

# Hipersensibilidade a fármacos: Questionário

P. DEMOLY\*, R. KROPF\*\*, A. BIRCHER\*\*\*, W. J. PICHLER\*\*, ENDA\*\*\*\*

A hipersensibilidade a fármacos é um problema complexo e frequente na prática clínica. O quadro clínico de hipersensibilidade a drogas é muito heterogénio, com manifestações tão distintas como o exantema morbiliforme ou bolhoso, urticária, anafilaxia, discrasias das células sanguíneas, febre, doença pulmonar intersticial, hepatite, nefrite, e várias formas de doenças autoimunes. A hipersensibilidade a drogas tomou o antigo lugar da sífilis como grande imitadora de doenças. O melhor conhecimento do mecanismo patogénico da alergia a drogas pode também promover o esclarecimento da patogénese das doenças mimetizadas por estas reacções.

O diagnóstico de hipersensibilidade a drogas é difícil e as reacções alérgicas a fármacos são provavelmente subdiagnosticadas. Esta dificuldade está relacionada com os seguintes factores:

- 1) a variabilidade do quadro clínico
- 2) insuficiente compreensão das reacções patofisiológicas na maioria dos casos
- 3) a impossibilidade de classificar algumas das reacções alérgicas de acordo com os quatro tipos classicamente propostos por Gell e Coombs. Estes podem ser úteis em algumas reacções alérgicas a drogas, mas não explicam a apresentação clínica mais frequente de alergia a fármacos - o exantema - bem como algumas reacções graves como a necrolise epidérmica tóxica ou os chamados síndromas de hipersensibilidade.
- 4) a limitação e a falta de standardização dos testes *in vivo* e *in vitro* usados para detectar reacções de hipersensibilidade a drogas.

Tendo em conta estas dificuldades, a maioria dos médicos restringem-se em termos de diagnóstico a uma história clínica cuidadosa, referências bibliográficas<sup>1-3</sup>, dados colhidos por entidades locais de farmacovigilância e/ou bancos de dados que descrevem efeitos laterais atribuídos a certas drogas. Contudo, só um diagnóstico formal de alergia a drogas poderá permitir a tomada das medidas necessárias à prevenção e tratamento.

O diagnóstico de hipersensibilidade a drogas pode ser dividido em duas partes: o estadió agudo e a remissão.

Durante o estadió agudo a questão fundamental é se a doença é ou não causada por uma reacção de hipersensibilidade/alérgica a uma droga. Este diagnóstico diferencial deve ser familiar a qualquer médico. Uma história detalhada de exposição prévia e tolerância ao fármaco suspeito, uma descrição exacta do quadro clínico e a avaliação das enzimas indicando envolvimento hepático e renal bem como a presença de eosinofilia são importantes indicadores de suspeição de hipersensibilidade a drogas.

Num estadió posterior, após a remissão da reacção aguda, alguns doentes requerem avaliação. Ao alergologista pode então ser pedido que se pronuncie sobre qual dos diferentes fármacos administrados pode ter causado a reacção. Para tal, este pode socorrer-se de testes laboratoriais, testes cutâneos e testes de provocação.

Uma história detalhada é de importância fundamental para responder à pergunta se uma determinada doença pode ser atribuída a uma reacção de hipersensibilidade a drogas, assim como à questão de qual foi a droga causal. Para facilitar a realização de uma história apropriada e para uniformizar este procedimento na Europa, os membros do ENDA (European Network of Drug Allergy, que é o grupo de interesse em hipersensibilidade a drogas da EAACI) desenvolveram um questionário que pode servir de orientação ao estudo clínico destes doentes. À primeira vista, este protocolo pode parecer complicado mas demora cerca de 5-6 minutos a completar. O questionário é um compromisso prático, que combina questões e investigações importantes a realizar no estadió agudo e na fase de remissão. Dá-se ênfase à semiologia clínica (pele e envolvimento de vários órgãos) e inclui alguns estudos laboratoriais disponíveis em todos os laboratórios (hemograma com contagem diferencial de células,

\* Maladies Respiratoires-INSERM U 454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 05 France

\*\* Institut für Immunologie und Allergologie, Inselspital, 3010 Bern, Switzerland

\*\*\* Dermatologische Klinik-Allergie, Kantonsspital, Kantonsspital, Petersgraben 4, 4031 Basel, Switzerland

\*\*\*\* European Network of Drug Allergy, o grupo de interesse em hipersensibilidade a fármacos da EAACI que conta com os seguintes membros: W.J.Pichler, P. Demoly, R. Kropf, A. Bircher, W. Aberer, J. Birnbaum, M. Blanca, K. Brockow, T. Fuchs, E. Gomes, J.L. Gueant, C. Guetgesell, H. J. Hermann, A. Kapp, G. Marone, H. Merk, D. Moneret-Vautrin, C. Pascual-Marcos, B. Przybilla, J. Ring, A. Romano, A. Sabbah, J. Saint-Laudy, D. Vervloet, D. Vieluf, B. Wedi

parâmetros da função hepática e renal) que poderão ter interesse para o estudo destas reacções.

Os dados recolhidos na história e os exames complementares podem representar um denominador comum a diferentes centros que usem este protocolo.

Adicionalmente o questionário contém alguns procedimentos mais específicos para o diagnóstico de hipersensibilidade a drogas, incluindo teste de provocação, e testes biológicos que são usados em certos centros especializados, mas que não estão ainda, na maior parte dos casos, estandardizados. A aplicação destes procedimentos (testes de contacto "patch" usando diferentes veículos, testes de transformação linfocitária, etc.) em conjunto com protocolos estandardizados pode ajudar a clarificar a relevância destes exames e melhorar o nosso conhecimento e perícia no diagnóstico de hipersensibilidade a drogas, particularmente no caso das reacções alérgicas clássicas.

Esperamos que este questionário seja útil na prática clínica diária e que seja um ponto de partida para a validação de procedimentos diagnósticos específicos.

Estamos cientes de que os diversos centros europeus interessados no diagnóstico de hipersensibilidade a drogas têm um conhecimento próprio nesta matéria, diferentes opiniões sobre a utilização de testes cutâneos não estandardizados bem como diferentes possibilidades de aceder a testes laboratoriais especiais. Assim, a adaptação do protocolo à realidade de cada local de trabalho pode ser necessária. Sugestões para melhorar o protocolo serão aceites com agrado.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Bork K.** Kutane Arzneimittelnebenwirkungen. Stuttgart: *Schattauer*; 1985
2. **Litt JZ, Pawlak WA.** Drug eruption reference manual. New York: *Parthenon*; 1997
3. **Zurcher K, Krebs A.** Cutaneous side effects of systemic drugs. Basel: *Karger*; 1992

Tradução da versão original publicada em: *Allergy* 1999, 54, 999-1003

E. Rebelo Gomes\*, H. Falcão\*\*,

---

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do H. Maria Pia

\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia do H. Maria Pia

# Hipersensibilidade a Fármacos

## Investigador:

Nome: \_\_\_\_\_ Serviço: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Tel/Fax/E-mail: \_\_\_\_\_

## Identificação do doente:

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ cm

Profissão: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Sex:  M  F

Grupos de risco:  Pessoal Médico  Indústria Farmacêutica  Agricultores  outros/especificar \_\_\_\_\_

## História

actual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Reacção ao fármaco:

Data da reacção: \_\_\_\_\_

(Pode assinalar várias; sublinhar a mais importante se necessário; a cronologia pode ser indicada através de números)

### MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS:

- Exantema Maculopapular
- Exantema Macular
- Exantema Urticárico
- Pustulose aguda generalizada
- Exantema eczematiforme
- Eritema multiforme
- Exantema Bolhosa
- Síndrome de Stevens Johnson / NET (S. Lyell)
- Erupção Fixa por drogas
- Purpura -> Contagem de plaquetas: \_\_\_\_\_
  - palpável  hemorrágica/necrotizante
  - Com envolvimento visceral: \_\_\_\_\_
- Dermatite de Contacto  Causa tópica  Causa sistémica
- Vasculite Urticárico
- Prurido Isolado
- Urticária
- Angioedema/Localização: \_\_\_\_\_
- Conjuntivite
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_
  
- Morfologia/Localização: \_\_\_\_\_

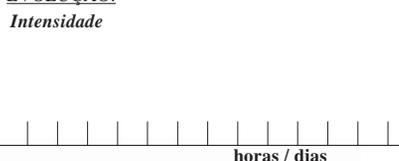
### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

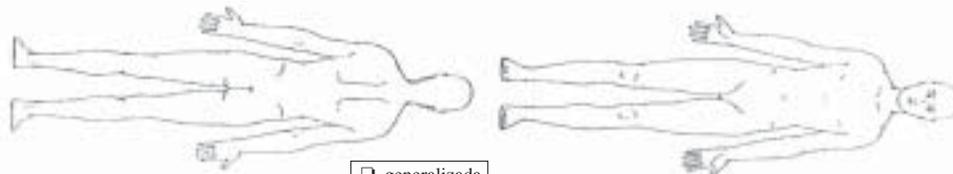
### FACTORES ASSOCIADOS:

- Infecções Viricas:  Síndrome Gripal  Outro: \_\_\_\_\_
- Febre
- Suspeita de fotossensibilidade?  Não  Sim  Desconhecida
- Stress
- Exercício
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### EVOLUÇÃO:



### EFLORESCÊNCIA: Distribuição / Dinâmica (↑ ↓)



### SINTOMAS DIGESTIVOS E RESPIRATÓRIOS:

- Náuseas/Vómitos
- Diarreia
- Dor abdominal
  
- Tosse
- Disfonia
- Dispneia DEMI ou VEMS: \_\_\_\_\_
- Pieira/Broncospasmo
  
- Rinite
- Rinorreia
- Espirros
- Obstrução nasal
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS PSÍQUICOS:

- Medo/Reacção de pânico  Vertigem
- Sensação de desmaio
- Parestesias/Hiperventilação
- Sudorese
- Outros/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS ASSOCIADOS:

- Envolvimento:  Hepático  Renal  Outros/Especificar \_\_\_\_\_
- Febre \_\_\_\_\_°C
- Mal estar
- Dor/Queimor  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Edema  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Artralgia/Mialgia  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Linfadenopatias
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS CARDIOVASCULARES:

- Taquicardia Pulso: \_\_\_\_\_/min
- Hipotensão TA: \_\_\_\_\_ mmHg
- Choque
- Arritmia
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS:

- (ex. neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, citopenia, etc.)
- \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_

■ EVOLUÇÃO CLÍNICA: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

■ Referir todos os fármacos incluindo automedicação, produtos naturalistas e alimentos contendo aditivos usados aquando da reacção:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

■ FÁRMACOS SUSPEITOS:

Nome genérico ± aditivos / Indicação:	Dose diária / Via de administração / Duração do tratamento:	Intervalo entre a dose e a reacção	Tratamento prévio com a mesma droga:
1.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
2.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
3.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
4.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
5.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
6.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____

TRATAMENTO ACTUAL: \_\_\_\_\_  Antihistamínicos \_\_\_\_\_  
 β-Bloqueantes \_\_\_\_\_

■ ORIENTAÇÃO TERAPÉUTICA APÓS A REACÇÃO AGUDA:  Sem tratamento

Suspendeu o fármaco suspeito No. \_\_\_\_\_

Antihistamínicos  tópico  sistémico  
 Corticosteróides  tópico  sistémico  
 Broncodilatador  tópico  sistémico  
 Tratamento do choque  Adrenalina  Espansores do plasma  Outros: \_\_\_\_\_

Mudança para fármaco alternativo/s:  
 Tipo/Nome: \_\_\_\_\_  
 Tolerância: \_\_\_\_\_  
 Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

Diminuição da dose (fármaco nº \_\_\_\_\_)

Outras/Especificar \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA PESSOAL:**

1) TEVE SINTOMAS SEMELHANTES SEM A ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS SUSPEITOS?  Sim  Não  Desconhece

2) HISTÓRIA MÉDICA:

- Asma  Doença Autoimune (Sjögren, Lupus, etc.)  Urticária pigmentosa / mastocitose sistémica  
 Polipose nasal  Linfoproliferativa (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)  Urticária crónica  
 Fibrose Quística  Cirurgia por patologia discal  HIV positivo  
 Diabetes  Hepática: \_\_\_\_\_  Renal: \_\_\_\_\_  
 Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

3) DOENÇAS ALÉRGICAS:

(ex. polinose, dermatite atópica, alergia alimentar, alergia ao veneno de himenopteros, alergia ao látex, etc.)

4) REACÇÕES A DROGAS DURANTE CIRURGIAS PRÉVIAS: \_\_\_\_\_  Dentária  Anestesia Local  Anestesia Geral (Nº \_\_\_\_\_)

5) REACÇÕES A IMUNIZAÇÕES PRÉVIAS: \_\_\_\_\_  Polio  Tétano  Rubéola  Sarampo  Hepatite B  
 Difteria  Outra: \_\_\_\_\_  Desconhecida

**HISTÓRIA FAMILIAR:** Alergias / Alergias a fármacos: \_\_\_\_\_

**NOTAS:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS:**

- **AQUANDO DA REACÇÃO:** (já efectuados) \_\_\_\_\_ DATA
- Sangue:  Hemograma:  Eosinófilos: \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_
- ECP (Proteína catiónica do eosinófilo)  
 Proteína C-reativa / Velocidade de sedimentação  
 Citometria de fluxo (especificar: \_\_\_\_\_)  
 Triptase
- Função Hepática:  TGO  
 TGP  
  $\gamma$ GT  
 Fosfatase alcalina
- Rim:  Creatinina  
 Metilhistamina  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Outros:  Mediadores e metabolitos (IL-4, IL-5, IL-10, IFN $\gamma$ )  
 Imuno-complexos  
 Factores do Complemento  
 Biopsia cutânea:

**RESULTADOS**

NORMAL	ANORMAL	DUVIDOS
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____ rel.: _____ abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____ rel.: _____ abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>

■ **DIAGNÓSTICO:**

- Testes Cutâneos:**  Prick: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Intradérmico: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Stratch-Patch: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Análises:**  IgE total  
 IgE específica para os fármacos:  CAP  RAST  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 IgG específica / Reacção de Coombs dir: \_\_\_\_\_  
 Coombs indir. \_\_\_\_\_  
 Outras \_\_\_\_\_

NEGATIVO	POSITIVO	DUVIDOSO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>

- Testes Celulares:**  Teste de transformação linfocitária (TTL): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Teste de activação de basófilos (Especificar): \_\_\_\_\_  
 Ensaio CAST  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Testes de Provocação:**  Anestésicos locais: \_\_\_\_\_  
 AINES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Aspirina  
 Paracetamol  
 Nimesulide  
 Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_

**CONCLUSÃO / INTERPRETAÇÃO:**

- Reacção Tipo I (IgE mediada) ao: A \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo II (mediada por anticorpos) ao: B \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo III (mediada por imunocomplexos) ao: C \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo IV (mediada por células, reacção tardia) ao: D \_\_\_\_\_  
 Reacção Citotóxica, mediada por células ao: E \_\_\_\_\_  
 Reacção Pseudoalérgica ao: F \_\_\_\_\_  
 Reacção Farmacológica ao: G \_\_\_\_\_  
 Reacção Psicofisiológica ao: I \_\_\_\_\_  
 Outra: \_\_\_\_\_

■ **ESCALA DE PROBABILIDADE RELATIVA A UMA RELAÇÃO CAUSA EFEITO:**  
 (Marcar a letra correspondente a cada fármaco na escala)

Certeza	Provável	Possível	Duvidosa	Sem relação / Não classificável
_____	_____	_____	_____	_____

Especificar: \_\_\_\_\_

■ **DECLARAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA?:** Não  Sim  \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_