

## Diagnóstico de Alergia a Drogas: atualização

### *Drug allergy diagnosis: an update*

Emília Faria\*

#### Resumo

O diagnóstico de alergia a drogas é um dos mais difíceis procedimentos na área da imunoalergologia. As dificuldades prendem-se freqüentemente com o desconhecimento das circunstâncias em que ocorre a reação, com aspectos farmacológicos e metabólicos individuais e pela ausência de protocolos de diagnóstico estandardizados para grande número de drogas. A maioria das reações não é mediada por IgE, o que compromete a eficácia dos testes *in vivo* e *in vitro* disponíveis. A prova de provocação é comumente necessária na confirmação da reação adversa. Pelo risco de reação anafilática, o diagnóstico de alergia a drogas deve ser efetuado em meio hospitalar por uma equipe especializada com experiência nesta área.

São realçados neste artigo os princípios gerais no diagnóstico de alergia a drogas e abordadas as particularidades na alergia a antibióticos, a antiinflamatórios não hormonais, anestésicos gerais, anestésicos locais, produtos de contraste iodados, corticosteróides sistêmicos e casos mais raros de síndrome de alergia a múltiplas drogas. É ainda apresentada a dessensibilização como uma opção terapêutica de exceção.

De forma breve faz-se referência à experiência da Consulta de Alergia a Fármacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra desde 1997.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):133-138 Alergia a drogas, diagnóstico drogas, antibióticos, a antiinflamatórios não hormonais, anestésicos gerais.

#### Introdução

O aumento exponencial e o consumo desajustado de medicamentos têm sido apontados como fatores determinantes no aumento da incidência de reações adversas a drogas, observados nos últimos anos. Os estudos epidemiológicos na população geral apontam que 4 a 14% dos casos de admissões hospitalares são devidos a reações adversas aos medicamentos, desconhece-se, no entanto, a real incidência na população geral. Estima-se que ocorram entre os 10 a 15% dos doentes hospitalizados, sendo alérgicas em menos de 5% dos casos e fatais em 0,1%<sup>1-3</sup>.

Qualquer droga é um potencial desencadeante de reação alérgica que, na maioria dos casos, surge de forma súbita e imprevisível.

As reações ocorrem, com maior freqüência, no sexo feminino e na meia idade, sendo raras em idade pediátrica. O mais importante fator de risco no desenvolvimento de

#### Abstract

Drug allergy diagnosis is one of the most difficult procedures in the area of immunoallergology. These difficulties are often due to: unknown of circumstance in which the reaction occurs, individual pharmacological and metabolic aspects and the inexistence of standardized protocols for the diagnosis of a great number of drugs.

Most of drug reactions are not IgE mediated, which decrease the diagnostic efficacy of the available *in vivo* and *in vitro* tests. The challenge test is frequently needed for the diagnosis of adverse reaction. Due to the risk of anaphylactic reaction, drug allergy diagnosis must be performed in hospital environment, by a specialized team with experience in this field.

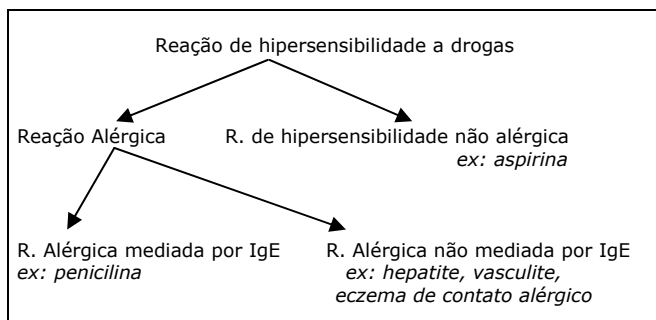
In this article, we emphasize the general rules of drug allergy diagnosis and the particularities of allergy to antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, general anesthetics, local anesthetics, iodated contrast media, systemic corticosteroids and rare cases of multiple drug allergy syndrome. It is also presents desensitization as an exceptional therapy.

We, briefly outline the experience of the Drug Allergy Out-patient Consultation Unit in Coimbra University Hospitals since 1997.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):133-138 drug allergy, drug diagnosis, antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, general anesthetics.

uma reação de hipersensibilidade está relacionado com as propriedades químicas e peso molecular da droga. O risco é, em geral, mais elevado nos doentes com medicação múltipla, sob terapêutica com bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, com hipersensibilidade aos antiinflamatórios não hormonais (AINHs), urticária crônica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de imunodeficiência adquirida, fibrose cística, neutropenia crônica e ainda nos casos de exposição ocupacional<sup>4,2</sup>.

É importante definir os termos envolvidos nas reações adversas a drogas atualmente aceitos, propostos pela "European Academy of Allergology and Clinical Immunology-EAACI". Consideram-se "reações de hipersensibilidade a drogas" todo o tipo de reações adversas independentemente do mecanismo subjacente, enquanto que a designação de "alergia" se refere a situações em que o mecanismo de base está dependente da ativação do sistema imunológico por mecanismos mediados ou não pela IgE<sup>4</sup> (figura 1).



**Figura 1** - Classificação das reações de hipersensibilidade a drogas<sup>4</sup>.

Em pequena percentagem de casos as manifestações clínicas são desencadeadas por mecanismos imunológicos, reação alérgica, enquanto que, na maioria, os mecanismos subjacentes são reações de hipersensibilidade não alérgica<sup>1-3</sup>.

As reações de hipersensibilidade não alérgicas englobam quadros de intolerância ou de alterações enzimáticas como por exemplo, as alterações do metabolismo do ácido araquidônico na maioria dos casos de reações de hipersensibilidade a AINHs.

Os antibióticos, particularmente os  $\beta$ -lactâmicos, são as drogas responsáveis pela maioria dos casos de reações de hipersensibilidade em adultos (30-50%) e em idade pediátrica (50-70%). Seguem-se por ordem decrescente de frequência os AINHs (18-35%), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os antibióticos não lactâmicos, os relaxantes neuromusculares, os anestésicos locais e os produtos de contraste. Verifica-se maior risco de sensibilização por via tópica comparativamente à via parenteral e menor risco com a administração oral. Há casos raros em que o doente apresenta hipersensibilidade a grupos farmacológicos distintos, situação complexa designada por síndrome de alergia a múltiplas drogas.

### Princípios gerais do diagnóstico de alergia a drogas

As reações alérgicas a drogas apresentam quadros clínicos muito diversos podendo atingir qualquer órgão. Em mais de 80% dos casos há envolvimento cutâneo, sendo as erupções maculopapulares, urticária/angioedema, eritema multiforme e dermatite de contacto as mais frequentes. Surgem com menor frequência reação anafilática, sintomas respiratórios, febre isolada e, mais raramente, doença autoimune, dermatite exfoliativa, eritema pigmentar fixo, síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica<sup>1,3,5</sup>.

As manifestações de hipersensibilidade a drogas mais frequentes em pediatria são as reações cutâneas a antibióticos: exantemas maculopapulares, erupções urticariformes, eritema pigmentado fixo, reações do tipo doença do soro e reações de fotossensibilidade. Na maioria dos casos são autolimitadas e resultam da interação droga-vírus. Estudos prospectivos demonstram que mais de 85% não são alérgicas.

O diagnóstico de alergia a drogas baseia-se na história clínica detalhada e testes cutâneos de alergia e eventualmente provas de provocação.

Na anamnese é importante definir com exatidão a relação de causalidade entre a administração da droga e início das manifestações clínicas. Outras características como forma e via de administração, patologia associada, medicação concomitante e administrações prévias da droga devem ser avaliadas<sup>1,4</sup>. É fundamental orientar a história clínica no sentido de investigar o mecanismo subjacente mais

provável e, deste modo, orientar a metodologia diagnóstica sequencial a aplicar em cada caso. Pode utilizar-se a metodologia proposta no questionário de hipersensibilidade a drogas e proposto pelo *European Network Drug Allergy*, ENDA, grupo de interesse da EAACI<sup>6</sup>.

No caso de suspeita clínica de reação desencadeada por mecanismos alérgicos a confirmação do diagnóstico inclui a realização de testes cutâneos de alergia, prick e intradérmicos com avaliação da resposta imediata e tardia, e em casos excepcionais a realização de testes *in vitro*<sup>7</sup>.

Nos casos de testes cutâneos negativos e na ausência de testes *in vitro* eficazes no diagnóstico de alergia a drogas, o teste de provocação (TP) controlado deve ser equacionado<sup>8</sup>. O TP só deve ser efetuado, na ausência de contra-indicações, em meio hospitalar por pessoal altamente treinado e com apoio de emergência. Estão reservados a casos duvidosos em que é necessário a confirmação do diagnóstico e na investigação de drogas alternativas. Nos casos de sintomas respiratórios efetua-se o registo espirométrico cada 30 minutos. Considera-se prova positiva se aparecimento da sintomatologia cutânea ou respiratória e/ou queda do VEMS superior a 20%.

### Particularidades das reações alérgicas a:

#### Antibióticos

Calcula-se que as reações de hipersensibilidade à penicilina e derivados ocorram em 8 a 10% dos tratamentos sendo mediadas por IgE em 42% dos casos. A maioria das reações alérgicas à penicilina e seus derivados são atribuíveis a IgE específica dirigida ao anel  $\beta$ -lactâmico. Mais recentemente têm-se verificado reações alérgicas isoladas à amoxicilina ou cefalosporinas que são atribuíveis a IgE específica dirigida para as respectivas cadeias laterais<sup>9</sup>. Na criança cerca de 80% das reações adversas cutâneas são de causa infecciosa, frequentemente viral e é usual sensibilizar incorretamente o antibiótico administrado, como causa do exantema<sup>5</sup>. Têm sido referidas reações alérgicas crescentes a antibióticos não lactâmicos<sup>10</sup>.

Os testes cutâneos devem ser realizados em todos os doentes com história clínica sugestiva de reação alergia a antibióticos. Os testes cutâneos devem ser realizados considerando-se as concentrações "não irritativas" e devem iniciar-se com maiores diluições nos casos de antecedentes de reação anafilática, dado o potencial risco de reações graves na sua realização<sup>9,11</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado o alto valor preditivo negativo dos testes cutâneos no diagnóstico de alergia aos  $\beta$  lactâmicos, no entanto, os testes negativos com PPL e MDM não excluem alergia à cadeia lateral, sendo necessário realizar testes com amoxicilina e cefalosporina.

A determinação de IgE específica para  $\beta$ -lactâmicos apresenta uma sensibilidade inferior à dos testes cutâneos e só deverá ser efetuada nos seis meses seguintes à reação alérgica<sup>12</sup>.

Dado o risco de reação cruzada das penicilinas com as cefalosporinas, a administração de cefalosporinas nos casos de alergia à penicilina ou a administração de penicilina nos doentes alérgicos às cefalosporinas, deve fazer-se de forma criteriosa e sob vigilância do especialista.

Na investigação do doente com história de alergia à penicilina poderá ser necessário recorrer à prova de provocação e raramente esquemas de dessensibilização.

#### Ácido acetilsalicílico (AAS) e outros antiinflamatórios não esteróides (AINHs)

Os AINHs são os responsáveis, nos indivíduos predispostos, por quadros respiratórios (doença respiratória agravada por aspirina, asma induzida por aspirina); cutâneas (urticária e angioedema); sistêmicas ou outros mais

raros como: nefrite, pneumonite, hepatite e vasculites de hipersensibilidade.

Widal foi o primeiro a referir, em 1922, a associação clínica sensibilidade à aspirina, asma e polipose nasal que designou por "triade da aspirina". Esta síndrome é caracterizada pela presença de rinosinusite eosinofílica, polipose nasal, asma e hipersensibilidade à aspirina<sup>13-15</sup>.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que esta patologia está subdiagnosticada em crianças e adultos asmáticos. A prevalência de hipersensibilidade à aspirina e outros AINHs situa-se entre os 3 e 5%, na população geral, mas é superior a 15% nos asmáticos após prova de provocação com AAS e próxima dos 33% em asmáticos com sinusite crônica e polipose nasal<sup>15</sup>.

Sabe-se que as propriedades farmacológicas dos AINHs se devem à capacidade de induzirem, em maior ou menor grau, inibição da via da ciclo-oxigenase (COX) envolvida no metabolismo do ácido araquidônico. A aspirina ao provocar a inibição da COX-1, ativa a via da lipo-oxigenase e consequentemente induz um aumento da síntese de cisteinil-leucotrienos (LTs) e diminuição da PGE2. Vários estudos mostram existir nestes doentes um aumento da expressão celular brônquica de LTC4 síntese, enzima fundamental na síntese de LTs.

Alguns doentes apresentam clínica sugestiva de reações mediadas por IgE a um AINE específico, o que acontece frequentemente com os derivados pirazolínicos. O diagnóstico definitivo de hipersensibilidade a AINHs obriga, na maioria dos casos a testes de provocação: oral (TPO), brônquica ou nasal. O TPO é o método mais utilizado<sup>16</sup>. Dentro dos testes *in vitro* disponíveis, a dosagem da liberação de leucotrienos pelo "Flow-CAST" parecia promissor, no entanto, trabalhos com maior número de doentes contrariam os resultados iniciais e concluem ser baixa a eficácia deste teste no diagnóstico da asma induzida por aspirina.

O mecanismo semelhante entre os diferentes AINHs explica a conhecida hipersensibilidade simultânea destes doentes a diferentes AINHs, pelo que é importante a interdição de drogas do mesmo grupo ou de grupos distintos com conhecida reatividade cruzada e investigar um AINHs alternativo. São conhecidas três isoenzimas da COX: COX-1, COX-2 e COX-3, codificadas por dois genes diferentes<sup>13,16,17</sup>. Vários estudos clínicos demonstram que as drogas com maior inibição sob a COX-1 induzem reações mais frequentes, em relação aos inibidores preferenciais ou seletivos da COX-2 e COX-3 (quadro 1). Estes doentes toleram em geral os AINHs coxibes: rofecoxibe, celecoxibe e etoricoxibe e em alguns casos, o nimesulida e meloxicam<sup>18,19</sup>.

<b>+ +COX-1 / +COX-2</b> flurbiprofeno quetoprofeno aspirina naproxeno indometacina ibuprofeno piroxicam nabumetona <b>diclofenaco</b>	<b>+COX-1 / ++COX-2</b> nimesulida meloxicam  <b>+COX-1 / ++COX-3</b> paracetamol  <b>SELECTIVO COX-2</b> celecoxibe <b>etoricoxibe</b>
---	--

**Quadro 1** - Classificação dos AINHs em relação à maior (+) ou menor (+) inibição dos isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX)

Como alternativas seguras recomendam-se os analgésicos centrais, acetaminofeno e os salicilados não acetilados como o salicilato de sódio, salicilamina, trisalicilato de magnésio, benzidamina, dextropropoxifeno e diflunisal que são os mais bem tolerados.

### **Anestésicos gerais**

A incidência de reações alérgicas no peri-operatório, varia em diferentes séries. Na França, onde o registro se efetua de forma sistemática desde 1985, calcula-se que ocorre um caso de anafilaxia em 13.000 anestésias, estima-se que entre 30 a 60% sejam mediadas por IgE, com uma mortalidade entre 3,5 e 10%<sup>20-22</sup>.

A diversidade dos agentes envolvidos no ato anestésico, a presença de variáveis como doença associada, drogas e complicações cirúrgicas, podem influenciar as manifestações clínicas.

São referidos como principais fatores de risco de anafilaxia na anestesia, antecedentes de reações a anestésicos, alergia ao látex e crianças submetidas a cirurgias múltiplas. Não está comprovado o risco acrescido dos doentes com atopia ou alergia a drogas de grupos diferentes aos utilizados na cirurgia. São apontadas como comorbilidades de risco: a asma não controlada, patologia cardiovascular grave, terapêutica com  $\beta$  bloqueadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>20</sup>.

A causa mais freqüente de anafilaxia durante a anestesia é atribuída aos agentes de indução. Os agentes mais comumente envolvidos são os relaxantes neuro musculares (RNM) (50-90%) seguidos do látex (4-30%) dos antibióticos (5-20%), hipnóticos (3-5%), colóides (3-5%) e opióides (1-3 %). Também em idade pediátrica os RNM são as principais drogas envolvidas na anafilaxia na anestesia (61%), seguidos do látex (27 %)<sup>21</sup>. Não estão descritas reações adversas aos anestésicos inalatórios, sendo muito raras com outros agentes não anestésicos como as benzodiazepinas, atropina, protamina, gelatina ou anti-sépticos<sup>20</sup>.

O diagnóstico de reação alérgica durante a anestesia fundamenta-se na avaliação pormenorizada das circunstâncias em que ocorreu a reação adversa, terapêutica administrada, resultados dos testes cutâneos e eventualmente dos testes *in vitro*. Os testes cutâneos são o método com maior eficácia no diagnóstico de alergia aos agentes anestésicos, em concentrações "não irritativas", segundo protocolo proposto pela Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação (SFAR) e que foi recentemente publicado em conjunto com a EAACI<sup>20</sup>.

A dosagem de IgE específica por ImunoCAP e radioimunoensaio está indicada em casos excepcionais de impossibilidade de execução dos testes cutâneos ou quando estes são negativos com clínica sugestiva de anafilaxia.

Na investigação de reações adversas no peri-operatório é fundamental uma abordagem multidisciplinar entre imunologista, anestesista e cirurgião.

### **Anestésicos locais**

As reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais (AL) são raras, ocorrem em apenas 2 a 3% das administrações, sendo a incidência de reações alérgicas inferior a 1%<sup>1,23</sup>. São os AL do grupo ésteres do ácido benzóico (ex. benzocaína, procaína) os que induzem com maior frequência reações alérgicas na maioria dermatite de contato alérgica. Os AL do grupo amida (ex: lidocaína, articaína, mepivocaína) são os mais utilizados e as reações adversas na maioria dos casos, são consequência de síncope vagal devido a uma resposta tóxica, efeitos cardiovasculares ou neurológicos secundários a dose excessiva, administração inadvertida ou baixa tolerância do doente.

Os testes de alergia de contato são úteis nas manifestações de hipersensibilidade retardada. As provas de provocação são importantes no diagnóstico destes casos e consistem na realização do teste em puntura seguido da administração subcutânea em doses crescentes até atingir a dose cumulativa utilizada na anestesia local.

Não está demonstrada de forma absoluta a existência de reação mediada por IgE nas reações alérgicas a estas

drogas, mas deve ser suspeitada se urticária estiver presente. Existe alguma controvérsia em relação ao papel dos conservantes (parabenos, sulfitos) contidos nas preparações.

### Outras Drogas

A prevalência de tosse persistente, angioedema ou urticária com os **inibidores de conversão da angiotensina** (IECA) é elevada na população geral, particularmente nas drogas com efeito mais prolongado, como o captopril e lisinopril. Cerca de 0,1 a 0,5 % dos indivíduos refere angioedema na primeira semana, mas pode surgir de forma imprevisível, após meses ou anos de tratamento. O angioedema envolve preferencialmente a língua e lábios, seguido de laringe e faringe. São fatores de risco: antecedentes de angioedema ou de edema das vias aéreas superiores, deficiência do C1 inibidor esterase, polimedicação e stress cirúrgico<sup>24</sup>.

As reações adversas aos **produtos de contraste iodados** (PCI) ocorrem com uma frequência de 5 a 12%, surgindo uma reação letal em cada 100 mil casos. A reação adversa ocorre nos 15 minutos seguintes após a injeção, podendo manifestar-se como choque anafilático, broncoespasmo, urticária ou angioedema. Na maioria dos casos, no entanto, os distúrbios gastrintestinais, falência renal ou cardíaca observados, são conseqüências da toxicidade direta do PCI de alta osmolaridade sobre o endotélio vascular. A utilização atual de PCI não iônicos de baixa osmolaridade torna o risco cerca de cinco vezes inferior. No caso de antecedentes de reação anafilactóide ao PCI, o risco numa futura exposição aumenta 15 a 30%. Estima-se que a incidência de reações de hipersensibilidade a PCI iônicos se situa entre 4 e 12% e não iônicos entre 1 e 3%. A uniformização de critérios de diagnóstico mantém um desafio na imunoalergologia<sup>25,26</sup>.

As reações alérgicas a **corticosteróides sistêmicos** (CS) apesar de raras devem ser consideradas nos casos de reações inesperadas no decurso desta terapêutica. Estima-se que ocorram em menos de 1% dos casos. Encontra-se uma incidência elevada de asma e hipersensibilidade a AINHs nos doentes com antecedentes de reações alérgicas a CS. Os resultados sugerem a possibilidade de mecanismo IgE envolvido nas reações à metilprednisolona, à prednisolona e hidrocortisona em 40% dos casos. O deflazacorte e dexametasona parecem ser CS alternativos mais seguros nestes doentes<sup>27,28</sup>.

O desenvolvimento de **novas formas terapêuticas** levou ao aparecimento de reações de hipersensibilidade a novas drogas como agentes quimioterápicos, imunossuppressores, imunomoduladores, de que são exemplo o Carboplatino, Doxorubicina, L-Asparaginase e anticorpos monoclonais (anti-Her2, anti-CD20 e anti-TNF- $\alpha$ ).

### Síndrome de Alergia a Múltiplas Drogas (SAMD)

A SAMD é considerada uma entidade clínica caracterizada pela propensão do indivíduo reagir a antibióticos farmacológica e estruturalmente distintos e/ou a outras drogas de grupo diferente. Os mecanismos fisiopatológicos desta síndrome não estão ainda definidos. Estima-se que ocorra entre 1 a 5% dos doentes com hipersensibilidade a drogas<sup>29-31</sup>.

Não existem fatores preditivos bem definidos, observando-se grande variabilidade clínica e de tolerância a diferentes grupos de drogas. A SAMD não é exclusiva da idade adulta, há casos descritos, em idade pediátrica, de sensibilidade simultânea a mais de três grupos de antibióticos de classes distintas.

Os doentes com antecedentes de alergia aos  $\beta$  lactâmicos são os que apresentam maior risco de reação a novos medicamentos, particularmente a antibióticos não  $\beta$  lacta-

micos, estimando-se um risco dez vezes superior em relação à população geral. Nos diferentes estudos parece existir uma frequência dupla de SAMD no sexo feminino, particularmente nas mulheres com hipersensibilidade a AINHs e/ou doença auto-imune.

Os doentes com SAMD necessitam de cuidados especiais, pois o risco de recorrência de reações à nova droga é superior a 3%. Devem ser orientados no sentido de evitar ou prevenir infecções e minimizar deste modo a necessidade de antibioticoterapia e sempre que possível deve ser investigada terapêutica alternativa segura e em doentes selecionados dessensibilização.

### Dessensibilização / Indução de Tolerância

A dessensibilização ou indução de tolerância está reservada a casos excepcionais apenas quando a droga é "imprescindível" e "insubstituível". Baseia-se na introdução rápida de pequenas quantidades, em doses crescentes da droga e duplicação da dose em intervalos regulares até a dose terapêutica. A interrupção na administração superior a quatro dias vai implicar nova sensibilização<sup>32</sup>.

Está indicada nos casos de reações alérgicas mediadas por IgE e só em casos excepcionais reações não alérgicas e contra-indicada no rush maculopulular, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, eritrodermia, doença do soro, anemia hemolítica, citopenias, nefrite intersticial aguda, necrose epidérmica tóxica. Por ser potencialmente fatal deve ser efetuada apenas por médicos treinados em dessensibilização e tratamento da anafilaxia; sob hospitalização, com material de reanimação disponível ou preferencialmente em unidade de cuidados intensivos e sempre após o consentimento informado do doente. O sucesso de dessensibilização é de cerca de 75% e aumenta para mais de 90% nos casos de mecanismo mediado por IgE.

Os protocolos de dessensibilização devem ser adaptados ao doente. A maior parte dos casos descritos referem-se a casos de alergia ao alopurinol em doentes com artrite gotosa, alergia aos antibióticos em doentes com fibrose cística ou grávidas com neurosífilis, alergia ao cotrimoxazol em doentes com infecção HIV e dessensibilização à aspirina em doentes que necessitam de profilaxia de doença tromboembólica ou asmáticos com polipose nasal resistente à terapêutica<sup>32-34</sup>.

Estão representado no quadro 2 os casos de dessensibilização efetuados no serviço de Imunoalergologia dos HUC.

Droga / Doença subjacente	Nº de casos (dose)
AAS / profilaxia doença coronária	4 (100mg)
AAS / AIA e polipose nasal	1 (600mg)
Cotrimoxazole / HIV+	2
Penicilina / Neurosífilis	3
Alopurinol / Artrite gotosa	5
Cefuroxime / Fibrose cística	1
Cialocobolamina / Doença osteoarticular	1

**Quadro 2** - Casos de dessensibilização efetuados no Serviço de Imunoalergologia dos HUC de 1997 a 2007.

AAS – aspirina, AIA – asma induzida pela aspirina

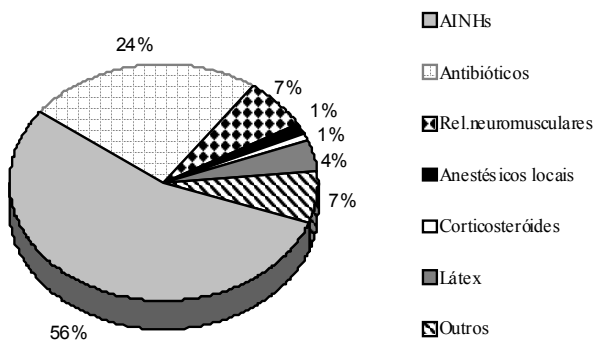
### Experiência da Consulta de Alergia a Fármacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

Nos HUC está em curso desde janeiro de 1996 uma consulta diferenciada -"Consulta de Alergia a Drogas" - com o objetivo de melhorar a eficácia no diagnóstico e prevenção

das reações adversas a drogas. As reações de hipersensibilidade foram confirmadas em 332 doentes dos 612 com suspeita de alergia a drogas. São referidos no quadro 3 os princípios gerais e as doses utilizadas nas provas de provocação a AINHs. As percentagens relativas de alergia confirmada a diferentes grupos de drogas, estudados na Consulta de Alergia a Fármacos dos HUC durante dez anos, estão representadas na figura 2.

Estudo simples cego	
Hospitalização, cateterismo de veia periférica e vigilância 24 horas.	
Administração crescente da dose cada duas horas.	
Avaliação funcional ventilatória cada 30 minutos	
<b>AAS</b>	1º dia - placebo; placebo
	2º dia - AAS: 50; 100mg
	3º dia - AAS: 200; 400;
	4º dia - 800mg
<b>Outros AINHs</b>	
	1º dia - placebo; placebo;
	2º e 3º dias - diclofenaco - 5; 25; 50; 100mg
	- paracetamol - 50; 100; 200; 400; 800mg
	- meloxicam - 3,75mg; 7,5 e 15mg
	- nimesulida - 5, 25; 50; 100mg
	- celecoxibe - 100, 100mg
	- etoricoxibe - 30, 30mg

**Quadro 3** - Protocolos de provocação oral com ácido acetilsalicílico (AAS) e alguns AINHs



**Figura 2** - Alergia a diferentes grupos de drogas estudados na consulta de alergia a fármacos dos HUC de 1997 a 2006.

Em março de 2006 foi elaborado um protocolo entre o Serviço de Imunoalergologia e o Serviço de Anestesiologia dos HUC, de que resultou a "Consulta de Alergo-Anestesia" funcionando neste Serviço desde essa data.

Do trabalho desenvolvido neste período destacam-se várias publicações resultantes dos estudos efetuados em doentes com hipersensibilidade a antibióticos<sup>3</sup>, à aspirina e AINHs<sup>14,18</sup>, a anestésicos gerais<sup>22</sup>, produtos de contraste iodados<sup>26</sup>, a corticosteróides sistêmicos<sup>28</sup> e síndrome de alergia a múltiplas drogas<sup>30</sup>.

**Conclusões**

O tratamento da reação alérgica a drogas passa obrigatoriamente pela suspensão da administração da droga em causa e tratamento sintomático. É importante a interdição dos medicamentos do mesmo grupo ou de um grupo farmacológico distinto que apresentem reatividade cruzada. Não esquecer que o medicamento envolvido pode existir sob as mais diversas formas de apresentação terapêutica. Em uma segunda fase deve procurar-se uma droga alter-

nativa segura ou, na sua impossibilidade, ser ponderada a dessensibilização

No caso de comprovada alergia a drogas os doentes devem ser portadores da informação das drogas envolvidas, do tipo reação e alternativas terapêuticas.

Pela complexidade do diagnóstico, na maioria dos casos, recomenda-se o envio destes doentes para centros hospitalares de imunoalergologia, com experiência nesta área.

**Referências**

- Adkinson NF. Drug Allergy: In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ed. Allergy Principles and Practice 5ªed. United States of America: Mosby-Year Book Inc; 1998. p. 1212-24.
- Demoley P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romeno A. Epidemiological and cause of drug hypersensitivity. In Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Basal, Karger; 2007. p.2004-15.
- Faria E, Spínola A, Rodrigues J. Alergia a Drogas. In: Todo-Bom A, ed. Atlas de Imunoalergologia. Lisboa:Euromedice; 2004. p.178-88.
- Johansson SGO, Hourihane JOI, Bousquet J et al A revised nomenclature for allergy Allergy 2001;52:813-24.
- Pinto PL, Faria E, Santos AS, Rodrigues J. Alergia Medicamentosa na criança In: Pinto R, Morais de Almeida M, ed - A Criança Asmática no Mundo da Alergia. Lisboa: Euromedice; 2003. p.395-402.
- Demoley P, Kropf R, Bircher A, Picher WJ. ENDA. Hipersensibilidade a drogas: questionário. Rev Port Imunoalergologia 2001;8:231-5.
- 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 2002;57:45-51.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003; 58:854-63.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961-72.
- Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C et al. Nonimmediate reactions to betalactams. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:310-6.
- Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2003;112:629-30.
- Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. Allergy 2007;62:47-52.
- Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 2003;111:913-21.
- Faria E. Asma Brônquica, Rinite Induzidas por Anti-Inflamatórios Não Esteróides. Rev Port Imunoalergologia 2004;12:7-19.
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:472-8.
- Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87:177-80.
- Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. The J Biol Chem 1993;268: 6610-4.
- Faria E, Carrapatoso I, Tavares MB et al. Safety of nimesulide and meloxicam in aspirin intolerant patients Allergy 2000;55: 49.
- Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:1116-21.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:91-101.

21. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J *et al.* Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60:828-34.
22. Faria E, Sousa N, Geraldes L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia peri-operatória: Casuística da Consulta de Alergia a Drogas. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:73-92.
23. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933-7.
24. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nusberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;15:21-5.
25. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A *et al.* Management of hypersensitivity to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
26. Geralde L, Faria E, Sousa N, Santos A, Todo-Bom A, Chieira C. Immediate reactions to iodinated contrast media – eight case reports. *Allergy* 2007;62:164.
27. Ventura MT, Calogiuri GF, Martino MG, Dagnello M, Buquicchio R, Foti C *et al.* Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:139-41.
28. Faria E, Sousa N, Carrapatoso I, Tavares B, Chieira C. Alergia aos corticoides sistémicos: a propósito de 15 casos. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:15.
29. Aseo R. Multiple Drug Allergy Syndrome: A Distinct Clinical Entity. *Curr Allergy Reports* 2001;1:18-22.
30. Faria E, Carrapatoso I, Loureiro C, Todo-Bom A, Chieira C. Caracterização dos doentes com síndrome de alergia múltipla a drogas. *Rev Port Imunoalergologia* 2003;11:388-99.
31. Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C *et al.* Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:136-42.
32. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
33. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA *et al.* Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:172-4.
34. Beall G, Sanwo M, Hussain H. Drug Reactions and desensibilization in AIDS. *Immunol Allergy Clin North Am* 1997;17:319-38.

## Correspondência:

Emília Faria  
Serviço de Imunoalergologia, piso 02  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Prof. Mota Pinto  
3000-075 Coimbra  
Fone: +351.239.400565  
E-mail – emiliamfaria@hotmail.com