

Reações adversas a drogas (R.A.D.)

Adverse drugs reactions

Antonio Abilio Motta⁽¹⁾, Pedro Giavina-Bianchi⁽²⁾

Motta AA, Giavina-Bianchi P. Reações adversas a drogas (R.A.D.). Rev Med (São Paulo). 2005 jan.-mar.;84(1):10-7.

RESUMO: A consequência do rápido desenvolvimento de novas drogas para tratamentos e diagnósticos de doenças humanas tem levado a aumento na incidência de reações adversas a estas drogas, podendo acarretar um aumento de morbidade e até mortalidade. Sem dúvida, as drogas são responsáveis pela maioria das doenças iatrogênicas. Felizmente as maiores das reações adversas não são graves, porém nem sempre é possível prever se uma droga pode causar algum dano ao paciente. Neste artigo os autores discutem a epidemiologia, classificação, sensibilização, características clínicas, mecanismos imunológicos envolvidos, hipersensibilidade Tipo I, II, III e IV, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e profilaxia das reações adversas a drogas.

DESCRITORES: Hipersensibilidade a drogas. Hipersensibilidade/classificação. Doença medicamentosa/epidemiologia. Efeito secundário.

HISTÓRICO

Até o surgimento da sulfa em 1930, os casos de reações adversas aos medicamentos (drogas), na literatura eram pouco freqüentes. Os casos descritos eram mais associados aos soros heterólogos e

analgésicos que existiam na época, principalmente ao ácido acetil-salicílico e a dipirona. No decorrer da segunda Guerra Mundial com o aparecimento do primeiro antibiótico, as penicilinas, começaram a ser

⁽¹⁾ Doutor em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da USP. Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Reações Adversas a Drogas do Serviço de Imunologia e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

⁽²⁾ Doutor em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da USP. Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Asma do Serviço de Imunologia e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência: Hospital das Clínicas da FMUSP. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 55 / 8º andar Bloco 3. CEP: 05403-000. E-mail: imunoclinica@hcnnet.usp.br / abimotta@usp.br

descritos os primeiros casos de reações adversas a elas. Somente em 1952, Meyer na Holanda publicou o primeiro livro sobre as reações adversas a drogas (RAD). Com o lançamento de novas drogas pela indústria farmacêutica os casos de reações adversas aos medicamentos foram sendo cada vez mais divulgados e devido a este fato em 1960 nos Estados Unidos da América surge o FDA (Food and Drugs Administration) que até então controlava apenas os alimentos industrializados.

INTRODUÇÃO

As drogas utilizadas para fins terapêuticos, profiláticos ou diagnósticos são responsáveis por considerável número de reações adversas, que vão desde reações fugazes até reações graves, podendo colocar o indivíduo em risco de vida. As complicações relacionadas a fármacos são estimadas em cerca de 1 a 15%. A incidência das RAD vem aumentando progressivamente, devido principalmente a seu uso indiscriminado, a cada ano surgem novas drogas lançadas no mercado pela indústria farmacêutica e devido ao uso de aditivos (corantes, conservantes, anti-oxidantes, etc.) que podem estar presentes tanto em drogas (ex.: anti-oxidantes em ampolas), corantes (em drogas) e em alimentos industrializados (ex.: corante amarelo – tartrazina- em refrigerantes); antibióticos (penicilina - no leite) que podem as vezes levar indiretamente a reações adversas.

A maioria das reações a drogas é de intolerância, de natureza leve e auto limitada, constituindo cerca de 75% das RAD.

Entende-se por RAD. qualquer reação indesejável, não intencionada ou não esperada ao uso de uma determinada droga, em doses farmacológicas, para fins terapêuticos, profiláticos ou diagnósticos.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que as reações adversas aos medicamentos estão entre 15 a 30% dos pacientes internados e ao redor de 5% das prescrições ambulatoriais. As reações alérgicas, desencadeadas por mecanismo imunológico, estão entre 5 a 10% das RAD. Ao redor de 5% dos adultos tem RAD a uma ou mais drogas. Nos Estados Unidos da América 0,1% das internações clínicas e 0,01% das internações cirúrgicas levam a morte devido a complicações por

RAD. Ocorre morte por choque anafilático em 1/10.000 prescrições.

CLASSIFICAÇÃO DAS RAD

As reações adversas a drogas podem ser classificadas em:

A. Previsíveis: são aquelas que podem ocorrer em qualquer indivíduo e geralmente dependem da dose da medicação.

a. superdosagem: são as reações que se manifestam pela ação tóxica da droga e podem ser previstas. Cada droga tem sua dosagem máxima de uso (DL-50). Muitas vezes, a super dosagem advém da incapacidade do paciente de metabolizar (insuficiência hepática) ou secretar (insuficiência renal) a determinada droga.

b. efeitos colaterais: são reações indesejáveis, porém previstas, mesmo que a droga seja usada em doses farmacologicamente corretas: ex.: epigastralgia com aspirina, sonolência com anti-histamínico, taquicardia com drogas adrenérgicas, etc.

c. efeitos secundários: são reações indesejáveis, previstas, não diretamente relacionadas a ações farmacológicas de uma droga: ex.: mudança de flora intestinal com distúrbios gastro-intestinais pela ação de antibióticos, desenvolvimento de infecção por *Candida albicans* em boca e orofaringe pelo uso de corticosteróides inalatórios, pela alteração da imunidade local.

No caso de pacientes tratados ao mesmo tempo por vários médicos ou de pacientes internados, é comum o uso concomitante de várias drogas ao mesmo tempo. Um paciente internado toma uma média de 8-10 drogas por internação. Sabemos que quanto maior o número de drogas concomitantes, maior o número de dias de tratamento, ou maior a dose das drogas, maior a probabilidade de uma RAD.

d. interação de drogas: são efeitos indesejáveis, produzidos pela utilização de duas ou mais drogas concomitantemente;

d.1. interação físico-químico das drogas: a carbenicilina inativa a gentamicina, não podendo ser usadas no mesmo frasco de infusão;

d.2. interferência com absorção intestinal: ingestão de anti-ácidos (hidróxido de Mg-Al) antes de drogas ácidas (aspirina) ou antibióticos (tetraciclina);

d.3. interferência com a excreção da droga: diuréticos tiazídicos competem com a excreção de ácido úrico, levando a hiperuricemia;

d.4. interferência com o metabolismo da droga: o uso prévio de fenobarbital aumenta o metabolismo dos anticoagulantes cumarínicos por mecanismos de “indução enzimática”, sendo portanto necessário uma maior quantidade destes para manter níveis terapêuticos adequados;

d.5. interações que afetam mecanismos adrenérgicos: o uso de inibidor da monoamino oxidase (MAO) favorece o aumento da norepinefrina, podendo levar ao aparecimento, por exemplo, de crise de hipertensão grave. Por esta razão não se devem usar inibidores da MAO concomitantemente com drogas que liberam norepinefrina, como reserpina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, amfetamina e efedrina;

d.6. interações no receptor: atropina versus acetilcolina e fentolamina versus norepinefrina;

d.7. alterações no balanço hídrico e eletrolítico: a hipo-potasseemia acarretada pelos tiazídicos pode levar a arritmias em pacientes digitalizados;

d.8. efeitos farmacológicos adicionais ou antagonísticos: o emprego concomitante de diurético e corticosteróide pode levar a uma maior perda de potássio; sedativos e álcool levam a uma maior depressão do SNC;

d.9. competição com proteínas de ligação do plasma: as drogas podem se combinar com proteínas do plasma, sendo inativadas. Drogas que se ligam ao mesmo radical protéico podem provocar efeitos indesejáveis. O clofibrato, o ácido nalidixico, o hidrato de cloral e a fenilbutazona podem deslocar os anticoagulantes orais da proteína carreadora, podendo levar a hemorragia.

e. causas desconhecidas: sabe-se que a eritromicina aumenta a ação da teofilina por mecanismo desconhecido (provavelmente devido a um metabolismo diminuído).

B. Imprevisíveis: estas reações ocorrem em indivíduos predispostos e geralmente não dependem da dose da medicação.

a. Intolerância: existem indivíduos extremamente sensíveis a determinadas drogas, mesmo em pequenas doses, sem haver qualquer mecanismo imunológico envolvido.

b. Idiossincrasia: reações adversas a determinadas drogas por defeito enzimático-genético (farmacogenético). Por exemplo, a ausência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (essencial

para a integridade das hemácias), ocorrendo principalmente em negros norte-americanos e indivíduos do Mediterrâneo, é responsável por hemólise e icterícia em decorrência do uso de drogas oxidantes, como a vitamina K.

c. Alergia-hipersensibilidade: são as reações adversas em que os mecanismos imunológicos específicos (Classificação de Gell-Coombs) estão envolvidos. Segundo vários autores, estima-se que as reações de hipersensibilidade (alérgicas) correspondem à cerca de 5 a 10% das RAD. Na maioria das vezes, não é possível determinar a presença de reações imunológicas específicas, visto que as drogas são comumente haptenos de baixo peso molecular e não constituem antígenos verdadeiros completos.

O antígeno verdadeiro é em geral uma macromolécula orgânica (proteína, aminoácido, polissacarídeo, ácido nucléico ou polímeros sintéticos) de alto peso molecular. O hapteno é em geral uma substância de baixo peso molecular, que necessita do acoplamento com moléculas carreadoras, geralmente com proteínas (Figura 1).

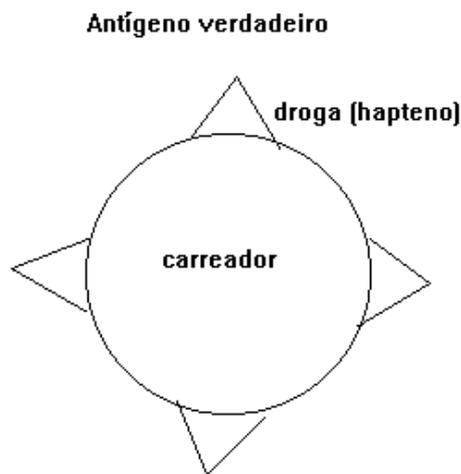


Figura 1. Mecanismo de ligação droga – carreador

Quanto à via de administração de um fármaco, a via tópica é a mais sensibilizante, seguida da via intramuscular, endovenosa e oral (Quadro 1).

Quadro 1. Vias de sensibilização das drogas

Sensibilização
Tópica > Muscular > Endovenosa > Oral

Após a sensibilização, como, por exemplo, na

reação tipo I (mediada por IgE), a introdução do fármaco por qualquer via pode levar a anafilaxia.

d. Pseudo-alérgicas: são reações que se assemelham bastante as reações alérgicas verdadeiras (hipersensibilidade), por liberação de mediadores químicos, porém, nestas reações não há a participação de mecanismos imunológicos específicos. Ex.: reações anafilactóides a contrastes iodados.

Outra classificação é a de Levine que classificou as reações adversas de acordo com o tempo de aparecimento do quadro clínico após o contato com a droga.

CLASSIFICAÇÃO DE LEVINE

Imediatas: reações que ocorrem na primeira hora: hipotensão, edema de laringe, urticária, angioedema e asma.

Aceleradas: reações que ocorrem de uma a 72 horas: edema de laringe, urticária, angioedema e exantemas.

Tardias: reações que ocorrem após três dias.

Comuns: urticária, angioedema, exantema e febre.

Incomuns: síndrome “Mono-Like”, LES, vasculites, hematopatias, síndrome Dress (infiltrados pulmonares, eosinofilia, hepatites, erupções cutâneas, enfartamento ganglionares e febre).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS RAD

Estes critérios auxiliam no diagnóstico das RAD, visto que em geral não se consegue determinar o mecanismo (imune ou não-imune) de uma RAD. Características que sugerem reações imunes:

1. reações que aparecem apenas em pequeno número de indivíduos que utilizam a droga;

2. período de latência entre o início do uso da droga e o aparecimento das reações. Este período em geral está em torno de sete dias, dependendo também de vários fatores: reações próprias dos indivíduos, tipo de droga, via e frequência de utilização da droga. Na “Doença do Soro”, o tempo de aparecimento do quadro clínico é ao redor de 15 dias após a tomada da droga [Penicilina Benzatina, soros heterólogos (antiofídicos), sulfas de longa ação, etc.];

3. reações que podem ser provocadas por pequenas quantidades de droga;

4. quadro clínico comumente encontrado nas reações alérgicas: asma, rinite, urticária, angioedema, eczema, etc. É comum o aparecimento de eosinofilia local ou sistêmica;

5. desaparecimento dos sintomas, após suspensão da droga;

6. reaparecimento do quadro clínico quando a droga é reintroduzida.

DROGAS COMO SUBSTÂNCIAS IMUNOGÊNICAS

Para que uma substância seja considerada imunogênica (antígeno verdadeiro) necessita ter determinada estrutura e geralmente peso molecular superior a 5000 daltons (macromolécula). Em sua maioria, os fármacos são fracamente imunogênicos, com baixo peso molecular (1000 daltons).

Poucos medicamentos são capazes por si só de provocar uma resposta imunológica, pois, somente alguns constituem antígenos completos: alguns hormônios, papaína, soros heterólogos e extratos orgânicos. As drogas, em sua maioria, funcionam como haptenos, ligando-se covalentemente a moléculas carreadoras (proteínas, carboidratos ou ácidos nucléicos), sendo a especificidade do complexo (hapteno-carreador) determinada pelo hapteno.

Os estímulos para a síntese de anticorpos ou sensibilização de linfócitos requerem um antígeno completo. Normalmente, a ligação entre haptenos e proteínas plasmáticas não é covalente, sendo fraca para que se forme um complexo imunogênico. Acredita-se que, nas reações alérgicas a drogas, ocorra algum tipo de reação que permita o estabelecimento destas ligações covalentes. Não se conhece até hoje a maioria dos verdadeiros conjugados nas reações a drogas, com exceção da penicilina, acetaminofen e proctolol.

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DE ALERGIA A DROGAS

As drogas são capazes de produzir reações através dos quatro mecanismos básicos de hipersensibilidade descritos por Gell e Coombs (Tipo: I, II, III, IV). Em um mesmo paciente é mais freqüente o envolvimento de apenas um tipo de reação, sendo pouco freqüente a associação de mais de um mecanismo.

Tipo I: São as reações de hipersensibilidade mediadas pela IgE. Podem aparecer imediatamente

(após alguns minutos da administração de um fármaco). A droga se liga a duas moléculas de IgE específica que estão fixadas aos receptores de mastócitos e/ou basófilos, iniciando uma série de eventos bioquímicos. Estas células se desgranulam, liberando uma série de mediadores farmacologicamente vasoativos, como, por exemplo, a histamina. Dependendo de onde estas substâncias são liberadas, as manifestações poderão ser locais ou sistêmicas. A reação anafilática, urticária, angioedema, asma, rinite e conjuntivite, são alguns exemplos das reações do tipo I. As drogas, os alérgenos inalantes e os alimentos são as substâncias que mais comumente desencadeiam reação Tipo I. Entre as drogas, as que mais comumente podem produzir reação tipo I estão os antibióticos (mais frequentemente a penicilina), soros de origem animal, hemoderivados, hormônios (tireoideo, insulina), vacinas (toxóide tetânico), vacinas que contenham proteínas de ovo, ferro, dextran, nitrofurantoína, extratos e vacinas para alergia, etc.

Tipo II: São reações que resultam de ação citotóxica de anticorpos IgG ou IgM, com a presença ou não de complemento. Podem ocorrer por três mecanismos:

a. Hapteno X células: a droga reage com a membrana celular, formando complexos estáveis (ex.: anemia hemolítica por penicilina). A penicilina reage com a membrana de eritrócitos formando o complexo peniciloil que é estável. A IgG é específica para o hapteno, levando à lise celular. O complemento parece não ter papel importante nesta reação;

b. Imunocomplexos: este parece ser o mecanismo responsável pela maior parte das reações alérgicas a drogas envolvendo células sanguíneas. O imunocomplexo formado (antígeno-anticorpo) é de alta afinidade podendo ser absorvido passivamente por uma célula alvo e ativar o complemento. Estas células alvo são chamadas de “transeuntes inocentes” (innocent bystanders). Neste mecanismo, nem sempre a droga ou seu anticorpo específico tem grande afinidade para a célula alvo. Alterações sanguíneas relacionadas a este mecanismo: trombocitopenia relacionada com a síntese de IgG (ex. de drogas: apronalide-Sedormide, atualmente em desuso, acetaminofen, AAS, Cloranfenicol, quinidina, metildopa, sulfonamidas, sais de ouro e tiazídicos), anemia (lise intra ou extracelular) relacionada com a síntese de IgM (ex.: de drogas: acetaminofen, sulfonamidas, fenacetina, penicilina, quinuina, dipirona e cefalosporinas), granulocitopenia pode estar associada a IgG ou IgM, dependendo ou não de ativação do

complemento (ex. de drogas: aminopirinas, metildopa, procainamida, propanolol, fenilbutazona, penicilina semi-sintéticas, fenotiazidas, tolbutamida);

c. Autoanticorpos: certas drogas ou seus metabólitos podem alterar determinados constituintes celulares, tornando-os antigênicos (auto-antígenos), sendo portanto capazes de induzir formação de auto-anticorpos. Exemplo: Lupus eritematoso (LE - like) induzido por drogas, tais como a hidralazina e procainamida, que podem alterar quimicamente o material nuclear, estimulando a formação de anticorpos anti-nucleares.

Tipo III: Neste mecanismo de hipersensibilidade, complexos de antígenos (drogas) - anticorpos (imunocomplexos) são depositados sobre superfícies endoteliais. Após ativação do complemento, são gerados fatores que produzem localmente uma reação inflamatória, podendo manifestar-se clinicamente por: artralgias, linfadenopatias, glomeronefrites, febre, cerebrites, urticárias e vasculites. Como exemplo temos a doença do soro clássica, produzida por soros heterólogos e a doença do soro símile por drogas como as penicilinas, sulfanamidas, hidantoínas, estreptomicina, tiouracil e ácido aminossalicílico.

Tipo IV: Hipersensibilidade celular tardia (“retardada”). Como exemplo temos as dermatites de contato produzidas por medicamentos e substâncias químicas de uso profissional. Substâncias usadas topicamente fixam-se a proteínas da pele (grupo amino ou sulfidril) reagindo com linfócitos sensibilizados, levando ao quadro clínico (cutâneo) conhecido como dermatite de contato: eritema, edema, vesículas, pápulas, podendo surgir, conforme a gravidade, exsudação, crostas e necrose cutânea. Exemplos de drogas que podem sensibilizar topicamente: neomicina, penicilina, prometazina, parabenos, sulfas, timerosal, mercúrio cromo, cloranfenicol, etc. De um modo geral, pacientes com dermatite de contato por uma determinada droga toleram bem o seu uso sistêmico.

Reações pseudo-alérgicas: o quadro clínico é semelhante ao desencadeado pelas reações alérgicas, porém, não há participação de uma resposta imune específica.

Drogas liberadoras de histamina: diversas drogas podem desgranular diretamente mastócitos e basófilos, liberando seus mediadores vasoativos, sem a participação da IgE. Exemplo: composto 48/80, contraste iodado, tubocurarine, codeína, morfina e polimixinas. A Figura 2 ilustra formas de ativação dos mastócitos e basófilos.

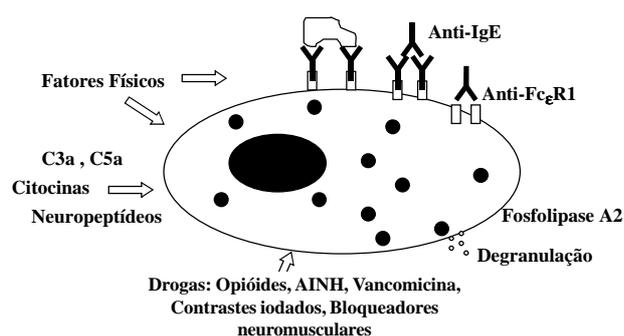


Figura 2. Mecanismos de ativação dos mastócitos e basófilos

Rinite induzida por drogas: a reserpina costuma provocar bloqueio (obstrução) nasal. A aspirina pode provocar secreção aquosa profusa (coriza).

Asma induzida por drogas: algumas drogas podem desencadear asma em indivíduos susceptíveis. A aspirina e os antiinflamatórios não hormonais indometacina, aminopirina, fenoprofen e

ibuprofen são os que mais comumente provocam asma por drogas. Mais raramente podem ocorrer reações por: ácido salicílico, salicilato de sódio, acetaminofen e tartrazina (corante amarelo).

QUADRO CLÍNICO DE ALERGIA A DROGAS

Os quadros clínicos de alergias a drogas são muito variados, podendo simular praticamente todas as doenças ou síndromes já conhecidas. As manifestações cutâneas são as mais comuns, tanto isoladas como associadas a manifestações sistêmicas. Nenhuma droga é livre de efeitos colaterais. Uma droga pode ter efeito farmacológico desejável em um paciente e provocar reações adversas em outro. Abaixo representamos as reações alérgicas e pseudo-alérgicas mais freqüentemente encontradas na clínica (Quadro 2).

Quadro 2 - Doenças mais comumente desencadeadas por drogas

REAÇÕES	DROGAS
Reações sistêmicas	
Anafilaxia	Penicilina, contrastes, hormônios
Doença do Soro	Penicilina, soro heterólogo
Febre	Ácido para-amino-salicílico, penicilina
Vasculite	Penicilina, sulfonamidas
Síndrome "LE-like"	Hidralazina, procainamida
Poliarterite	Hidralazina
Síndrome de hipersensibilidade (DHS – DRESS)	Fenobarbital, Sulfametoxazol
Manifestações pulmonares	
Asma-Rinite	Aspirina
Infiltrados eosinofílicos	Ácido para-amino-salicílico
Vasculite Fibrose	Sulfonamidas
Intersticial	Busulfan
Manifestações hematológicas	
Anemia hemolítica	Metildopa, cefalosporinas
Trombocitopenia	Tiazídicos
Agranulocitose	Aminopirina, dipirona, fenilbutazona
Eosinofilia	Hidantoínas
Manifestações linforreticulares	
Linfadenopatia	Hidantoínas
Manifestações hepáticas	
Colestase	Fenotiazinas
Lesão hépato-celular	Isoniazida
Manifestações renais	
Glomerulonefrite	Penicilina, sulfonamidas
Síndrome nefrótica	Penicilamina, sais de ouro
Nefrite intersticial	Meticilina, rifampicina, sulfonamidas, anfotericina
Manifestações cutâneas	
Constituem as reações mais freqüentes e, de um modo geral, acompanham manifestações de outros órgãos ou sistemas. Pode-se traduzir por:	
Urticária e angioedema	Salicilatos, penicilina, aminoglicosídeos, AINH
Dermatite de contato	Penicilina, anti-histamínicos, etilenodiamina
Fotodermatite	Clorpromazina, sulfonamidas, oxicans
Dermatite exfoliativa	Barbitúricos, sulfonamidas
Eritema nodoso	Iodetos e brometos
Eritema fixo	Fenoltaleína, barbitúricos, sulfonamidas, dipirona
Eritema multiforme (Steven-Johnson)	Barbitúricos, cloroquina, ampicilina
Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	Alopurinol, penicilina, fenilbutazona
Prurido, eritema e erupções cutâneas (dermatite medicamentosa)	Sulfonamidas, ampicilina, eritromicina

Diagnóstico

As drogas podem desencadear quadros clínicos semelhantes a praticamente todas as doenças já descritas na medicina, podendo ser chamadas de "grandes simuladoras de síndromes". O diagnóstico de uma RAD deve ser baseado principalmente na anamnese clínica, onde é de fundamental importância a cronologia da ingestão da droga pelo paciente e se esta é de uso contínuo ou esporádico. Quando um paciente está em tratamento com múltiplas drogas e apresenta uma RAD, em geral as drogas de uso esporádico são as mais implicadas nas reações adversas. Em relação aos exames laboratoriais, a eosinofilia é a alteração mais comum. Algumas drogas podem ser testadas "in vivo", principalmente as de alto peso molecular, como por exemplo, a insulina.

O exame "in vitro" mais utilizado, principalmente nas pesquisas, é a resposta linfoproliferativa frente à determinada droga.

O diagnóstico de certeza pode ser feito pela provocação com a droga suspeita, mas devido aos riscos do procedimento, ele só é realizado em última circunstância. Na maioria das vezes o diagnóstico se baseia em uma anamnese clínica detalhada.

Tratamento

O tratamento deve ser orientado de acordo com o quadro clínico que o paciente possa estar apresentando. A reação anafilática é o quadro clínico mais dramático que um paciente pode apresentar. O tratamento da reação anafilática é uma emergência: manter as vias aéreas permeáveis, adrenalina intramuscular, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2,

drogas beta-adrenérgicas e corticosteróides. Se o paciente estiver fazendo uso de múltiplas drogas, retirar as menos necessárias e as mais prováveis e avaliar os benefícios (necessidade da droga) versus os riscos (gravidade da reação). Na maioria dos casos devemos retirar e/ou trocar a medicação por outra de grupo farmacológico diferente.

Profilaxia

Toda droga deve ter sua indicação precisa e o médico tem de conhecer muito bem a farmacologia do medicamento que está receitando, sua dose, efeitos colaterais, interações com outras drogas, etc. Sempre avisar ao paciente os possíveis efeitos colaterais da droga, por exemplo, sonolência com o uso de alguns anti-histamínicos. Os pacientes devem ser sempre perguntados se já apresentaram alguma reação prévia com algum medicamento, pensar sempre na possibilidade das reações cruzadas entre as drogas. Após o uso de uma droga parenteral, o paciente deve ser observado pelo menos por uma hora, devido ao fato de que as reações anafiláticas podem ocorrer neste intervalo de tempo. Esquemas profiláticos com corticosteróides e anti-histamínicos são indicados nos pacientes que tiveram reações adversas aos contrastes radiológicos.

Dessensibilização

A dessensibilização ou indução de tolerância à determinada droga é um procedimento que pode ser usado por médico especialista, quando o paciente necessita de uma droga indispensável a seu tratamento, onde não exista uma outra droga substituta, como por exemplo, paciente diabético tipo I que necessita regularmente o uso de insulina e que passa a apresentar reações adversas importantes.

Motta AA, Giavina-Bianchi P. Adverse drugs reactions. Rev Med (São Paulo). 2005 jan.-mar.;84(1):10-7.

ABSTRACT: As a consequence to the development of new drugs and pharmaceutical agents for diagnosis of human diseases, the number of adverse reactions to the drugs has also increased, resulting increased morbidity and mortalities. Without doubt, drugs are responsible for most of the iatrogenic reactions. Fortunately, most of these reactions are not severe, on the other hand, is often impossible to predict if drug will lead to any adverse reaction in a given patient. In this paper, the authors discuss epidemiology, classification, sensitization and clinical characteristics of adverse drugs reactions. We also discuss the immunologic mechanisms leading to these reactions, diagnosis, treatment and prevention of them.

KEY WORDS: Drug hypersensitivity. Hypersensitivity/classification. Medicamentous disease/epidemiology. Secondary effect.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticária. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1095-8.

Avaliani J. Recognizing the cutaneous adverse drug reaction. *JAAPA*. 2003;16(2):20-4, 27.

Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):123-7.

Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S548-59.

Middleton E, Reed EC, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW. Allergy – principles and practice. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003.

Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol*. 2003;63(3):732-1.

Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, Hrcir DE, Boleman WT, Freeman TM. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. *Ann Allergy*

Asthma Immunol. 2003;90(4):398-403.

Patterson R. Allergic diseases – diagnostic and management. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2002.

Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol*. 2003;13(1):10-5.

Romano A, Mondino C, Viola M, Montuschi P. Immediate allergic reactions to beta-lactams: diagnosis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2003;16(1):19-23.

Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3 Suppl):S829-34.

Silverman JB, Stapinski CD, Churchill WW, Neppi C, Bates DW, Gandhi TK. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(6):582-6.

Feliciani C, Verrotti A, Coscione G, Toto P, Morelli F, Di Benedetto A, Salladini C, et al. Skin reactions due to anti-epileptic drugs: several case-reports with long-term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2003;16(1):89-93.

Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(3):342-7.