical Analysis and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

This research was financially supported by CNPq (process 402.509/2005-6). The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Fabricia Martins Teixeira, Department of Clinical Analysis and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Ceará, Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, CEP 60430-370 Fortaleza, Ceará, Brazil. E-mail: bnciamt@yahoo.com.br.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 1076-1608/11/1705-0269

DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182288870



FIGURE 1. Skin lesions: extensive erythematous and infiltrated plaques on trunk and limbs (A) and back (B). Color online-only figures are available at <http://www.jclinrheum.com>.

found. The patient presented with exacerbation of psoriatic lesions and depression. He was prescribed prednisone (15 mg/d) and, after clinical reassessment, resumed treatment for leprosy and psoriasis. However, the day after the consultation, the patient was admitted in the intensive care unit with community-acquired pneumonia, respiratory failure, and adrenal insufficiency. After 3 days, the patient died of septic shock with pulmonary focus. Blood cultures revealed *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans*.

DISCUSSION

The association of TNF inhibitors with an increased risk of infections, including sepsis, TB, and other opportunistic infections, is strongly evidenced in the literature.^{3,6} Recommendations and guidelines have been developed for all patients before the initiation of the treatment with this kind of drug. According to the guidelines, the patient should be properly evaluated with liver function tests, complete blood cell counts, hepatitis serol-

ogy markers, and tuberculin skin tests.³ In 2001, Keane et al⁷ observed a significant correlation between infliximab treatment and the development of TB; the majority of cases (91%) were described in countries with a low incidence of the disease.

In 2008, Wallis⁸ reported that *M. tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria, and *M. leprae* represented about 75%, 17%, and 8% of the granulomatous infections (129 cases), respectively, in 197,000 American patients treated with infliximab or etanercept.

Scollard et al⁹ reported 2 cases of borderline lepromatous HD after 1 to 2 years of infliximab treatment in US-born residents. Recently, Lopes et al⁵ reported a Brazilian case of lepromatous HD after the patient received 4 courses of the drug.

The diagnosis of HD in our patient was firmly established by clinical and histopathologic criteria. The manifestation of leprosy after a short period of treatment with infliximab reflects a previous subclinical infection because the typical incubation time for the *M. leprae* infection is 3 to 5 years.⁹ Before treatment with infliximab, the patient had used other immunosuppressive

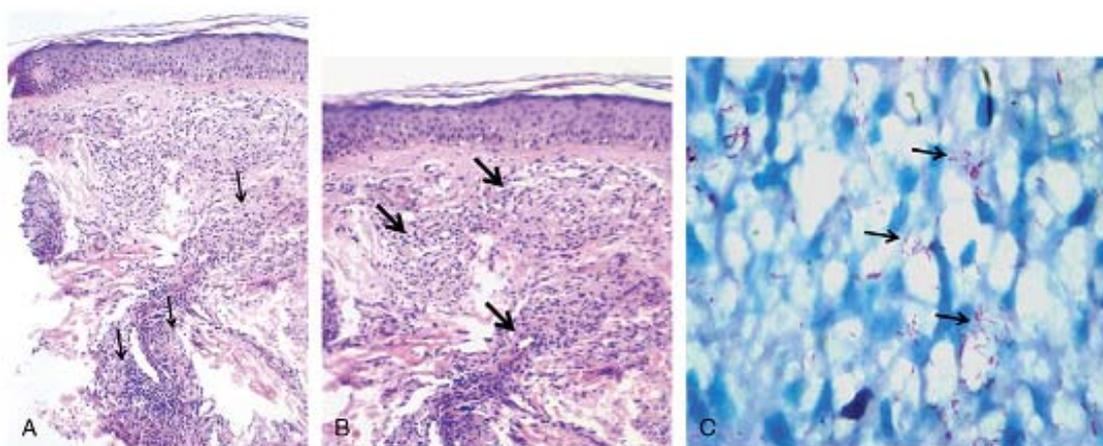


FIGURE 2. Skin lesions showed (A) perivascular epithelioid granulomas (arrows; hematoxylin-eosin staining, original magnification $\times 100$); (B) some nodular dermal aggregates of foamy macrophages and lymphocytes are also seen around vessels (arrows; hematoxylin-eosin staining, original magnification $\times 200$). C, The section presents some bundles of acid-fast bacilli (arrows; Ziehl-Neelsen staining, original magnification $\times 1000$). Color online-only figures are available at <http://www.jclinrheum.com>.



FIGURE 3. Skin lesion: multiple vesicles and hemorrhagic crusted lesions on the left lower back. Color online-only figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

drugs for years; however, these drugs did not affect host immunity against the *M. leprae*.

Although Brazil is still considered an endemic country for leprosy and ranks second in number of cases worldwide,¹⁰ there is currently no recommendation to screen for *M. leprae* infection.

In regions where leprosy is considered to be endemic, the possibility that the tuberculin test may be positive when the patient is infected with *M. leprae* should not be discarded. For this reason, physicians prescribing anti-TNF drugs should evaluate patients based on a detailed current and past personal and family history of leprosy, as well as a careful physical examination.

The methotrexate was discontinued because of the high risk of having caused pancytopenia in the patient. Pancytopenia is an uncommon toxic effect of the drug.¹¹ On the other hand, the varicella zoster virus reactivation in our patient was probably associated with the use of infliximab, because it is known that TNF- α inhibits the virus replication.¹² Other reports have also been published regarding this association.¹³

The patient was admitted to the hospital with community-acquired pneumonia; after 3 days, he contracted a nosocomial infection caused by *K. pneumoniae* and *C. albicans*, which culminated in septic shock and death. The use of the infliximab drug greatly contributed to a bad outcome in our patient. Indeed, the Food and Drug Administration warns about the risk of serious and potentially life-threatening infections, including sepsis and disseminated TB, during anti-TNF therapy.⁶ Finally, our case report emphasizes the need for more rigorous and periodic

monitoring not only for TB, but also for leprosy, during anti-TNF treatment.

REFERENCES

- Pastore S, Gabinelli E, Leoni L, et al. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. *Biologics*. 2008;2:687-697.
- Leman JA, Barden AD. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:1165-1176.
- Mentzer A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-850.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guide for primary health care providers: targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. 2005. Available at: <http://www.cdc.gov/TB/publications/LTBI/pdf/TargetedLTBI05.pdf>. Accessed December 17, 2009.
- Lopes RV, Ohashi CB, Cavaleiro LH, et al. Development of leprosy in a patient with ankylosing spondylitis during the infliximab treatment: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2009;28:615-617.
- US Food and Drug Administration. Safety update on TNF- α antagonists: infliximab and etanercept. Available at: http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/01/briefing/377962_01_cber_safety%20revision2.pdf. Accessed December 17, 2009.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-1104.
- Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:601-611.
- Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e19-e22.
- Nagao-Dias AT, Almeida TL, Oliveira MF, et al. Salivary anti-PGL IgM and IgA titers and serum antibody IgG titers and avidities in leprosy patients and their correlation with time of infection and antigen exposure. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:215-219.
- Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology*. 2005;44:1051-1055.
- Domn S, Cinal J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008;159:1217-1228.
- Strangfeld A, Listing J, Hetzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-744.

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA A FÁRMACOS

QUESTIONÁRIO

Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC

Nº Ficha: _____

Investigador

Nome: _____ Data: _____ Tel Cel: () _____

Identificação do paciente

Nome: _____ NºProntuário: _____ Setor: _____
 Profissão: _____ idade: ____ anos DN: ____ / ____ / ____ Sexo: M F Peso: ____ kg Altura: ____ cm
 Endereço: _____ Tel/Cel _____

História atual:

Reação ao fármaco: _____ Data da reação: _____

(Podem ser assinaladas múltiplas opções; se necessário, a opção mais importante pode ser sublinhada; a cronologia pode ser caracterizada numericamente)

• MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Exantema Maculopapuloso | <input type="checkbox"/> Dermatite de contato |
| <input type="checkbox"/> Exantema Maculoso | <input type="checkbox"/> Causa tópica <input type="checkbox"/> Causa sistêmica |
| <input type="checkbox"/> Exantema urticariforme | <input type="checkbox"/> Conjuntivite |
| <input type="checkbox"/> Pustulose aguda generalizada | <input type="checkbox"/> Vasculite urticariforme |
| <input type="checkbox"/> Exantema eczematóide | <input type="checkbox"/> Prurido isolado |
| <input type="checkbox"/> Eritema multiforme | <input type="checkbox"/> Urticária |
| <input type="checkbox"/> Exantema bolhoso | <input type="checkbox"/> Angiodema/ Localização: _____ |
| <input type="checkbox"/> Sdr Stevens Johnson/ TEN (S. Lyell) | <input type="checkbox"/> Outras/ Especificar: _____ |
| <input type="checkbox"/> Erupção fixa induzida por drogas | <input type="checkbox"/> Morfologia/Localização: _____ |
| <input type="checkbox"/> Púrpura → Contagem de plaquetas: _____ | |

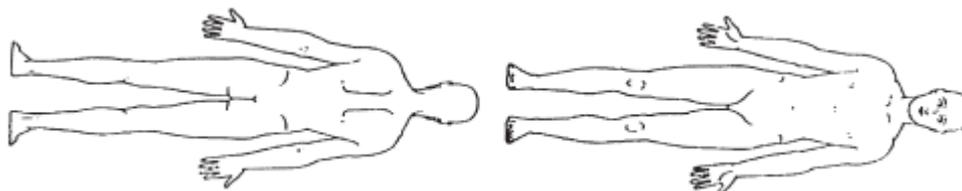
• DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- _____
- _____

• FATORES ASSOCIADOS:

- Infecções virais: Sdr gripal Outro: _____ Febre
- Suspeita de fotossensibilidade? Sim Não Desconhece Exercício
- Outras/ Especificar: _____ Stress

• DISTRIBUIÇÃO CUTÂNEA DAS LESÕES/ DINÂMICA (↑↓):

 Generalizada

• SINTOMAS GASTROINTESTINAIS E RESPIRATÓRIOS:

- () Náuseas () Vômitos () Diarréia () Cólicas/ dores abdominais
 () Tosse () Rinite () Rinorréia
 () Disfonia () Obstrução nasal () Espirros
 () Dispnéia: _____ () Pieira/ Broncoespasmos () Outros/
 Especificar: _____

• SINTOMAS ASSOCIADOS:

- Envolvimento: Hepático Renal Outros/ Especificar: _____
 () Febre _____°C () Mal estar () Linfadenopatia
 () Dor/ ardor Localização: _____ () Edema/ Localização:

 () Artralgia/Mialgia Localização: _____ () Outros/ Especificar:

• SINTOMAS CARDIOVASCULARES:

- () Taquicardia Pulso: _____/min () Hipotensão TA: _____ mmHg
 () Choque () Arritmia () Outros/ Especificar:

• SINTOMAS PSÍQUICOS:

- () Medo/ Reação de pânico () Vertigem () Sensação de desmaio
 () Parestesias/ Hiperventilação () Sudorese () Outros/ Especificar:

- ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS: (ex. neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, citopenia, etc.)
- _____
- _____
- _____

- Referir todos os fármacos incluindo automedicação, produtos naturais e alimentos contendo aditivos usados quando ocorreu a reação:
- _____
- _____

• FÁRMACOS SUSPEITOS:

Tratamento durante a reação: Nome genérico <input type="checkbox"/> aditivos / Indicação:	Dose diária / Via de administração / Duração do tto.:	Intervalo entre a dose e a reação:	Tratamento prévio com a mesma droga:
1.			() Não () Desconhecido () Sim → Sintomas: _____

• OUTROS FÁRMACOS E/OU USO CRÔNICO:

Tratamento durante a reação: Nome genérico <input type="checkbox"/> aditivos / Indicação:	Dose diária / Via de administração	Duração do tto.:	Tratamento prévio com a mesma droga:
2.			() Não () Desconhecido () Sim → Sintomas: _____
3.			() Não () Desconhecido () Sim → Sintomas: _____

- ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA APÓS REAÇÃO AGUDA:

F. Hepática:									
TGO									
TGP									
γGT									
FA									
BT									
Função renal:									
Cr									
Ur									
Metilhistamina									
Sorologia:									
CMV - IgG									
CMV - IgM									
EBV - IgG									
EBV - IgM									

() Biópsia cutânea:

() Outros/ Especificar:

• DIAGNÓSTICO:

		NEGATIVO	POSITIVO		INDETERMINADO
			IMEDIATA	TARDIA	
Testes cutâneos:	() Prick	()	()	()	()
	() Intradérmico	()	()	()	()
	() Patch	()	()	()	()

Análises: () IgE total: _____
 () IgG específica / Coombs direto: _____
 () Coombs indireto: _____
 () Outras: _____

