

Alergia a Fármacos

Eva Rebelo Gomes¹

RESUMO

As reacções adversas a fármacos (RAF) definem-se segundo a OMS como toda a resposta nociva e não pretendida que resulta da utilização de um fármacos administrado em doses normalmente utilizadas para fins terapêuticos ou de diagnóstico.

O termo “alergia a fármaco” só deve ser aplicado, segundo as orientações do comité de revisão de nomenclatura da EAACI, quando for possível demonstrar um mecanismo imunológico específico subjacente á reacção. As reacções que clinicamente sugerem uma reacção alérgica mas em que não é possível identificar um mecanismo IgE mediado ou a existência de linfocitos T específicos são classificadas como reacções de hipersensibilidade não alérgicas.

As reacções adversas a fármacos são frequentes em idades pediátricas. Segundo uma meta análise recente de estudos pediátricos as RAF originam 2.1% dos internamentos hospitalares e 9.5% dos doentes hospitalizados sofrem pelo menos uma reacção adversa. A incidência média reportada no ambulatório foi de 1.5% havendo no entanto estudos posteriores que referem valores superiores. Em Portugal, segundo dados recolhidos através de um questionário aplicado a 1849 indivíduos em vários tipos de ambulatório pediátrico, cerca de 10% dos pais referem que os seus filhos já sofreram algum tipo de RAF e 6% consideram os seus filhos alérgicos a um ou mais fár-

macos. Além de morbilidade significativa as RAF são também causa importante de mortalidade e alguns estudos colocam-nas entre as 10 causas mais frequentes de fatalidades. Estes números levam-nos a considerar as RAF como um verdadeiro problema de saúde pública.

Os quadros clínicos das reacções a fármacos podem ser muito diversos e o diagnóstico diferencial com outras patologias, nomeadamente infecciosa pode ser difícil. É também importante recordar que a mesma droga pode levar a manifestações de hipersensibilidade muito diferentes na dependência de diferentes mecanismos imunopatológicos.

As RAF com manifestações cutâneas são aquelas que mais frequentemente levantam a suspeita de hipersensibilidade. A existência de alergia a fármaco é especialmente sugerida quando sintomas como urticária, angioedema, broncoespasmo ou anafilaxia surgem minutos após administração da droga suspeita (reacções imediatas). Na criança as reacções retardadas são no entanto as mais frequentes sobretudo os exantemas maculo papulares. Estes podem ter origem em fenómenos de hipersensibilidade de tipo IV, sendo possível por vezes identificar linfocitos T específicos, o que levará a sua classificação como verdadeira reacção alérgica. Quadros clínicos de maior gravidade como a síndrome de Stevens-Johnson a Necrolise Epidérmica Tóxica e o DRESS têm como causa identificável mais frequente as reacções a fármacos e apesar da sua raridade devem ser destacados pela elevada morbilidade e mortalidade que acarretam.

Os fármacos mais vezes suspeitos de causarem reacções de hipersensibilidade em crianças são os antibióticos (b lactâmicos, sulfonamidas e macrolidos) e

os antiinflamatórios não esteróides (paracetamol, ibuprofeno, aspirina) o que reflecte também os padrões habituais de prescrição nestes grupos etários. Anti-alérgicos, vacinas, anestésicos, psicofármacos, meios de contraste e outros grupos farmacológicos surgem com menor frequência nas consultas específicas de alergia a fármacos.

A investigação diagnóstica assenta em 3 pilares fundamentais: anamnese, estudos *in vitro* e estudos *in vivo*.

A colheita da história clínica é fundamental para planificar a investigação. Deve ser o mais detalhada possível e incluir dados referentes a todos os fármacos administrados antes, durante e após a reacção bem como o tempo decorrido entre o início do tratamento e o início da reacção e ainda o tempo transcorrido desde a última toma de cada fármaco. Igualmente importante é o contexto clínico em que o fármaco foi administrado. Na criança, a maioria das reacções dão-se num contexto de doença aguda febril e como muitos agentes infecciosos nestas idades podem ser causa de exantemas e mesmo de urticária instala-se muitas vezes uma incerteza acerca do diagnóstico. Os clínicos, também influenciados pela própria família, podem por vezes alterar o tratamento e evitar no futuro nova exposição ao mesmo fármaco por receio de novas reacções levando a diagnósticos não fundamentados de “alergia a fármacos” que podem permanecer como rótulos para toda a vida com consequências clínicas e económicas relevantes. A administração de múltiplos fármacos num mesmo episódio (antibióticos, antiinflamatórios, antitússicos, anti-histamínicos, etc.) bem como a deficiente documentação das reacções na fase aguda complica frequentemente a investigação posterior. A refe-

¹ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia do CHP
Secretária do Grupo de Interesse em Alergia a fármacos da SPAIC
Membro do ENDA e do Grupo de Interesse em Alergia a fármacos da EAACI

reacção para diagnostico é feita muitas vezes meses ou anos após a reacção, altura em que a maior parte dos dados anaméticos já se perderam, também por esta razão o exame objectivo no caso das reacções a fármacos é geralmente pouco informativo embora possam existir reacções cutâneas residuais com importância diagnostica.

A investigação laboratorial é também, na maioria dos casos, limitada. Para estudo das reacções de tipo I a pesquisa de IgE específicas é possível para algumas drogas do grupo dos β lactamicos na maioria dos laboratórios. Os testes de transformação linfocitaria e testes de desgranulação mastocitaria/basofilica parecem promissores em situações clínicas específicas mas não estando ainda devidamente estandardizados e pelo custo elevado são usados sobretudo no âmbito de protocolos de investigação.

Aquando da reacção suspeita análises gerais (função hepática, e renal, hemograma) são importantes no sentido de avaliar a eventual repercussão sistémica e outros estudos analíticos como serologias e estudos microbiológicos poderão ajudar no diagnóstico diferencial.

A escassez de exames complementares de diagnostico *in vitro* destaca a importância da investigação *in vivo*.

No estudo de reacções imediatas os testes cutâneos por picada e intradermicos são os mais utilizados. Os únicos preparados comerciais em uso devidamente estandardizados são dirigidos ao diagnóstico das reacções alérgicas aos β lactamicos; para estudo de reacções a outros fármacos recorre-se à utilização das apresentações comerciais injectáveis disponíveis para fins terapêuticos. Os TC para beta-lactamicos têm uma sensibilidade razoável e uma boa especificidade. Estes testes são de execução fácil, desde que os doentes sejam colaboradores, e os resultados são rápidos, no entanto devido aos riscos envolvidos principalmente no caso de reacção anafilática prévia devem ser executados em meio hospitalar. As leituras tardias dos

testes intradermicos podem também ser úteis no estudo de doentes com reacções de carácter retardado embora nestas situações se prefira na maioria das vezes iniciar a investigação pela realização de testes epicutaneos de contacto com ou sem leitura imediata e com leitura às 48, 72 e 96 horas consoante o fármaco e o tipo de reacção em causa.

Quando a história clínica, os estudos laboratoriais e os testes cutâneos não permitem um diagnostico pode ser necessário efectuar um teste de provocação que consiste na administração pautada de quantidades crescentes do fármaco suspeito de ter causado reacção prévia até se atingir a dose diária recomendada ou até ao aparecimento de reacção. Por vezes é necessário que este procedimento seja controlado com placebo ou mesmo realizado em dupla ocultação sobretudo quando as reacções suspeitas não são facilmente objectiváveis.

O teste de provocação está indicado quando o diagnóstico não foi possível por outros meios e o fármaco implicado é considerado importante para o doente em questão mas pode também ser usado para encontrar alternativas terapêuticas quando o diagnostico de alergias está já estabelecido.

Devido aos riscos inerentes a este procedimento o mesmo só deve ser executado em meio hospitalar e por pessoal devidamente treinado na orientação deste tipo de doentes.

A investigação completa destas situações é extremamente importante pois a maioria dos doentes que referem ser alérgicos a fármacos não o são na realidade. Tal foi demonstrado por nós em estudo recente em que apenas se confirmaram 5% das suspeitas de hipersensibilidade e por vários outros grupos de trabalho que referem resultados semelhantes. Um diagnóstico incorrecto pode levar a custos acrescidos e colocar o doente em risco pelo uso indevido de fármacos alternativos menos eficazes e com maior potencial de causarem efeitos secundários.

A orientação clínica destes doentes é por vezes difícil pela falta de conhecimentos da fisiopatologia subjacente à reacção e da importância de co-factores associados, no entanto é extremamente importante a tentativa de confirmação diagnostica. Se um diagnostico de certeza foi possível tal deve ser claramente referido ao doente, a evicção futura deve ser completa e devem ser aconselhados fármacos alternativos e fornecida informação escrita. Se o fármaco em causa é considerado como a melhor alternativa terapêutica num dado contexto clínico pode ser tentado um protocolo de dessensibilização sendo este procedimento particularmente usado em doentes oncológicos, imunodeprimidos e em casos de hipersensibilidade aos AINEs.

Quando a investigação não foi conclusiva mas a reacção que lhe deu origem foi considerada grave o fármaco deve mesmo assim ser evitado e serem utilizadas substâncias alternativas. Se a investigação foi toda ela negativa o doente em questão terá probabilidade de reacções futuras semelhante à da população geral e não há razões para restrições na prescrição futura.

Podemos então dizer que as reacções de hipersensibilidade representam uma parte significativa das reacções adversas a fármacos acarretando morbidade e mortalidade significativa. Os AINE e os antibióticos derivados da penicilina são os fármacos que mais vezes levantam a suspeita de alergias na criança. O diagnóstico baseia-se numa história clínica detalhada geralmente complementada por teste cutâneos e de provocação, procedimentos que implicam a avaliação em meio hospitalar. A investigação é por vezes difícil e morosa mas importante pois as reacções que não são devidamente investigadas e diagnosticadas podem levar à prescrição indiscriminada de fármacos alternativos menos eficazes e mais dispendiosos em doentes na realidade não alérgicos.