

Um relato de caso sobre reações a múltiplos antibióticos: o perigo do rótulo indevido

Andrezza Fabrícia Bertoli¹, Vinícius Boaventura¹, Cloves Domingos Rufino¹, Nádia Maria Hallack Porto², Maria Anita Costa Spindola³, Edelson Flávio Morato⁴, Jane da Silva^{5,6}.

1- Acadêmicos do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.

2-Médica alergista voluntária no Núcleo de Avaliação de Reações do Tipo Alérgico à Droga - NARTAD, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, HU/UFSC-EBSERH, Florianópolis, Brasil.

3-Médica anesthesiologista membro do NARTAD, HU/UFSC-EBSERH, Florianópolis, Brasil.

4-Professor do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Centro de Ciências Biológicas, UFSC, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.

5-Médica alergista membro do NARTAD e do ambulatório de Alergia - HU/UFSC-EBSERH, Florianópolis, Brasil.

6-Professora do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, UFSC, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.

Autor para correspondência: Jane da Silva. E-mail: silva.jane@ufsc.br
Os autores declaram não ter conflitos de interesse em relação a esta publicação.
Submetido em 11/9/19; aceito para publicação em 23/9/19

RESUMO

Introdução: Reações de hipersensibilidade à droga afetam 7% da população em geral, enquanto a hipersensibilidade a múltiplas drogas é um evento mais raro, com antibióticos sendo agentes de importância nas duas situações. Entretanto percebe-se que, principalmente na atenção primária, confiar apenas nos relatos dos pacientes para considerá-los alérgicos a antibióticos, sem investigação adequada, pode gerar diagnósticos indevidos. **Objetivos:** Descrever caso de paciente com diagnóstico prévio de hipersensibilidade a múltiplas drogas, proporcionando uma visão crítica sobre a classificação errônea das reações a drogas e suas consequências individuais e na saúde pública. **Métodos:** forneceu-se termo de consentimento à paciente; após, coletaram-se dados de seu prontuário, relatando caso real atendido no HU/UFSC-EBSERH. **Caso clínico:** Paciente feminina, 38 anos, queixa-se de alergia a múltiplos antibióticos, sem investigação adequada anterior, com necessidade atual de tratamento para infecção urinária. Encaminhada para consulta especializada, recebeu administração supervisionada de sulfametoxazol com trimetoprim, sem manifestação de reações posteriores, liberando a medicação para uso pela paciente. **Discussão:** Relatos de alergia a medicamentos, especialmente a antibióticos, devem ser investigados através de anamnese, exame físico e testes alérgicos complementares, quando indicado, além do registro detalhado das informações. A perpetuação de rótulos de alergia a antibióticos, além de efeitos psicológicos nos pacientes, gera custos ao governo com medicações, infecções de sítio cirúrgico, falha terapêutica e iatrogenia. **Conclusões:** Médicos, especialmente da atenção primária à saúde, devem qualificar-se para reconhecer reações de hipersensibilidade a drogas, orientar e encaminhar adequadamente os pacientes, evitando a continuidade dos falsos rótulos alérgicos.

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i4.3722>

Indexadores: Reação de hipersensibilidade a drogas; antibióticos; efeitos adversos de drogas; reação a múltiplas drogas; alergia a medicamentos.

ABSTRACT

Background: Drug hypersensitivity reactions (DHR) affect 7% of general population. Multiple drug hypersensitivity reactions (MDH) are not so common and antibiotics are related to both conditions. However, especially in the primary care settings, trusting only on self-reports of patients to consider them as allergic to antibiotics without further investigation is a reason of unwise diagnosis. **Objectives:** To report the case of a patient previously diagnosed with MDH, providing critical perspective on misclassification of drug reactions and its consequences on patient's and public health. **Methods:** the patient signed an informed consent document and later we collected data reporting her condition from medical files from HU/UFSC-EBSERH. **Case report:** Female, 38 years old, with a complaint of multiple antibiotics allergy, without previous investigation or suggestive clinical features and also in need for a urinary tract infection treatment at present. She was referred to a specialist's appointment, where she received the supervised administration of sulfamethoxazole + trimethoprim, without developing reactions later. Thus, this medication could be used in her treatment. **Discussion:** Drug allergy reports, especially to antibiotics, should be investigated with anamnesis, physical examination and allergy tests, when necessary, and also have records on medical files. Perpetuation of antibiotics allergy label generates higher costs with medication, psychological effects on patients, surgery site infections, treatment failure and iatrogenesis. **Conclusion:** Physicians, especially the ones working in primary care settings, should be qualified to recognize DHR, to advise patients and to refer them to specialist in case of need, avoiding the continuity of false allergy labels.

Keywords: drug hypersensitivity reaction; antibiotics; drug adverse effects; multiple drug reaction, drug allergy.

Introdução

Reações de hipersensibilidade a drogas (DHR, *drug hypersensitivity reactions*) são manifestações clínicas e laboratoriais, locais ou sistêmicas, após o uso de fármacos, que se assemelham a alergias, porém ainda sem a comprovação da existência de um mecanismo imunológico em sua origem.¹ Podem ser classificadas em alérgicas (induzidas por IgE ou linfócitos T) e não alérgicas (derivadas da ativação direta de mastócitos e basófilos); imediatas (que manifestam-se como urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo e anafilaxia) ou não imediatas (reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, entre outros).¹ As DHR afetam mais de 7% da população mundial e são queixa frequente de procura por atendimento em ambulatórios de alergia.²

Quando um paciente apresenta DHR a duas ou mais medicações que não possuam relação química estrutural nem sejam responsáveis por reações cruzadas, *flare up* ou reações de intolerância à droga, a condição denomina-se Síndrome de Hipersensibilidade a Múltiplas Drogas (MDH, *Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome*) (Tabela 1).^{3,4} Um terço dos pacientes em consultórios de alergia relatam ter alergia a mais de uma droga⁵, porém menos de 1% das DHR documentadas realmente se configuram como MDH, tornando-a um evento efetivamente raro.⁶

Na fisiopatologia da MDH está envolvida a ativação massiva de linfócitos T, com duração da expansão clonal que pode ser de dias a semanas, mesmo após parada de uso das drogas. As reações medicamentosas são persistentes nas exposições subsequentes às mesmas drogas, geralmente levando mais de três dias de uso para surgir, com manifestações clínicas similares ou diferentes às da primeira

reação apresentada pelo paciente.^{3,4} Os sintomas iniciais podem ser exantema severo, reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; entretanto, os ocorridos nas exposições subsequentes podem ser mais graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritrodermia e até mesmo agranulocitose.^{3,4} Os testes cutâneos geralmente são positivos a duas ou mais drogas na abordagem diagnóstica da MDH e pode haver auxílio com o uso de testes *in vitro*.³

As principais drogas envolvidas nos casos de MDH são os anticonvulsivantes, alopurinol, além de antibióticos como amoxicilina com clavulanato, piperacilina com tazobactam, sulfametoxazol com trimetoprim, imipenem e drogas antituberculinicas. Também podem ocorrer reações perioperatórias, devido a MDH com anestésicos. Quanto maior a dose diária administrada e maior o tempo de tratamento, maior a chance no desenvolvimento das reações.^{3,4}

Paralelamente, antibióticos, além de estarem presentes como causa de MDH, são um dos principais agentes envolvidos em relatos de alergia a medicamentos de pacientes, correspondendo a 21,2% das DHR em pacientes hospitalizados, juntamente aos anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e contraste iodado.⁷ Cerca de 10% da população mundial refere ter alergia à penicilina, caracterizando-a como a alergia mais comumente relatada,⁸ refletindo o fato de ser o antibiótico mais antigo ainda em uso médico. Contudo, apenas 5 a 10% destes pacientes apresentam testes de provocação positivos, demonstrando a discrepância entre os relatos de reações e seu verdadeiro mecanismo fisiopatológico subjacente.⁸

Dessa forma, percebe-se que tanto o subdiagnóstico quanto o sobrediagnóstico das DHR e de MDH são comuns,

principalmente envolvendo penicilina e outros antibióticos, devido à falta de correta coleta de informações na anamnese e exame físico, além da ausência de exames complementares confirmatórios,⁹ o que pode causar prejuízos terapêuticos e mesmo psicológicos para os

pacientes, acrescido de complicações a nível de saúde pública, como aumento de custos, resistência antimicrobiana e falta de arsenal terapêutico, fatores que devem ser considerados por médicos e profissionais de saúde ao prescreverem diariamente.¹⁰⁻¹⁴

Tabela 1 - Distinção entre DRESS, reações de *flare up*, MDH e intolerância a AINEs.

	DRESS	Reações <i>Flare up</i> ^b	MDH	Intolerância a AINEs
Exposição à droga - a reação ocorre na:	primeira	segunda	segunda ou terceira	diversos AINEs
Exposição à droga antes dos sintomas	mais de 10 dias	2-4h até 2 dias	mais de 3 dias	menos de 1h
Expansão de células T relacionadas à droga	dias ou semanas	ativação sem expansão	dias ou semanas	sem envolvimento de linfócitos T
Sintomas	exantema, DRESS	idênticos ao da primeira DHR	iguais ou diferentes da primeira DHR	urticária, anafilaxia, broncoespasmo
Sensibilização	sim	Não	sim (2 ou mais drogas)	Não
Persistência	não ^a	Não	Sim	sim ^c

DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*; MDH: *multiple drug hypersensitivity*; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; a: a maioria dos pacientes com DRESS não desenvolve MDH. b: nas reações de *flare up*, sintomas semelhantes ressurgem com uma curta exposição a uma nova droga, dias a semanas depois da DHR aguda; porém, após semanas ou meses a hipersensibilidade desaparece e a droga pode ser tolerada novamente. c: a persistência da reação não está relacionada com um mecanismo imunológico

Fonte: Pichler *et al* (adaptado), 2017

Objetivos

Descrever o caso clínico de uma paciente com história relatada de MDH e alertar os profissionais de saúde quanto a reações de hipersensibilidade a drogas e seu adequado diagnóstico na prática clínica. Tem-se o intuito de proporcionar uma visão crítica sobre as dificuldades geradas pela classificação errônea de manifestações clínicas como alergias medicamentosas, bem como colaborar com a promoção do uso racional de medicamentos por parte dos prescritores.

Métodos

Optou-se por relatar um caso real de paciente atendida no ambulatório do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), referência para alergia no sul do Brasil. Foi buscado o prontuário da paciente envolvida no caso, coletadas as informações pertinentes para sua descrição, após obter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE) assinado em concordância com a paciente para uso de dados sem sua identificação, com intuito de divulgação do caso e de seus resultados práticos.

Caso clínico

Paciente L. L. S. C., 38 anos, feminina, natural de Taquara- RS e procedente de Palhoça-SC. Procura o ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina - HU/UFSC, com queixa de alergia a diversos antibióticos.

Há sete dias apresentou cistite e usou fosfomicina para tratamento por dois dias, com surgimento posterior de diarreia, o que a motivou a descontinuar o uso da medicação, somado ao fato de não ter tido alívio dos sintomas urinários. Iniciou acompanhamento do quadro urinário com nefrologista e foi encaminhada ao alergista para realizar testes que comprovassem quais antibióticos poderia receber - que fossem eficazes no tratamento da infecção urinária e apresentassem menor risco de reações alérgicas

subsequentes - visto relatar história prévia de alergia a diversos antibióticos.

Progressivamente, refere episódio de litíase renal há três meses, com necessidade de cirurgia endoscópica e administração de ciprofloxacina. Após duas horas do uso do antibiótico, apresentou rubor facial. Utilizou loratadina e descontinuou ciprofloxacina, não havendo recidiva do quadro.

Relata que há oito anos realizou tratamento com ceftriaxona dose única e doxiciclina por quinze dias, para tratar quadro de doença inflamatória pélvica (DIP). Após dois dias do início do tratamento, apresentou sensação de asfixia com piora progressiva ao fazer uso de doxiciclina. No quarto dia de tratamento, procurou a emergência médica, com queixa de reação alérgica ao antibiótico, diagnosticada, segundo relato da paciente, com edema de glote após exame de orofaringe. Foi submetida a tratamento com adrenalina intramuscular e corticosteroides, com melhora da sensação de asfixia, além da substituição do antibiótico para ofloxacina e metronidazol, com regressão dos sintomas de DIP. No entanto, o novo tratamento teve como efeito colateral congestão nasal e auricular, além de estalidos em palato e ouvido. Após nove dias de uso, passou por avaliação com otorrinolaringologista, que sugeriu descontinuar metronidazol e ofloxacina.

De comorbidades prévias, apresenta endometriose, episódios recorrentes de infecção do trato urinário, rinite persistente leve e rosácea. Histórico na infância de refluxo vesículo-ureteral, com uso de sulfametoxazol e trimetoprim profilático por um ano, descontinuado, sem causa reportada. Após vinte anos de idade, apresentou episódios recorrentes de sinusite, e fez uso de diversos antibióticos: amoxicilina e clavulanato, azitromicina, claritromicina, levofloxacina, sem relato de reações a tais drogas.

Após avaliação minuciosa do quadro clínico, foi interrogada a possibilidade de múltiplas reações a antibióticos, além de serem solicitadas cópias dos prontuários com os atendimentos de emergência que a paciente recebeu por conta das reações às drogas, para análise mais detalhada do quadro. Foi encaminhada para consulta no Núcleo de Avaliação de Reação do Tipo Alérgico a Drogas (NARTAD) do HU/UFSC. Devido à necessidade de uso de antibióticos para tratar a infecção urinária atual, o NARTAD optou por realizar a administração supervisionada de sulfametoxazol com trimetoprim, visto serem drogas com baixa probabilidade de a paciente haver tido uma reação pregressa, de acordo com a história.

No primeiro dia agendado para tal procedimento, a paciente não compareceu ao hospital. Em um segundo agendamento, realizou-se a administração supervisionada de sulfametoxazol com trimetoprim, após assinatura de TCLE para uso da medicação. Supervisionaram o procedimento anestesiológico e alergista, com monitorização de pressão automática não invasiva, oximetria de pulso, medidas de pico de fluxo expiratório e cardioscopia. A paciente recebeu duas doses de placebo, seguidas por duas doses, fracionadas em 50%, de sulfametoxazol 800 mg e trimetoprim 160 mg, sob monitoração contínua nas primeiras 2 horas, permanecendo

em observação por mais 5 horas após a última dose. Durante e após administração dos antibióticos todos os parâmetros de monitoramento mantiveram-se dentro dos limites de normalidade e a paciente permaneceu assintomática, sem reações sistêmicas ou localizadas. Foi realizado seguimento da paciente por telefone após 24h da administração, que informou não ter apresentado intercorrências.

Dessa forma, sulfametoxazol com trimetoprim pôde ser utilizado no tratamento da infecção urinária, uma vez que não houve reação imediata ou tardia a tal medicação. Além disso, estava no espectro de sensibilidade, de acordo com antibiograma prévio apresentado pela paciente. A paciente foi orientada a comunicar ao NARTAD qualquer reação posterior ao uso das drogas. Demais histórias de reação alérgica a outros antibióticos poderão ser investigadas, se houver indicação, em situações posteriores.

Discussão

As MDH são reações raras, pouco mencionadas mesmo em *guidelines* de alergia a medicamentos, havendo pouca literatura disponível sobre o tema, pouca padronização nos artigos que as abordam e, muitas vezes, confusão com outros termos relacionados a reações a drogas, quando da definição e de critérios de inclusão em estudos.⁴ Em pesquisa em um hospital no Reino Unido, entre 2008 e 2018, 45% dos pacientes que relatavam ser alérgicos a penicilina também referiam reação prévia a múltiplos antibióticos,¹⁵ embora a literatura considere uma incidência real de menos de 1% dos 7% da população acometidos pelas DHR.⁶ Dessa forma, para obtermos um diagnóstico confiável de DHR e MDH, o relato do paciente é insuficiente e necessitam ser realizados testes alérgicos, que devem vir positivos para confirmar o quadro. Existe ainda um risco de subestimação do número de casos de MDH, seja por falta de reconhecimento da condição e subsequente encaminhamento para um especialista a fim de investigação, ou mesmo por conta das limitações dos testes alérgicos disponíveis atualmente.⁹

Além disso, como agravante, infecções virais, ingestão de outros medicamentos (antitérmicos, anti-inflamatórios não hormonais) ou interações medicamentosas podem ser confundidas com alergia a medicamentos e tornam-se fator de equívoco no diagnóstico de reações como MDH ou DHR.^{16,17} Por exemplo, existe a possibilidade de que a sensação de congestão nasal e auricular com o uso de ofloxacina e metronidazol da paciente do relato de caso tenha sido na realidade uma infecção de vias aéreas superiores que ocorreu concomitantemente ao uso das novas medicações e foi classificada como DHR, quando na verdade não o era.

Outro ponto também comum é o fato de pacientes e mesmo médicos assistentes confundirem DHR e MDH com manifestações de baixa gravidade não relacionadas a alergias após o uso de medicações, como cefaleia, reações vasovagais, ansiedade (desencadeada por história familiar ou pessoal prévia de supostas alergias a medicamentos), entre outros sintomas, que não se caracterizariam como quadros de hipersensibilidade.^{16,17} Tal fato pode ser ilustrado

no caso com a suposta sensação de asfixia relatada pela paciente com o uso de doxiciclina, a qual talvez tenha sido um quadro de ansiedade que, entretanto, devido a exame físico sem detalhamento e maior esclarecimento da história, foi tratado como anafilaxia, com administração indevida de adrenalina, gerando iatrogenia como consequência.

Ademais, o manejo hospitalar deste tipo de situação médica acaba se tornando pobre, novamente por falta de conhecimento das equipes médicas e falta de profissionais alergistas no corpo clínico dos hospitais. Em dois estudos, 68% dos registros médicos não apresentaram detalhes sobre a natureza e severidade de reações à penicilina¹⁸ e 20,7% dos médicos sequer anotaram o histórico de alergias do paciente ao prescreverem beta-lactâmicos,¹³ o que demonstra o despreparo dos profissionais diante das DHR e a deficiência nas atividades das escolas médicas na conscientização sobre a necessidade de conhecer as DHR e seu manejo. Além disso, 66% dos médicos entrevistados em estudo num hospital terciário relataram não ter encaminhado o paciente por falta de alergistas no hospital e 25% por não saberem as indicações para encaminhamento.¹³

Corroborando com tal informação, apenas 38,5% dos médicos de atenção primária sentem-se competentes no diagnóstico das DHR e 74% relatam ter necessidade de maior estudo no tema.¹⁹ Tal dado é alarmante, visto que a maioria dos pacientes com reações a medicamentos de qualquer natureza terão seu primeiro atendimento em postos de saúde, unidades de pronto atendimento e pronto-socorro, e correm o

risco de não terem o diagnóstico, tratamento e encaminhamento adequado que as DHR exigem.

Para evitar tais erros no diagnóstico e manejo, portanto, na abordagem de quadros com suspeita de reação a medicamentos fazem-se necessários anamnese minuciosa com perguntas direcionadas e exame físico detalhado. Caso seja preciso complementar a investigação, deve-se encaminhar o paciente ao alergista para realização de testes cutâneos, in vitro e de provocação, de forma a permitir um diagnóstico definitivo, a partir da maior quantidade disponível de informações sobre a DHR.⁹

Os médicos da atenção básica, para estarem adequadamente preparados para o atendimento das DHR, devem saber identificar os padrões de seus diferentes tipos; reconhecer os sinais de gravidade que a DHR pode causar; diferenciar DHR de reações adversas a medicamentos; saber quais informações devem ser coletadas de um paciente com história de DHR (Tabela 2).^{9,17} Além disso, devem conseguir informar o paciente sobre a necessidade de evitar o uso da droga ou não e seus riscos, listando opções seguras de medicações, quando necessário; e, por fim, registrar todos os dados relacionados à reação no prontuário médico e informar outros profissionais envolvidos no cuidado sobre a possibilidade de reação com o uso da medicação até haver o resultado definitivo após a investigação específica, cuidando para não rotular o paciente.^{9,17} Também é mandatório saber quando o encaminhar ao alergista, para aprofundamento do diagnóstico e do manejo (Tabela 3).^{9,17}

Tabela 2 - Dados que o médico da atenção primária à saúde deve coletar na anamnese no caso de suspeita de DHR.

Informações a serem coletadas em caso de suspeita de DHR
Data da reação
Nome da droga relacionada ao evento e motivo de prescrição
Número de doses recebidas antes que a reação ocorresse
Intervalo de tempo entre a última dose da droga recebida e o início da reação
Descrição detalhada dos sintomas apresentados na reação
Tratamento necessário para resolução dos sintomas
Tempo de recuperação após a reação
Outras medicações utilizadas durante o período da reação ou após, quimicamente relacionadas ou não
Comorbidades (urticária crônica, rinosinusite crônica)

Fonte: *Doña et al* (adaptado), 2018

Contudo, no caso descrito, ao estudar os registros de atendimentos anteriores da paciente nas emergências hospitalares e pronto-atendimentos, percebeu-se pobreza de detalhes nas descrições das reações apresentadas, seja por imperícia, falta de tempo para adequado registro médico por conta do elevado número de atendimentos ou mesmo descuido com relação ao prontuário. Independentemente da motivação, as consultas médicas anteriores dificultaram o diagnóstico pela ignorância de algumas informações médicas importantes para avaliar DHR citadas anteriormente.

Além disso, torna-se importante avaliar o tempo entre a DHR e a investigação com testes cutâneos e de provocação, visto que existe uma perda de sensibilidade ao alérgeno responsável ao longo dos anos.²⁰ Quanto maior o tempo entre a reação e os testes, maior a chance de os resultados se apresentarem negativos, o que pode alterar a condução de um caso em que se necessita retirar de alguém o rótulo de alergia a medicamentos. A paciente do caso relatado teve a primeira reação há oito anos e poderia ter sido investigada previamente, já prontamente retirando o rótulo de alérgica que recaiu sobre ela anos mais tarde e foi perpetuado por todas as avaliações médicas, que apenas reproduziram seu relato de alergia e não se preocuparam em procurar maior esclarecimento sobre suas condições de saúde, propagando um estigma que apresenta dificuldade progressiva em ser removido com o passar dos anos.

Outro ponto a se analisar é a diferença entre os valores de incidência e de mortalidade de pacientes com reações adversas a drogas, que são de 10-20% e 0,32%, respectivamente.²¹ No Reino Unido, no período de 1972 a 2007, no qual cerca de 100 milhões de pessoas utilizaram amoxicilina via oral para tratar diversas doenças, ocorreu apenas uma morte por conta de anafilaxia.²² Entretanto, percebe-se que existe ainda medo da morte e insegurança entre os pacientes com relato de reações de qualquer natureza a antibióticos e outras medicações, apesar deste evento ser raro. Tal fato demonstra o poder estigmatizante em criar um rótulo de alergia a drogas, atitude realizada pelo próprio paciente ou mesmo por médicos. A paciente relatada,

Quanto aos custos para o sistema de saúde, no Canadá se observou que houve um aumento no valor do atendimento hospitalar de 326,50 dólares canadenses por paciente internado quando substituído um beta-lactâmico, que seria a primeira escolha, por outro antibiótico, principalmente vancomicina ou quinolonas, por conta de história prévia de reação à penicilina.¹³ Em estudo com população pediátrica nos Estados Unidos, se 50% das crianças das quais foi retirado o rótulo de alergia à penicilina optassem por utilizar amoxicilina no lugar de uma cefalosporina, haveria economia de 192.223 dólares em um ano.²³ Outro estudo norte-americano mostrou gastos 9,5 vezes maiores com antibioticoterapias que não as de primeira escolha, comparado com o custo presumido para realizar testes alérgicos nos pacientes com história de reação à penicilina.¹¹

Relacionando-se com tal situação econômica, a paciente relatada utilizou ao longo de tratamentos de saúde diversos tipos de antibióticos de diferentes classes, que não

por exemplo, faltou à primeira consulta para administração supervisionada de sulfametoxazol com trimetoprim, o que poderia ser um indício de seu receio quanto a ser exposta novamente a uma droga que acreditava ter potencial de causar-lhe danos graves.

Ainda sobre as implicações psicológicas, observa-se que 28% dos pais de crianças antes consideradas alérgicas à penicilina, mesmo que tenha havido investigação adequada e constatação de não existência de alergia ao antibiótico, ainda permaneceriam desconfortáveis ou apenas parcialmente confortáveis com o uso da medicação,²³ o que evidencia o quanto um rótulo de alergia mal empregado pode ser impactante na forma como os pais cuidam de seus filhos e como pode ser difícil a conscientização de tais famílias, ainda que haja testes negativos e história pouco sugestiva de DHR.

Além de complicações no âmbito mental, pacientes com suposta alergia a beta-lactâmicos apresentam maior morbimortalidade, são readmitidos no hospital mais vezes e possuem internações mais longas, além de apresentarem 14% mais infecções ou colonização por *S. aureus* resistente à metilicina e 30% por *Enterococcus* resistentes à vancomicina. Há também maior risco de infecções em sítio cirúrgico e 23% mais chance de desenvolvimento de colite pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*.¹¹

Além disso, os pacientes submetidos a cirurgias que relataram ser alérgicos à penicilina receberam, no lugar do antibiótico de escolha cefazolina, 8-16 vezes mais vancomicina, gentamicina ou clindamicina, em comparação aos pacientes sem alergias relatadas, além de levarem mais tempo que o preconizado para receberem a antibioticoterapia.¹⁴ Entretanto, sabe-se que < 2% dos pacientes que comprovadamente apresentaram DHR por conta da penicilina apresentariam reações com o uso de cefalosporinas,²⁴ o que justifica a não substituição da cefazolina como antibioticoterapia pré-operatória, quando indicado.

seriam a primeira escolha de tratamento para seus problemas, o que gerou ônus ao Sistema Único de Saúde e aos municípios de Florianópolis e Palhoça, que arcaram com os custos de muitas das medicações desnecessárias.

Os pacientes medicados com drogas que não as de primeira escolha também ficam expostos aos efeitos colaterais das outras drogas administradas. Por isso, torna-se importante orientar o paciente sobre os principais sintomas que podem advir com o uso de uma nova medicação, para que não se pense que há novamente uma alergia. Por exemplo, amoxicilina com clavulanato pode apresentar diarreia como efeito adverso comum; rifampicina pode gerar urina alaranjada; isoniazida pode apresentar cefaleia e mudanças de comportamento; etambutol pode ser responsável por neuropatia periférica; sulfametoxazol com trimetoprim pode gerar náuseas e vômitos. A paciente de nosso relato apresentou diarreia após o uso de fosfomicina, o qual é um dos efeitos colaterais possíveis e mais comuns e não seria relacionado verdadeiramente com uma alergia.

Contudo, tal efeito adverso não foi explicado à paciente, que o interpretou como uma DHR e descontinuou o uso do antibiótico.

Dessa forma, é necessário diferenciar reações medicamentosas do tipo A (previsíveis, resultado de um efeito farmacológico exagerado, relacionadas com a dose administrada, podem ocorrer em qualquer indivíduo e geralmente possuem baixa letalidade, podendo ser manejadas na atenção primária) das do tipo B (imprevisíveis,

independentes de dose e ação farmacológica, ocorrendo em pessoas suscetíveis e que podem ser de maior gravidade, necessitando de avaliação de alergista e realização de testes para sua confirmação).^{16,25} A paciente de nosso relato não apresentou nenhuma reação que pudesse ser considerada do tipo B e que precisasse de tratamento específico para anafilaxia ou interrupção da medicação e sua consequente substituição, evidenciando novamente a importância do conhecimento de conceitos teóricos básicos para o manejo de pacientes com DHR.

Tabela 3 - Indicações de encaminhamento para alergista para investigação de suspeita de DHR.

Encaminhamento necessário	Encaminhamento recomendado	Encaminhamento não indicado
História de reação severa a drogas, como anafilaxia ou reações cutâneas não imediatas (DRESS, NET, SSJ, entre outras)	Suspeita de DHR não severa por beta-lactâmicos (mesmo que o paciente não necessite o uso no momento, existe chance de utilizá-los no futuro)	Sintomatologia não compatível com DHR e sugestiva de reações adversas a drogas (como diarreia após o uso de amoxicilina)
História de DHR relacionada ao uso de anestésicos		Cronologia não compatível
Pacientes com confirmação ou suspeita de DHR por antibióticos não betalactâmicos		Aparecimento de reações sem uso de drogas
Pacientes com suspeita de DHR por AINEs com grande chance de necessidade da droga no futuro (doenças reumatológicas e ortopédicas, por exemplo)	Suspeita de DHR não severa por AINEs (mesmo que o paciente não necessite o uso no momento, existe chance de utilizá-los no futuro)	Pacientes em pré-operatórios de qualquer natureza sem história prévia de DHR
DHR por outras drogas que possam ter necessidade de uso, de acordo com cada paciente		
Suspeita de DHR por beta-lactâmicos em pacientes com grande probabilidade de necessidade de uso (esplenectomizados, imunodeprimidos, sífilis)		

DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DHR: drug hypersensitivity reaction; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; NET: necrólise epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

Fonte: *Doña et al* (adaptado), 2018

O inverso também pode ocorrer, quando pacientes que não necessitariam de avaliação por alergistas são encaminhados da atenção primária ou são orientados a realizarem testes e procedimentos não indicados para diagnóstico de DHR, por falta de conhecimento do médico assistente. Um estudo romeno evidenciou que 67% dos médicos da atenção primária solicitam testes séricos e 69% testes cutâneos; entretanto, apenas 14% tiveram cursos sobre o tema após a graduação ou durante a faculdade,²⁶ evidenciando a carência de informações sobre DHR recebida ao longo da formação e a discrepância entre os métodos de diagnóstico preconizados e os realizados.

Além disso, quando se evitam medicações que talvez tenham sido responsáveis por DHR, com o intuito de evitar-se uma iatrogenia, novas situações em que a iatrogenia

ocorre se desenvolvem. Por exemplo, em pacientes com relato de alergia prévia a penicilina e antibióticos relacionados, porém tratados com beta-lactâmicos na emergência quando indicado, as taxas de falha de tratamento foram de 27,4%, em 72 a 96h, em comparação a 37,7% daqueles que não receberam beta-lactâmicos por conta da história de alergia.¹² Além disso, o risco de infecção de sítio cirúrgico é 50% maior nos pacientes com relato da mesma alergia.¹⁴

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de investimentos em educação continuada de qualidade para estudantes de Medicina e médicos generalistas focando nos principais pontos para diagnósticos de DHR, MDH e seu manejo emergencial. Além de inserir o conteúdo no programa das disciplinas da faculdade, palestras, workshops,

guidelines e arquivos online, é importante criar um fluxograma de atendimento para os pacientes na atenção primária com suspeita de DHR, o que facilitaria seu atendimento e correto encaminhamento. Também se faz necessário ressaltar a importância em retirar rótulos de alergia dos pacientes e sempre questionar diagnósticos de alergia relatados, a fim de evitar as diversas consequências para a saúde mental e física dos pacientes, bem como para o sistema público de saúde.^{9, 10, 17}

Conclusões

A dificuldade em diferenciar clinicamente DHR de relatos não correspondentes a manifestações de hipersensibilidade com o uso de medicações leva ao comprometimento dos diferentes tipos de terapias, inclusive as antibióticas, por afetar as opções de medicamentos disponíveis, sendo muitas vezes necessário o uso de drogas mais caras e menos efetivas como arsenal terapêutico, gerando consequências tanto de saúde, quanto psicológicas nos pacientes com diagnóstico equivocado. Este trabalho pôde mostrar, a partir do relato de um caso clínico real, a importância de uma boa anamnese, associada a exames complementares, no diagnóstico das DHR e de MDH, além

de exaltar a capacidade de reconhecer MDH e DHR, de acordo com conhecimentos clínicos prévios.

Os médicos da atenção primária à saúde, como serão muitas vezes os primeiros profissionais a terem contato com tais pacientes, necessitam adquirir as competências supracitadas, com o intuito de atender os pacientes com maior qualidade e acurácia, que podem ser resumidas nos seguintes itens: caracterizar adequadamente as DHR, tentando diferenciar reações do tipo A daquelas do tipo B; saber quando devem encaminhar os pacientes com reações a medicamentos para os especialistas indicados, como alergistas e dermatologistas; reconhecer as reações graves a medicamentos, que ameaçam à vida e que necessitam de manejo emergencial, aprendendo as terapêuticas adequadas a serem feitas em um pronto-socorro; e, por fim, buscar auxiliar no processo de retirada do rótulo de alérgico a medicamentos dos pacientes que não se encaixem como tal, contando com especialistas para realização de testes específicos, quando necessário. Apenas com este trabalho de conscientização gradual de médicos generalistas, estudantes de medicina, profissionais da saúde e da população em geral será possível obter um atendimento adequado às reações a medicamentos e desmistificar ideias errôneas sobre alergias perpetuadas na sociedade.

Referências:

- 1- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37
- 2- Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597–601.
- 3- Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple Drug Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(3):129–138.
- 4- Chiriac AM, Demoly P. Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):323–29.
- 5- Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, C'irkovic' Velic'kovic' T, Valluzzi RL, Romano A. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:785–91
- 6- Studer M, Waton J, Bursztejn AC, Aimone-Gastin I, Schmutz JL, Barbaud A. Does hypersensitivity to multiple drugs really exist? *Ann Dermatol Venereol*. 2012; 139:375–380.
- 7- Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, Giavina-Bianchi P. Increase of 10% in the Rate of Adverse Drug Reactions for Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clinics*. 2018;73:185.
- 8- Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):476.
- 9- Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, Torres MJ. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018; 16 (8): 1–12.
- 10- Rubin R. Overdiagnosis of Penicillin Allergy Leads to Costly, Inappropriate Treatment. *JAMA*. 2018;320(18):1846–1848.
- 11- Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790–6.
- 12- Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148–53.
- 13- Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of Patients with a History of Penicillin Allergy in a Large Tertiary-Care Academic Hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(3): 252–257.
- 14- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018; 66:329.
- 15- Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, et al. A retrospective critical analysis and risk stratification of penicillin allergy de-labelling in a UK specialist regional allergy service. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):251–258.
- 16- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126–37.
- 17- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188–199.
- 18- Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819–22.
- 19- Ryan D, Angier E, Gomez M, Church D, Batsiou M, Nekam K, et al. Results of an allergy educational needs questionnaire for primary care. *Allergy*. 2017;72(7):1123–8.
- 20- Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64(2):242–8.
- 21- Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
- 22- Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1172–1173.
- 23- Vyles D, Chiu A, Routes J, Castells M, Phillips EJ, Kibicho J, et al. Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173466.
- 24- Macy E, Blumenthal KG. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(1):82–89.
- 25- Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse drug reactions: Type A (intrinsic) or type B (idiosyncratic). *Clin Liver Dis*. 2017; 21:73–87.
- 26- Leru PM. Drug allergies in primary care practice in Romania: a questionnaire based survey. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):16