

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**FERNANDA DE FARIAS ALBUQUERQUE
ROGGER GONÇALVES RIBEIRO**

**ANÁLISE DESCRITIVA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE DE
CAMPINA GRANDE-PB**

Campina Grande

2015

**FERNANDA DE FARIAS ALBUQUERQUE
ROGGER GONÇALVES RIBEIRO**

**ANÁLISE DESCRITIVA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS
NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE DE CAMPINA GRANDE-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado à Universidade Federal de
Campina Grande, como parte das exigências
para a obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof.^a Maria Teresa Nascimento Silva

Campina Grande

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

A345a

Albuquerque, Fernanda de Farias.

Análise descritiva da hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides em Unidades de Saúde de Campina Grande-PB/Fernanda de Farias Albuquerque, Rogger Gonçalves Ribeiro. – Campina Grande, 2015.

46 f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Maria Teresa Nascimento Silva, Dra.

1.Alergia e Imunologia. 2.Hipersensibilidade a drogas. 3.Anti-Inflamatórios não Esteroides. I.Ribeiro, Rogger Gonçalves. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 612.017:614.2(813.3)

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado pelos autores graças à colaboração dos professores:

Gerson Bragagnoli, pelo apoio na análise estatística dos dados.

Saulo Rios Mariz, Maria do Socorro Viana Silva de Sá e Alana Abrantes Nogueira de Pontes, pela disponibilidade de compor a Banca Examinadora deste trabalho.

RESUMO

Este estudo descreve as manifestações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides relatadas por pacientes de duas unidades de saúde em Campina Grande e confronta os resultados com os dados presentes na literatura. Os dados foram coletados através de entrevista com pacientes em atendimento, utilizando-se um questionário direcionado. De uma amostra total de 34 pessoas, a população feminina foi mais frequente, e a dipirona a droga mais relacionada. A maior parte dos casos teve manifestações clínicas de baixo risco, frequentemente relacionadas a um fármaco isolado. No entanto, essa classe de drogas tem potencial para desencadear quadros dramáticos, e sua utilização deve ser racional e cautelosa, particularmente em pessoas com história de hipersensibilidade ou doenças inflamatórias crônicas. Anamnese clínica detalhada e exames laboratoriais adequados são fundamentais para o diagnóstico e manejo responsável dos casos suspeitos.

PALAVRAS-CHAVE: Alergia e Imunologia. Hipersensibilidade a Drogas. Anti-Inflamatórios não Esteroides.

ABSTRACT

This study describes the manifestations of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drug reported by patients in two health units in Campina Grande, and confront the results with data in the literature. Data were collected through interviews with patients in care, using a targeted questionnaire. From a total sample of 34 people, the female population was more frequent, and dipyrene more related drug. Most cases had clinical low risk, often related to a single drug. However, this class of drugs has the potential to trigger dramatic situations, and its use must be rational and cautious, particularly in people with a history of hypersensitivity and chronic inflammatory diseases. Detailed medical history and appropriate laboratory tests are essential for diagnosis and responsible management of suspected cases.

KEYWORDS: Allergy and Immunology. Drug Hypersensitivity. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Principais AINES, segundo grupo químico e seletividade.....	18
QUADRO 2 - Principais AINES, segundo poder de inibição da COX-1	24
QUADRO 3 – Principais tipos de reações de hipersensibilidade a AINES.....	25
QUADRO 4 - Passos para diagnóstico de hipersensibilidade a AINES	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Frequência dos pacientes entrevistados segundo faixa etária.....	29
TABELA 2 - Frequência de hipersensibilidade aos AINES testados.....	30
TABELA 3 - Frequência de casos segundo intervalo entre a administração e as manifestações	30
TABELA 4 - Frequência das manifestações apresentadas nos casos de reação de hipersensibilidade relatados.....	30
TABELA 5 - Frequência das manifestações apresentadas nos casos de reação de hipersensibilidade à dipirona	31
TABELA 6 - Manifestações apresentadas segundo o fármaco responsabilizado	31
TABELA 7 - Distribuição dos casos segundo número de fármacos relatados em reações prévias	31
TABELA 8 - Distribuição das últimas reações de hipersensibilidade segundo fármacos envolvidos e relato de hipersensibilidade a um ou múltiplos AINES	32

LISTA DE SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE(s)	Anti-inflamatório(s) não esteroide(s)
APC(s)	Célula(s) apresentadoras de antígenos
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
Cys-LT	Cisteinil-leucotrienos
DAE	Derivados do Ácido Enólico
DREA	Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IgE	Imunoglobulina tipo E
IL	Interleucina
PGE2	Prostaglandina E2
Th1	Resposta da célula T tipo I
Th2	Resposta da célula T tipo II
UPA	Unidade de Pronto Atendimento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	12
3 OBJETIVOS	13
3.1 OBJETIVO GERAL.....	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
4 METODOLOGIA.....	14
4.1 MODELO DE ESTUDO	14
4.2 DESENHO DO ESTUDO.....	14
4.3 METODOLOGIA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	14
4.4 CRONOGRAMA	17
5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
5.1 INFLAMAÇÃO E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES	18
5.2 HIPERSENSIBILIDADE.....	20
5.3 HIPERSENSIBILIDADE A AINES.....	21
5.3.1 Doença respiratória exacerbada por AINEs.....	23
5.3.2 Doença cutânea exacerbada por AINEs	24
5.3.3 Doença cutânea induzida por múltiplos AINEs	25
5.3.4 Reações induzidas por AINE isolado	26
5.3.5 Reações tardias induzidas por AINES.....	26
5.4 DIAGNÓSTICO E MANEJO DA HIPERSENSIBILIDADE A AINES	27
6 RESULTADOS	29
7 DISCUSSÃO	33
8 CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
APÊNDICE 1	41
APÊNDICE 2	43
APÊNDICE 3	45

1 INTRODUÇÃO

Os AINEs estão entre os 30 fármacos mais consumidos e os mais prescritos a nível mundial (SAFF; BANERJI, 2015; VIANA et al, 2015). Desde que os primeiros AINEs foram sintetizados no final do século XIX, dezenas de novos compostos com atividade anti-inflamatória semelhante foram desenvolvidos e introduzidos na prática clínica para o tratamento de desordens inflamatórias crônicas, dor e febre. São particularmente eficazes no tratamento da dor associada à inflamação e à lesão tecidual. Têm sido empregados principalmente no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos, como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante (CARVALHO, 2013).

As reações de hipersensibilidade a drogas afetam mais que 7% da população em geral, sendo consideradas grave problema de saúde pública. Representam 15% das reações adversas a medicamentos (ENSINA et al, 2009a).

Segundo Ensina et al (2009a), no Brasil, os medicamentos mais envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos, e em seguida os AINEs. Estes últimos afetam 1% a 3% da população, constituindo cerca de 25% das reações de hipersensibilidade medicamentosa (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015; VIANA et al, 2015). No entanto, em um estudo mais recente com 4460 pessoas, os AINEs apareceram como primeira causa de reações de hipersensibilidade, seguido pelos antibióticos betalactâmicos (DOÑA et al, 2012).

A prevalência aumenta em alguns subgrupos, estando descrita em 20 a 40% dos portadores de urticária crônica, 36% daqueles com polipose nasossinusal e entre 3 e 16% dos afetados por asma brônquica (CALADO et al, 2012).

Por outro lado, erros de diagnóstico de hipersensibilidade ocorrem com frequência, principalmente quando o diagnóstico é baseado apenas na história clínica (superdiagnóstico) ou quando as reações não são documentadas de maneira apropriada (subdiagnóstico). O diagnóstico inadequado pode levar à exclusão desnecessária de fármacos, com diminuição das opções terapêuticas, e ao uso de fármacos alternativos ineficazes e/ou de custo elevado (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014).

Associada a esta epidemiologia, há uma grande variedade de manifestações de hipersensibilidade decorrentes do uso de AINEs, muitas ainda em estudo

(KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015; AYUSO et al, 2015). Várias são as formas de manifestação dos fenômenos alérgicos e não-alérgicos decorrentes do uso de AINEs, desde pequenas formas de manifestações cutâneas até síndromes com repercussões significativas e ameaçadoras à vida (KIM, S. H.; SANAK; PARK, 2013). Representam uma das causas mais frequentes de urticária e angioedema induzidos por droga, no mundo inteiro (ASERO et al, 2013).

Neste contexto, o uso de AINEs pode trazer danos graves à saúde de um indivíduo, situação que requer cautela para sua administração. O presente estudo avalia as diferentes manifestações de hipersensibilidade relacionadas ao uso de AINEs, tendo em vista a ampla disponibilidade e o grande volume de prescrição dessas drogas, bem como o uso corriqueiro sem orientação médica. Ao longo do trabalho, discorre-se sobre as diversas formas de acometimento dos indivíduos suscetíveis e suas variáveis. Além disso, confronta os dados coletados com os dados presentes na literatura, para fins discursivos.

2 JUSTIFICATIVA

Várias são as formas de manifestação dos fenômenos de hipersensibilidade decorrentes do uso de AINEs, desde pequenas formas de manifestações cutâneas até síndromes com repercussões significativas e ameaçadoras à vida, muitas ainda necessitando de estudos científicos para um conhecimento aprofundado.

Este trabalho se justifica pela relevância do tema para a comunidade científica, uma vez que o risco inerente a tais fenômenos e a crescente disponibilidade de novos medicamentos mantém o tema pertinente, necessitando assim de atualização contínua.

Nesta pesquisa, retrata-se as principais drogas causadoras de reações adversas, as formas pelas quais essas reações se manifestam e quais suas implicações clínicas. Os dados foram coletados de pacientes avaliados em duas unidades de saúde, na cidade de Campina Grande, estado da Paraíba.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever as características das manifestações de hipersensibilidade a AINEs de pacientes atendidos em duas unidades de saúde de Campina Grande, e confrontar com a literatura atual.

3.2 ESPECÍFICOS

- Estabelecer a frequência das manifestações clínicas de hipersensibilidade a AINEs entre os participantes;
- Caracterizar as manifestações relatadas quanto ao tempo para o surgimento dos sintomas e fármacos relacionados;
- Caracterizar a reação de hipersensibilidade mais recente associada a AINEs, através dos dados coletados;
- Postular associações pertinentes entre os dados coletados e a literatura atual.

4 METODOLOGIA

4.1 MODELO DE ESTUDO

Estudo transversal descritivo-quantitativo, não-comparado.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

O estudo descritivo satisfaz os objetivos desta pesquisa, associando pacientes que relataram fenômenos de hipersensibilidade a AINEs à frequência das formas clínicas apresentadas, além de quantificar os eventos de acordo com o fármaco ao qual foi exposto, e gênero da população. Os tipos de dados analisados são do tipo individuado, em que as variáveis (uso de AINEs, dependente, e hipersensibilidade a AINEs, independente) são coletadas de cada participante da pesquisa. A posição assumida pelo pesquisador é observacional, na qual não há nenhuma manipulação do fator em estudo, mas sim a livre observação e registro das variáveis.

A dimensão temporal é do tipo transversal, já que se pesquisa hipersensibilidade a AINEs em um momento único com cada participante, sem nenhum tipo de acompanhamento da população ao longo do tempo. Trata-se de uma dimensão temporal transversal não-comparada, uma vez que só se quer saber as frequências e características das reações em um único grupo, com os mesmos critérios de inclusão e exclusão, e não formular comparações entre grupos com critérios distintos. Esta pesquisa busca caracterizar a amostra coletada, que relatou hipersensibilidade a AINEs, ou seja, tem objetivo descritivo, sem visar à avaliação de hipóteses.

4.3 METODOLOGIA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A pesquisa, desenvolvida de um projeto de iniciação científica, foi estruturada sob forma de estudo transversal, com abordagem descritivo-quantitativa, e executada juntamente à Universidade Federal de Campina Grande, nas enfermarias do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), e no setor de

atendimento ambulatorial da Unidade de Pronto Atendimento 24 horas Dr. Maia (UPA), no período de agosto/2014 a maio/2015. Por ser estudo transversal, houve verificação simultânea da exposição (uso de AINEs) e da doença (reação de hipersensibilidade).

Foram incluídas na pesquisa todas as pessoas que apresentaram relatos de reações compatíveis com hipersensibilidade aos AINEs, mediante prévia assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES 1 e 2). Essas pessoas, de ambos os sexos, na faixa etária de 5 a 50 anos, deveriam estar em internação hospitalar no HUAC ou atendimento ambulatorial na UPA, exclusivamente. Foi fornecido ao investigado o discernimento necessário quanto à origem do sintoma, se é oriundo da utilização do medicamento ou de outra afecção.

Foram excluídos do estudo indivíduos que possuíam condições que limitassem sua cognição ou ameaçassem sua vida, a exemplo de uma descompensação hemodinâmica no serviço de emergência ou um atendimento ambulatorial com indivíduo portador de síndrome demencial. Deste modo, foram também excluídos deste estudo os indivíduos cujas informações eram fornecidas por acompanhantes ou terceiros, situação esta que diminui a confiabilidade e a precisão dos fatos, exceção feita aos participantes menores incapazes (5-16 anos), que foram entrevistados com auxílio de seus responsáveis.

Os participantes receberam, num momento inicial, a recepção do investigador e explicação apropriada do objetivo da pesquisa, bem como de que forma ela seria executada. Preconizou-se garantir que o investigado soubesse detalhar o(s) sintoma(s) referido(s), quanto a suas características clínicas e situação temporal, em relação ao uso de AINEs. Para tanto, houve simultânea avaliação clínica do investigador, sob supervisão médica, para classificar o episódio como, de fato, fenômeno de hipersensibilidade.

Como instrumento de coleta de informação, foi aplicado um questionário com perguntas objetivas e direcionadas (APÊNDICE 3), no qual o indivíduo entrevistado informou as manifestações julgadas como reação a AINEs. Sete AINEs fizeram parte do instrumento, representando os grupos químicos mais consumidos, mantendo espaço para outras drogas não listadas da mesma classe: ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol, dipirona, diclofenaco, nimesulida, ibuprofeno e piroxicam. A execução da pesquisa foi baseada em anamnese direcionada, voltada

para aplicação do questionário. O preenchimento dos dados foi feito exclusivamente pelo investigador. A pesquisa foi realizada semanalmente nos dois serviços selecionados, com o turno diurno do sábado reservado para a UPA e o mesmo turno da segunda-feira para o HUAC, nos setores já mencionados. A análise quantitativa dos questionários foi realizada mediante interpretação empírico-descritiva. Para a análise estatística, foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0, para Windows.

O estudo teve apreciação e aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde do HUAC em julho de 2014, seguindo as recomendações da Resolução Nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, para pesquisas envolvendo seres humanos.

4.4 CRONOGRAMA

As atividades deste trabalho de pesquisa foram programadas conforme o cronograma abaixo descrito.

	2014							2015										
	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	MAR	ABR	MAIO	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV
Revisar e analisar referências bibliográficas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Selecionar dados para definir universo teórico e campo de pesquisa	X	X																
Elaborar projeto de pesquisa e instrumento de coleta de dados		X																
Encaminhar ao Comitê de Ética e Pesquisa		X																
Execução da pesquisa			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Análise dos dados coletados													X	X	X			
Elaborar trabalho de pesquisa para conclusão de curso															X	X	X	
Inscrição e entrega do trabalho																		X
Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso																		X
Entrega da versão final, impressa e digital																		X

LEGENDA: "X" significa *atividades executadas*; "#" significa *atividades a serem executadas*.

5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 INFLAMAÇÃO E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINEs constituem um grupo de fármacos com estruturas químicas distintas, e podem ser classificados de acordo com sua seletividade para a cicloxigenase-2 (COX-2) (Quadro 1).

QUADRO 1 – PRINCIPAIS AINES, SEGUNDO GRUPO QUÍMICO E SELETIVIDADE

INIBIDORES NÃO SELETIVOS DA COX-2	
Derivados do Ácido Salicílico	<i>AAS, Sulfassalazina</i>
Derivados Pirazolônicos	<i>Dipirona, Fenilbutazona</i>
Derivados do Para-aminofenol	<i>Acetoaminofeno (Paracetamol)</i>
Derivados do Ácido Indolacético	<i>Indometacina, Etodolaco</i>
Derivados do Ácido N-fenilantranílico	<i>Ácido mefenâmico, Ácido etofenâmico</i>
Derivados do Ácido Pirrolalcanoico	<i>Cetorolaco, Tolmetino</i>
Derivados do Ácido Fenilacético	<i>Diclofenaco de Sódio</i>
Derivados do Ácido Propriônico	<i>Ibuprofeno, Naproxeno, Cetoprofeno</i>
Derivados do Ácido Enólico	<i>Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam</i>
Derivados do Ácido Naftilacético	<i>Proquazona, Nabumetona</i>
Derivados do Ácido Carbâmico	<i>Flupirtina</i>
INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2	
Derivado da Sulfonamida	<i>Nimesulida</i>
Derivado Furanona Diarilsubstituído	<i>Rofecoxib</i>
Derivado Pirazol Diarilsubstituído	<i>Celecoxib</i>
Derivado Biperidínico Diarilsubstituído	<i>Etoricoxib</i>
Derivado Isoxazol Diarilsubstituído	<i>Valdecoxib</i>

Fonte: Adaptado de CARVALHO (2013).

Quando ocorre lesão tecidual, seja ela causada por bactérias, trauma, agentes químicos, calor ou qualquer outro fenômeno, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, causando dramáticas alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao redor (GUYTON; HALL, 2012). Todo esse complexo de alterações teciduais é chamado de inflamação, caracterizada morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício (PEREIRA, 2006a). A intensidade do processo inflamatório é em geral proporcional ao grau de lesão

tecidual (GUYTON; HALL, 2012). Contudo, há agentes inflamatórios que podem manter a inflamação por longo tempo, seja por agirem repetidamente, por serem de difícil eliminação, ou ainda por induzirem resposta inflamatória a seus antígenos. Nessas circunstâncias, a resposta inflamatória persiste em razão da geração continuada de mediadores que estimulam a exsudação celular. Dessa forma, embora em geral constitua um mecanismo defensivo muito importante contra inúmeras agressões, em muitos casos a reação inflamatória pode também causar danos ao organismo (PEREIRA, 2006a).

Devido à complexidade da mediação de uma reação inflamatória, diversos componentes do mecanismo fisiopatológico podem constituir importantes alvos para a ação de agentes anti-inflamatórios. As prostaglandinas e os leucotrienos, quando liberados, exercem papel fundamental no desencadeamento do processo inflamatório. A atividade dos AINEs decorre da inibição da síntese de prostaglandinas, pelo bloqueio da COX-2, enzima responsável pela produção de prostaglandinas através do metabolismo do ácido araquidônico (AA) (CARVALHO, 2013).

O AA é encontrado nos fosfolípidos de membranas. Na ativação celular, e sob ação da fosfolipase A₂, o AA é metabolizado por duas vias, a via da cicloxigenase e a via da lipoxigenase. A cicloxigenase-1 (COX-1) está expressa constitutivamente nas células e regula ações fisiológicas. A COX-2 é expressa por qualquer célula em resposta aos mediadores pró-inflamatórios (citocinas, fatores de crescimento, lipopolissacárides). Quando o AA é metabolizado pela via da cicloxigenase, tromboxanos e prostaglandinas são formados. A prostaglandina E₂ (PGE₂) é vasodilatadora, broncodilatadora e estabiliza os mastócitos. Pela ação broncodilatadora, e por reduzir a síntese da 5-lipoxigenase, a PGE₂ tem ação protetora na mucosa brônquica, prevenindo a broncoconstrição (VARALDA; MOTTA, 2009).

Quando o AA é metabolizado pela via da lipoxigenase, formam-se lipoxinas e leucotrienos. Pela ação da enzima LTC₄ sintase, formam-se os cisteinil-leucotrienos (Cys-LT). Estes são quimiotáticos para eosinófilos, potentes vasodilatadores, aumentam a permeabilidade vascular, induzindo edema na mucosa nasal e brônquica, aumentam a secreção mucosa glandular e têm ação broncoconstritora, atuando na constrição da musculatura lisa brônquica. Além da COX-2, a maioria dos AINEs inibe também a COX-1, levando à diminuição da PGE₂

e desvio do metabolismo do AA para a produção de Cys-LT (VARALDA; MOTTA, 2009).

5.2 HIPERSENSIBILIDADE

Hipersensibilidade significa um excesso de indução e efetuação dos mecanismos básicos de resposta imunitária, resultando em agressão aos tecidos. Os mecanismos pelos quais a reação imunitária produz lesões são absolutamente os mesmos que ela utiliza para responder a um invasor e proteger o organismo, através de anticorpos e resposta celular (PEREIRA, 2006b).

Os antígenos são capturados e processados por células apresentadoras de antígenos (APCs), que possuem constitutivamente moléculas MHC (complexo principal de histocompatibilidade) de classe II. Após processamento, essas células modificam a estrutura parental e exibem fragmentos antigênicos da proteína nativa em suas superfícies, associadas a moléculas MHC de classe II, formando o epítopo a ser reconhecido pelos receptores de células T antígeno-específicas, na superfície das moléculas CD4. Esta ligação, associada à coestimulação por moléculas acessórias, como as CD3, e liberação de interleucina (IL) 1 pelas APCs, levam à ativação da célula T CD4, que pode apresentar resposta auxiliar do tipo I (Th1) ou do tipo 2 (Th2), dependendo da liberação, pelas APCs, de IL-12 ou IL-4, respectivamente. A Th1 produz ativação de células CD8 (citotóxicas), produzindo destruição celular (resposta imune celular). A resposta Th2 promove a ativação de linfócitos B, para a produção de imunoglobulinas antígeno-específicas (resposta imune humoral). A ligação entre anticorpos a seus antígenos promovem a neutralização ou eliminação destes, por formação de imunocomplexos, facilitam a fagocitose de micro-organismos, por opsonização, ou promovem a destruição de células-alvo (KISHIYAMA, 2015).

A eliminação de antígenos estranhos por processos celulares ou humorais está integralmente ligada à resposta inflamatória, que se expressa clinicamente. A disfunção imune patogênica é responsável por reações de hipersensibilidade, imunodeficiência, e muitos dos efeitos clínicos da autoimunidade (KISHIYAMA, 2015).

Gell e Coombs classificaram as reações de hipersensibilidade em quatro tipos, de acordo com o mecanismo básico envolvido: tipo I – devido a anticorpos

citotrópicos tipo E; tipo II – mediada por anticorpos que ativam o complemento, com ação citotóxica; tipo III – envolvida com a deposição de imunocomplexos; tipo IV – associada a imunidade celular (PEREIRA, 2006b).

A hipersensibilidade imediata (tipo I) envolve sequencialmente a produção de imunoglobulinas E (IgE) em resposta Th2 a um antígeno (estímulo produzido pelas IL-4 e IL-13), a ligação da IgE a receptores Fc dos mastócitos, a ligação cruzada da IgE ligada pelo antígeno reintroduzido, e a liberação de mediadores dos mastócitos. Os mastócitos ativados liberam citocinas e mediadores potentes, como a histamina, proteases e metabólitos do ácido araquidônico. As citocinas estimulam o recrutamento de leucócitos, produzindo reações de fase tardia (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Reações citotóxicas (tipo II) envolvem a ligação de anticorpo IgG ou IgM a antígenos ligados a estruturas da membrana celular, resultando na destruição da célula ao qual o antígeno está ligado. Os imunocomplexos, formados pela ligação entre antígeno e anticorpo, são geralmente removidos da circulação no sistema reticuloendotelial. O depósito desses complexos (tipo III), em tecidos ou endotélio vascular, pode induzir ativação do complemento, geração de anafilotoxinas, quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares, e liberação de mediadores, resultando em lesão tecidual. As reações do tipo IV são tardias, mediadas por linfócitos T CD4+, ativados contra antígenos celulares ou teciduais. Estas células secretam citocinas que induzem inflamação local e ativam macrófagos (KISHIYAMA, 2015).

5.3 HIPERSENSIBILIDADE A AINES

Um estudo mostrou que os AINEs com maior probabilidade de causar uma reação de hipersensibilidade mudaram ao longo das últimas três décadas. Entre 1980 e 1990, as pirazolonas e o AAS foram as drogas mais frequentemente envolvidas nas reações. No período de 1991 a 2000, o AAS foi o composto mais frequente, e as reações devido a pirazolonas diminuíram. Entre 2001 e 2010, o consumo de derivados do ácido propiônico, como o ibuprofeno, aumentou drasticamente e se tornou a causa mais frequente de hipersensibilidade a AINEs, seguido por AAS (CAIMMI et al, 2012). Outro estudo com pacientes entre 2002 e 2011 mostrou que o AAS (40%), ibuprofeno (32%) e diclofenaco (13%) foram os AINEs mais incriminados em reações de hipersensibilidade, e nenhum paciente

tinha um histórico de reações a pirazolonas (DOÑA et al, 2011). No Brasil, AAS e dipirona são os principais AINEs desencadeantes destas reações (ENSINA et al, 2009b).

O uso de dipirona é proibido em países como Estados Unidos e Reino Unido, devido ao suposto efeito depressor da medula óssea, o que poderia levar a uma anemia aplástica ou agranulocitose. No entanto, apresenta grande importância na prática clínica do Brasil, sendo muito utilizada em diversas apresentações (FERREIRA et al, 2013). É comercializado principalmente como medicamento isento de prescrição (FERREIRA et al, 2013), mas também é bastante prescrito pela comunidade médica. Ribeiro (2015) revelou que 85,3% de 464 pacientes internados, de diferentes departamentos de um hospital, apresentavam prescrição de dipirona como sintomático.

Em 76% dos casos, as reações imediatas por AINEs não são IgE-mediadas, mas relacionadas a uma alteração no metabolismo da COX-1 (AYUSO et al, 2015a). Assim, indivíduos com reações a determinado grupo de AINEs (derivados do ácido fenilacético, como o diclofenaco, por exemplo), apresentam reatividade cruzada com todos os outros grupos de inibidores fortes de COX-1 (Quadro 2), como derivados do ácido propiônico ou enólico (ENSINA et al, 2009c).

Os AINEs podem induzir reações graves na pele (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica), no trato respiratório (espasmo da corda vocal ou ataques de asma) ou outros órgãos (WARD; ARCHAMBAULT; MERSFELDER, 2010), no entanto urticária e angioedema são as manifestações clínicas mais comuns de hipersensibilidade a AINEs (ENSINA et al, 2009b).

Apesar da grande variedade de mecanismos que desencadeiam quadros de urticária e angioedema, o mastócito é a principal célula efetora na maioria das formas, mas certamente há contribuição de outros tipos de células. Mastócitos cutâneos aderem-se à fibronectina e à laminina através de integrinas β_1 , e à vitronectina através da integrina $\alpha_v \beta_3$. A hipótese atual sobre a infiltração de mastócitos sugere que a liberação de produtos de mastócitos (histamina, leucotrienos, citocinas, quimiocinas) provoca alterações na permeabilidade vascular, regulação positiva de moléculas de adesão em células endoteliais, e rolamento e fixação de leucócitos sanguíneos, seguido por quimiotaxia e migração celular transendotelial. Em relação aos AINEs, a urticária e o angioedema são

desencadeados, de forma geral, ou por um mecanismo imunológico, em sua maioria IgE-mediado, ou por alterações no metabolismo do AA (KAPLAN, 2009).

As reações de hipersensibilidade a AINEs podem ser categorizadas em cinco tipos principais, de acordo com a existência de doença subjacente, os sintomas, e o tempo de reação (Quadro 3). Usando este sistema de classificação, é possível avaliar a fisiopatologia de uma reação (se alérgica ou não alérgica), bem como a presença ou ausência de reatividade cruzada, em uma fase precoce do diagnóstico (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015).

5.3.1 Doença respiratória exacerbada por AINEs

Antes conhecida como "tríade de Samter", referindo-se a reações à aspirina, a Doença Respiratória Exacerbada por AINEs (DREA) é diagnosticada clinicamente em pacientes com pólipos nasais, asma, sinusite crônica e sensibilidade a AINEs (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015). De acordo com Higashi et al (2012), a causa desta patologia está atribuída às propriedades farmacológicas das drogas (inibição da COX-1), além de alteração na biossíntese do eicosanoides, mais proeminente pela superprodução de Cys-LT, fato que desencadeia ataque de asma e/ou sintomas nasais. Nesses pacientes, a ingestão de aspirina ou outro AINE induz, entre 30 minutos a 2 horas, congestão nasal e rinorreia aquosa seguida por encurtamento da respiração e obstrução bronquial, rapidamente progressiva. (SPECK; BALDWIN, 2013). Assumindo que as doses dos AINEs estão em doses terapêuticas, a reatividade cruzada entre os AINEs inibidores da COX-1 é de 100% (VARALDA; MOTTA, 2009).

Os estímulos iniciais e mantenedores do processo inflamatório crônico parecem resultar de uma reação não IgE-mediada à antígenos, possivelmente à autoantígenos ou a uma infecção viral do trato respiratório, iniciando uma cascata inflamatória. Outra possibilidade é a exposição às partículas da combustão do diesel e à fumaça e cigarro, ambos contendo hidrocarbonos poliaromáticos, que estimulam as células epiteliais respiratórias a sintetizar citocinas, as quais conduzem à resposta Th2. Dessa forma, os AINEs não seriam os indutores iniciais da DREA, mas sim um fator de exacerbação da asma num paciente que já apresenta um processo inflamatório pulmonar crônico. Eles não desencadeiam esta reação com a

mesma frequência, dependendo da potência em inibir a COX-1, da dosagem da droga e da sensibilidade individual de cada paciente (VARALDA; MOTTA, 2009).

5.3.2 Doença cutânea exacerbada por AINEs

Os doentes com história de urticária crônica podem desenvolver uma exacerbção de sua doença, às vezes com angioedema, começando tipicamente de 30 a 90 minutos após a ingestão de AINEs que inibem a COX-1, embora reações precoces e tardias já tenham sido relatadas (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015).

Assim como na DREA, a inibição da COX-1 parece estar relacionada, reduzindo a produção de PGE₂, e promovendo a metabolização do ácido araquidônico pela 5-lipoxigenase, com geração de Cys-LT. Os indivíduos susceptíveis apresentam maior número de receptores para leucotrienos, e também baixos níveis constitucionais de síntese de PGE₂. Considera-se assim que o processamento aberrante do ácido araquidônico influencia a hiper-reatividade dos basófilos, que liberam histamina e desencadeiam a resposta inflamatória (VIANA et al, 2015).

Os testes cutâneos não têm valor diagnóstico nestes casos, e os resultados da reação de transferência passiva são negativos. Não foram associados anticorpos IgG nem IgE com doença clínica. É possível anular as manifestações clínicas de pacientes sensíveis, causadas por provocação, quando eles são protegidos com um bloqueador de receptor ou um inibidor de Cys-LT biossintético, confirmando seu papel fisiopatológico (KAPLAN, 2009).

QUADRO 2 – PRINCIPAIS AINES, SEGUNDO PODER DE INIBIÇÃO DA COX-1

INIBIDORES FORTES DA COX-1
<i>AAS, diflunisal</i>
<i>Dipirona, fenilbutazona, oxifenilbutazona</i>
<i>Piroxicam</i>
<i>Diclofenaco</i>
<i>Indometacina, etodolaco, sulindaco</i>
<i>Tolmetino, cetorolaco</i>
<i>Ácido mefenâmico, meclofenamato</i>
<i>Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, fenoprofeno</i>

QUADRO 2 (continuação) – PRINCIPAIS AINES, SEGUNDO PODER DE INIBIÇÃO DA COX-1

INIBIDORES FRACOS DA COX-1

Salsalate

Paracetamol

Meloxicam

Fonte: Adaptado de VARALDA e MOTTA (2009).

QUADRO 3 – PRINCIPAIS TIPOS DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES

Reação	Doença de base	Reatividade cruzada com outros AINES	Reação de primeira exposição	Tempo de reação	Modo de ação	Sujeita à TD*
DREA*	Asma, pólipos nasais e sinusite crônica	Sim	Sim	1-3h†	Inibição do COX-1	Sim
DCEA*	Urticária crônica	Sim	Sim	30-90 min†	Inibição do COX-1	Não
DCIMA*	Nenhuma	Sim	Sim	30-90 min†, pode variar	Inibição do COX-1	Sim
RIAI*	Nenhuma	Não	Não	Imediata	Imunológico	Sim
RTIA*	Nenhuma	Não	Não	>24h†	Imunológico	Não

Fonte: Adaptado de SAFF e BANERJI (2015).

*Alguns nomes foram substituídos pelas iniciais dos mesmos, por questão didática, como segue: TD – terapia de dessensibilização; DREA – doença respiratória (rinite/asma) exacerbada por AINES; DCEA – doença cutânea exacerbada por AINES; DCIMA – doença cutânea (urticária/angioedema) induzida por múltiplos AINES; RIAI – reações induzidas por AINE isolado; RTIA – reações tardias induzidas por AINES.

† Unidades de tempo: h – horas; min – minuto(s).

5.3.3 Doença cutânea induzida por múltiplos AINES

Na doença cutânea induzida por múltiplos AINES (DCIMA), os pacientes sem urticária crônica subjacente ou DREA desenvolvem sintomas de urticária e/ou angioedema tipicamente 30 a 90 minutos após a ingestão de AINES inibidores da COX-1, incluindo a aspirina. O sintomas parecem diferir em termos de gravidade e

frequência dependendo da dosagem, o grau de inibição do AINE sobre as COX-1 e 2, e a sensibilidade do paciente (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015). Envolve vários AINES, mas raramente os inibidores seletivos da COX-2 (50% menos frequente que os AINEs não-seletivos) (VIANA et al, 2015).

A DCIMA é o tipo de reação de hipersensibilidade a AINEs mais comum, porém ainda necessita de estudos mais aprofundados sobre sua fisiopatologia (DOÑA et al, 2012; AYUSO et al, 2015b). Esta foi classificada em três subtipos, de acordo com os sintomas apresentados: DCIMA com urticária isolada, DCIMA com urticária e angioedema, DCIMA com angioedema isolado. Um estudo afirma que diferentes processos de ativação dos mastócitos parecem estar envolvidos no desenvolvimento dos diferentes subtipos de DCIMA (AYUSO et al, 2015b).

Associações genéticas com os diferentes tipos de DCIMA foram constatadas, representando o início do conhecimento sobre a fisiopatologia dessa doença. Estes genes são responsáveis por diferentes etapas da ativação mastocitária, quais sejam (AYUSO et al, 2015):

- O haplótipo (C-G) do gene PLCG1, sendo mostrada sua frequência diminuída em pacientes com DCIMA com angioedema isolado;
- O haplótipo (C-T) do gene TNFRS11A, com frequência aumentada na DCIMA com urticária isolada e DCIMA com urticária e angioedema;
- O alelo G do gene PLA2G4A, com frequência diminuída na DCIMA com urticária isolada.

Indivíduos reatores a múltiplos AINEs parecem ser de alto risco para desenvolverem urticária crônica (VARALDA; MOTTA, 2009).

5.3.4 Reações induzidas por AINE isolado

Em contraste aos outros tipos de reações de hipersensibilidade a AINEs descritos anteriormente, as reações individuais induzidas por AINE ocorrem por um AINE isolado ou por AINEs com estruturas moleculares semelhantes. Estas reações de hipersensibilidade são consideradas mediadas por IgE, contra um epítipo específico do AINE, conforme descrito anteriormente (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015).

5.3.5 Reações tardias induzidas por AINEs

Reações tardias a AINEs, mediadas por células T, incluem erupções maculopapulares, erupções fixas, graves reações cutâneas bolhosas, Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, e dermatite de contato, bem como reações específicas de órgãos incluindo pneumonite, meningite asséptica, e nefrite. Estas reações ocorrem cerca de 24 horas após o início da administração da droga em questão, podendo ocorrer até semanas mais tarde (KOWALSKI; WOESSNER; SANAK, 2015; WOESSNER; CASTELLS, 2013).

5.4 DIAGNÓSTICO E MANEJO DA HIPERSENSIBILIDADE A AINES

A própria história clínica não é suficiente para definir o diagnóstico, mas é indispensável. O planejamento de um teste oral se baseia na história de reações anteriores. A classificação dos pacientes com hipersensibilidade aos AINEs, após um teste oral positivo, é impossível sem uma história clínica detalhada (NISSEN; BINDSLEY-JENSEN; MORTZ, 2015). Os testes de provocação com componentes suspeitos são tidos como padrão-ouro, mas já foram considerados insatisfatórios em um estudo de Grigiene, Norkuniene e Kvedariene (2010). Portanto, é preciso que os médicos hesitem em prescrever AINEs, mesmo em pacientes com testes alérgicos negativos (DEFRANCE; BOUSQUET; DEMOLY, 2011).

Os testes de provocação oral não consideram a patogênese, e não podem diferenciar reações de hipersensibilidade alérgicas e não-alérgicas. Testes *in vitro*, como a quantificação da IgE específica a um fármaco, podem ser usados como testes complementares para aumentarem a sensibilidade do procedimento diagnóstico. Os testes cutâneos de puntura (*prick test*) e intradérmico são importantes para demonstrar evidência de sensibilização a um fármaco específico, porém devem ser interpretados dentro do contexto clínico de uma reação IgE-mediada (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014).

Kowalski e Makowska (2015) propuseram um algoritmo para o diagnóstico da hipersensibilidade aos AINEs, ratificando a importância da valorização da história clínica junto aos exames laboratoriais (Quadro 4).

Os inibidores fracos da cicloxigenase, como o paracetamol (dose até 500 mg), são geralmente tolerados e utilizados como alternativa terapêutica em casos de hipersensibilidade a AINEs. No entanto, alguns indivíduos necessitam de

medicações mais potentes que o paracetamol. Nestes casos, os inibidores seletivos de COX-2 (etoricoxibe) passam a ser uma alternativa segura. Por outro lado, existem aqueles que também apresentam reações com inibidores fracos da cicloxigenase. Para estes, uma alternativa a ser considerada é a benzidamina (ENSINA et al, 2009c). Um estudo sugere que o etoricoxibe pode ser usado como uma alternativa segura em crianças mais velhas com reações a múltiplos antipiréticos (LOH et al, 2015). Em pacientes que não possuam alternativa terapêutica para os AINES, é preciso proceder à dessensibilização (ENSINA et al, 2009b).

QUADRO 4: PASSOS PARA DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES

Baseado na história clínica	Passo 1. Avaliar se a reação adversa é do tipo previsível ou imprevisível
	Passo 2. Perguntar sobre o intervalo de tempo da reação
	Passo 3. Analisar padrão clínico de sintomas induzidos por drogas e doenças crônicas subjacentes
	Passo 4. Pergunte sobre a história de tolerância / intolerância a outros AINES
Baseado em procedimentos in vivo e in vitro	Passo 5. Confirmar / excluir reatividade cruzada com outros AINES por provocação oral
	Passo 6. Considere o teste cutâneo ou em ensaios in vitro, em caso de reações individuais
	Passo 7. Considere o teste de provocação oral com a droga culpada

Fonte: Adaptado de KOWALSKI e MAKOWSKA (2015).

Erros de diagnóstico de hipersensibilidade ocorrem com frequência, principalmente quando o diagnóstico é baseado apenas na história clínica (superdiagnóstico) ou quando as reações não são documentadas de maneira apropriada (subdiagnóstico). O diagnóstico inadequado pode levar à exclusão desnecessária de fármacos, com diminuição das opções terapêuticas, e ao uso de fármacos alternativos ineficazes e/ou de custo elevado (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014).

6 RESULTADOS

A amostra total obtida foi de 34 pessoas (n=34). Destas, 24 eram mulheres e 10, homens; 26 foram oriundos do serviço de emergência da UPA, e 8 do HUAC. A faixa etária variou de 6 a 44 anos, com a maioria dos entrevistados tendo entre 19 e 35 anos (Tabela 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DOS PACIENTES ENTREVISTADOS SEGUNDO FAIXA ETÁRIA

Idade na entrevista	Quantidade de pacientes	Percentual na amostra (%)
< 19 anos	5	14,7
19 a 35 anos	22	64,7
> 35 anos	7	20,6

Fonte: Do autor.

De todos os casos relatados de hipersensibilidade aos AINEs do estudo, houve preferência de acometimento ao sexo feminino, que predominou em 4 das 7 drogas listadas no questionário. Houve apenas um registro de AINE não contemplado no questionário, o tenoxicam.

Dos sete AINEs (AAS, diclofenaco, dipirona, paracetamol, nimesulida, ibuprofeno, piroxicam) presentes e testados a partir do questionário, a dipirona aparece em primeiro lugar como causa das reações de hipersensibilidade a esta classe de fármacos. Ela foi responsabilizada por 28 pessoas da amostra, sendo 23 (89,2%) mulheres e 5 (10,8%) homens. Os AINEs pesquisados estão representados abaixo (Tabela 2), de acordo com a frequência de reações de hipersensibilidade. Os dois casos de hipersensibilidade a derivados do ácido enólico (DAE), piroxicam e tenoxicam, serão tratados em conjunto.

Levando em consideração as manifestações de hipersensibilidade, 32 casos (94,1% dos casos) apresentaram manifestação cutânea induzida ou exacerbada por AINEs. A maioria das manifestações surgiram muito precocemente, em menos de 30 minutos após a administração (Tabela 3).

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DE HIPERSENSIBILIDADE AOS AINES TESTADOS

AINE	Casos de hipersensibilidade*	Percentual em relação à amostra total (%)*
Dipirona	28	82,3
AAS	6	17,6
Diclofenaco	3	8,8
Paracetamol	4	11,7
Nimesulida	1	2,9
Ibuprofeno	5	14,7
DAE	2	2,9

Fonte: Do autor. *Alguns participantes relataram hipersensibilidade a mais de um AINE.

TABELA 3 – FREQUÊNCIA DE CASOS SEGUNDO INTERVALO ENTRE A ADMINISTRAÇÃO E AS MANIFESTAÇÕES

Intervalo (minutos)	Quantidade de casos*	Percentual em relação a amostra total (%)*
<30	31	88,2
30-90	8	23,5
>90	7	20,6

Fonte: Do autor. *Mais de um caso foi relatado por alguns pacientes, devido à hipersensibilidade a mais de um AINE.

As tabelas 4, 5 e 6 apresentam a frequência de manifestações entre os participantes, com a maior parte dos casos tendo a dipirona como fármaco responsabilizado, com maior variedade de manifestações. Houve menor frequência de casos de hipersensibilidade para os demais AINEs. Todos eles tiveram apenas urticária, angioedema ou edema de glote como manifestações descritas, e o tempo decorrido para o início dos sintomas variou entre 5 minutos e 2 horas.

TABELA 4 – FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES APRESENTADAS NOS CASOS DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE RELATADOS

Sintoma	Quantidade de casos*	Percentual em relação a amostra total (%)*
Angioedema	20	58,8
Urticária	23	67,6
Edema de glote	5	14,7
Outros	3	8,8

Fonte: Do autor. *Mais de um caso foi relatado por alguns pacientes, devido à hipersensibilidade a mais de um AINE.

TABELA 5 – FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES APRESENTADAS NOS CASOS DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE À DIPIRONA

Sintoma com Dipirona	Quantidade de casos*	Percentual em relação a amostra total (%)*
Angioedema	16	57,1
Exantema	2	7,1
Urticária	17	60,7
Edema de glote	5	17,9
Eritema multiforme	1	3,6
Rash	1	3,6
Dispneia	2	7,1

Fonte: Do autor. *Mais de um sintoma foi relatado por alguns pacientes.

TABELA 6 – MANIFESTAÇÕES APRESENTADAS SEGUNDO O FÁRMACO RESPONSABILIZADO*

	Angioedema	Urticária	Outros
AAS	4	2	1
Diclofenaco	3	0	0
Paracetamol	1	1	1
Nimesulida	1	0	0
Ibuprofeno	4	0	0
DAE	2	1	0
Total (%)	71,4	19,0	9,5

Fonte: Do autor. *Exclui-se a dipirona desta tabela, sendo apresentada na tabela 5.

Dos 34 participantes, 28 relataram hipersensibilidade a apenas 1 AINE dos 7 questionados, o que representa 82,4% da amostra (Tabela 7).

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO NÚMERO DE FÁRMACOS RELATADOS EM REAÇÕES PRÉVIAS

Quantidade de AINEs	Quantidade de casos	Percentual (%)
1 AINE	28	82,4
2-3 AINEs	3	8,8
4-5 AINEs	3	8,8

Fonte: Do autor.

Foi colhida ainda informação sobre o último fármaco a provocar reação de hipersensibilidade. Todos os participantes com hipersensibilidade a múltiplos AINEs incluíram dipirona no questionário, estando o último evento, na maioria dos casos, relacionado a reações a outros fármacos (Tabela 8).

TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DAS ÚLTIMAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, SEGUNDO FÁRMACOS ENVOLVIDOS E RELATO DE HIPERSENSIBILIDADE A UM OU MÚLTIPLOS AINES

Fármaco de última reação	Múltiplos AINEs	Um AINE	Total
Dipirona	1	22	23
DAE	2	0	2
Ibuprofeno	1	0	1
AAS	1	2	3
Paracetamol	1	3	4
Nimesulida	0	1	1
Total	6	28	34

Fonte: Do autor.

7 DISCUSSÃO

Para coleta da amostra, foram utilizados dois campos de pesquisa. Um deles foi o HUAC, hospital de referência regional em saúde especializada. Neste serviço, no entanto, foram coletados apenas 8 dos 34 casos desta pesquisa. Apesar do número significativo de leitos no hospital, as internações e acompanhamento médico são independentes em cada enfermaria. Este fato dificultou a comunicação entre profissionais e investigadores, prejudicando o encaminhamento à pesquisa de pacientes com hipersensibilidade a AINEs. Além disso, há baixa rotatividade, tanto porque a maioria das internações são de pacientes do acompanhamento ambulatorial (são frequentes as internações de repetição de um mesmo paciente), como porque o tempo de internação da maioria é prolongado, devido à espera para realização de exames e procedimentos de alta complexidade, ou aos tratamentos de longa duração.

A UPA Dr. Raimundo Maia foi o outro campo de coleta de dados desta pesquisa. Unidade de saúde municipal, voltada ao pronto-atendimento, esta UPA possui alta demanda de pacientes. Com um número menor de ambulatórios, os atendimentos são mais concentrados. Este serviço atende em demanda espontânea, e seus profissionais trabalham em regime de plantão. Estas características favoreceram a detecção e o encaminhamento de pacientes com relatos de hipersensibilidade a AINEs para a pesquisa, resultando em uma amostra maior neste serviço.

Como visto, a dipirona é uma droga de ampla utilização no Brasil e de fácil acesso, justificando a frequência de reações à mesma em relação a países como os Estados Unidos, onde sua comercialização é proibida. Nesta pesquisa, a dipirona foi o AINE mais frequentemente envolvido, seguido por AAS, o que bem se correlaciona com a realidade da população brasileira (ENSINA et al, 2009b).

A maioria dos casos apresentaram manifestações de hipersensibilidade de baixo risco, considerando os sintomas descritos. Esta característica da amostra se correlaciona bem com a literatura, sendo a urticária e o angioedema os sintomas mais frequentes em reações a AINEs (ENSINA et al, 2009b). No entanto, a dipirona, por exemplo, foi desencadeante de dois casos que culminaram com insuficiência respiratória. Neste contexto, apesar de baixa prevalência, reações de

hipersensibilidade podem ter desfechos dramáticos, requerendo cautela no momento da prescrição.

Os casos de angioedema e urticária relatados podem caracterizar um quadro de doença cutânea exacerbada ou induzida por AINEs. No entanto, a maior parte dos participantes relataram reações a um único AINE, o que nos leva a considerar um mecanismo imunológico para essas manifestações clínicas (Reações Induzidas por AINE Isolado), e não por inibição da COX-1 (KOWALSKI; WOESSNER; SANK, 2015). Para confirmar o mecanismo de ação envolvido, exames laboratoriais, como testes cutâneos, são necessários. Enquanto isso, acompanhamento e orientação clínica são importantes para tais casos, alertando sobre possíveis reações cruzadas a outros AINEs, principalmente os grupos químicos com maior poder de inibição da COX-1.

Hipersensibilidade a múltiplos AINEs foi relatada em alguns casos, e são provavelmente oriundos das reações cruzadas, por inibição da COX-1 (KOWALSKI; WOESSNER; SANK, 2015). Esses casos alertam sobre o cuidado no uso ou prescrição de quaisquer drogas desta classe. Fármacos alternativos, como inibidores seletivos da COX-2, ou benzidamina, seriam boas opções a serem testadas nestes pacientes, após detalhamento da história clínica (ENSINA et al, 2009c). Anamnese cuidadosa deve ser feita para auxiliar na conduta médica (KOWALSKI; MAKOWSKA, 2015).

Nesta amostra, houve um caso de hipersensibilidade à nimesulida, com manifestações cutâneas, o que é incomum, considerando que esta é classificada como inibidor seletivo da COX-2. Como não houve relato de reação a outro AINE, é possível cogitar que o mecanismo envolvido seja imunológico, ou relacionado a utilização de uma alta dose do fármaco, que poderia causar inibição da COX-1 (VIANA et al, 2015). O mecanismo poderia ser melhor esclarecido através de anamnese minuciosa e testes laboratoriais.

Os quatro relatos de reações ao paracetamol também merecem atenção. O paracetamol raramente causa fenômenos de hipersensibilidade. É classificado como inibidor fraco da COX-1, e usado como alternativa na hipersensibilidade a outros AINEs (ENSINA et al, 2009c). Reações ao paracetamol são mais prováveis com doses altas, acima de 500 mg/dose. Sendo assim, a redução da dose administrada

poderia ser suficiente para evitar reações nestes casos, na ausência de mecanismos imunológicos envolvidos.

Este estudo foi desenvolvido sobre uma amostra de conveniência, conforme detalha a metodologia do mesmo. Dessa forma, dados como prevalência na população ou incidência nos campos de pesquisa não puderam ser avaliados, uma vez que não foi realizada uma amostra randomizada com uma população definida em um intervalo contínuo de tempo. Os dados apresentados são descritivos, para análise individualizada da amostra.

9 CONCLUSÃO

Os AINEs têm potencial para desencadear vários efeitos indesejáveis, dentre os quais os fenômenos de hipersensibilidade são destaque, tanto pela variedade de sintomas e gravidade dos mesmos, quanto pela frequência de registro, atrás apenas dos antibióticos.

Nesta pesquisa, a dipirona foi a droga mais envolvida em reações de hipersensibilidade, e o sexo feminino o mais afetado. Atenção especial ainda deve ser dada aos estudos com esta droga, uma vez que seu uso em outros países é infrequente ou proibido. Os casos de hipersensibilidade relatados ratificam que, apesar de baixa frequência, estes requerem diagnóstico e manejo clínico adequado.

Erros de diagnóstico de hipersensibilidade ocorrem com frequência, e podem levar à exclusão desnecessária de fármacos, com diminuição das opções terapêuticas, e ao uso de fármacos alternativos ineficazes e/ou de custo elevado, como os inibidores seletivos da COX-2. Deve existir discernimento médico na utilização dessas classes, especialmente em populações especiais, como idosos, nefropatas e crianças, bem como investigação clínica adequada de casos suspeitos de hipersensibilidade, através de anamnese detalhada e condutas rigorosas. Desta forma, há chance de minimizar a frequência dos casos de hipersensibilidade a AINEs, bem como a possibilidade de um desfecho dramático que, se porventura ocorrer, poderá ser conduzido com suporte necessário, ao se assumir previamente os riscos da utilização dessa classe de drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica**: funções e distúrbios do sistema imunológico. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 213-228.

ASERO, R. et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, vol. 160, n. 2, p. 126-133, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/342424>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

AYUSO, P. et al. Genetic variants in arachidonic acid pathway genes associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. *The Pharmacogenomics Journal*, New Jersey, vol. 16, n. 8, p. 825-839, jul. 2015a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067486>> acesso em 01 dez. 2015. (Tradução do autor).

_____. et al. Association study of genetic variants in PLA2G4A, PLCG1, LAT, SYK, and TNFRS11A genes in NSAIDs-induced urticaria and/or angioedema patients. *The Pharmacogenomics Journal*, New Jersey, vol. 25, n. 12, p. 618-621, dez. 2015b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067486>> acesso em 01 dez. 2015. (Tradução do autor).

CAIMMI, S. et al. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? Validation from a large database. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, vol. 159, n. 3, p. 306-312, out. 2012. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/337660>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

CALADO, G. et al. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides em doentes asmáticos com idade pediátrica. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Lisboa, vol. 20, n. 4, p. 273-280, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v20n4/v20n4a04.pdf>> acesso em 17 out. 2015.

CARVALHO, W. A. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. [reimpressão]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 45, p. 439-465.

DEFRANCE, C.; BOUSQUET, P-J.; DEMOLY, P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Allergy**, New Jersey, vol. 66, n. 11, p.1410-1414, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722141>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

DOÑA, I. et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. **Clinical and Experimental Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, Oxford, vol. 41, n. 1, p. 86-95, jan. 2011. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155908>> acesso em 12 out. 2015.
(Tradução do autor).

_____. et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, Barcelona, vol.22, n. 5, 2012. Disponível em:
<<http://www.jiaci.org/issues/vol22issue05.htm>> acesso em 01 dez. 2015. (Tradução do autor).

ENSINA, L. F. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. In: BERND, L. A. G. (Ed.). *Guia Prático de Alergia e Imunologia. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, vol. 32, n. 2, p. 42-47, mar. 2009a. Disponível em:
<<http://www.sbai.org.br/revistas/vol322.asp>> acesso em 18 out. 2015.

_____. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos – Parte II. In: BERND, L. A. G. (Ed.). *Guia Prático de Alergia e Imunologia. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, vol. 32, n. 3, p. 74-83, mar. 2009b. Disponível em:
<<http://www.sbai.org.br/revistas/vol323.asp>> acesso em 18 out. 2015.

_____. et al. Uso a longo prazo de alternativas terapêuticas aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, vol. 32, n. 6, p. 237-239, nov. 2009c. Disponível em:
<<http://www.sbai.org.br/revistas/vol326.asp>> acesso em 18 out.2015.

FERREIRA, R. M. et al. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona sódica comercializadas em drogarias de Viçosa – MG. In: SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO ACADÊMICA. 5., 2013, Viçosa-MG. **Artigos**. Viçosa-MG: União de Ensino Superior de Viçosa, 2013. p. 511-518. Disponível em:
<<https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/157/320>> acesso em 18 out. 2015.

GRIGIENE, G.; NORKUNIENE, J.; KVEDARIENE, V. The time delay between drug intake and bronchospasm for nonsteroidal anti-inflammatory drugs sensitive patients. *World Allergy Organ Journal*, London, vol. 3, n. 12, p. 266-270, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.waojournal.org/content/pdf/1939-4551-3-12-266.pdf>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 452.

HIGASHI, A. et al. Challenge of isolated sputum cells supports in vivo origin of intolerance reaction to aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs in asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, Basel, vol.158, n. 3, p. 299–306, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/331433>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

KAPLAN, A. P. Urticaria y angioedema In: WOLFF, K. et al. **Dermatología en medicina general**. 7. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009. vol. 1, cap. 37, p. 330-340.

KIM, S. H.; SANAK, M.; PARK, H. S. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, vol. 33, n. 2, p. 177-194, maio 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639707>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

KISHIYAMA, J. L. Distúrbios do Sistema Imune. In: HAMMER, G.D.; MCPHEE, S.J. **Fisiopatologia da doença**/Uma introdução à medicina clínica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015. cap 3, p.31-42.

KOWALSKI, M. L.; MAKOWSKA, J. S. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice?. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, Seoul, vol. 7, n. 4, p. 312-320, jul. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4168/aair.2015.7.4.312>> acesso em 12 out. 2015. (Tradução do autor).

_____.; WOESSNER, K.; SANAK, M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, vol. 136, n. 2, p. 245-251, ago. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254051>> acesso em 12 out. 2015. (Tradução do autor).

LOH, W. et al. Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. **Asia Pacific Allergy**, Seoul, vol. 5, n. 1, p. 40-46, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313751/>> acesso em 12 out. 2015. (Tradução do autor).

MENEZES, U. P.; CORDEIRO, D. L.; MELO, J. M. L. Aspectos práticos e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**. São Paulo, vol. 2, n. 3, p. 91-105, abr. 2014. Disponível em: <http://www.bjai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=692> acesso em 06 nov. 2015.

NISSEN, C. V.; BINDSLEY-JENSEN, C.; MORTZ, C. G. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. **Clinical and Translational Allergy**, London, vol. 5, n. 10, p. 1-10, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.ctajournal.com/content/pdf/s13601-015-0052-0.pdf>> acesso em 12 out. 2015. (Tradução do autor).

PEREIRA, F. E. L. Inflamações. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed.). **Bogliolo patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a. cap. 7, p. 130-134.

_____. Noções de Imunopatologia. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed.). **Bogliolo patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a. cap. 9, p. 245-253.

RIBEIRO, M. R. **Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP**. 2015. 59f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Disponível em <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-11092015-151843/en.php>> acesso em 18 out. 2015.

SAFF, R. R.; BANERJI, A. Management of patients with nonaspirin-exacerbated respiratory disease aspirin hypersensitivity reactions. **Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies**, Providence, vol. 36, n. 1, p. 34–39, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562554>> acesso em 12 out. 2015. (Tradução do autor).

SPECK, A. L.; BALDWIN, J. L. Anosmia and an uncommon nonsteroidal anti-inflammatory drug reaction in a 38-year-old man. **Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies**, Providence, vol. 34, n. 3, p. 292–296, maio 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23676579>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

VARALDA, D. B.; MOTTA, A. A. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, vol. 32, n. 1, p. 27-34, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.sbai.org.br/revistas/vol321.asp>> acesso em 28 out. 2015.

VIANA, J. et al. Estudo da hipersensibilidade a AINEs e teste de ativação de basófilos. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia** Lisboa, vol. 73, n. 2, p. 293-298, abr. 2015. Disponível em: <<http://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/viewFile/380/348>> acesso em 18 out. 2015.

WARD, K. E.; ARCHAMBAULT, R.; MERSFELDER, T. L. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. **American Journal of Health-System Pharmacy: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, Bethesda, vol. 67, n. 3, p. 206-213, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101062>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

WOESSNER, K. M.; CASTELLS, M. NSAID single-drug-induced reactions. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, vol. 33, n. 2, p. 237-249, maio 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639711>> acesso em 11 out. 2015. (Tradução do autor).

**APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
MAIORES DE 18 ANOS**

**Universidade Federal de Campina Grande – UFCG
Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PESQUISA: ANÁLISE CLÍNICA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE**

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa acima citada. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo(a), que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu,, portador do RG, e inscrito no CPF, nascido(a) em ____/____/____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “**ANÁLISE CLÍNICA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE**”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para acrescentar conhecimentos sobre as possíveis causas de **hipersensibilidade aos AINEs**;
- II) A participação nesta pesquisa não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação a procedimentos clínicos relacionados ao estudo;
- III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração a este estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- IV) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico, nem irá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- V) Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;

VI) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Caso me sinta prejudicado(a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos – CEP, do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, situado a Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 – 490, Campina Grande-PB, Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br; Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande - PB, _____ de _____ de 201__.

Paciente / Responsável

.....

Testemunha 1: _____
Nome / RG / Telefone

Testemunha 2: _____
Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Pesquisa:

Dra. **MARIA TERESA NASCIMENTO SILVA**
ALERGIA E IMUNOLOGIA

Telefone para contato: (83) 9971-3446

Endereço profissional: Rua Carlos Chagas, S/N – São José – Campina Grande – PB – CEP: 58401-490

**APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
MENORES DE 18 ANOS**

**Universidade Federal de Campina Grande – UFCG
Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PESQUISA: ANÁLISE CLÍNICA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE**

Seu filho está sendo convidado a participar desta pesquisa acima citada. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo(a), que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem ao seu (sua) filho(a).

Eu, RG, inscrito no CPFabaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meu(minha) filho(a), nascido(a) em ____ / ____ / _____, seja voluntário do estudo “**ANÁLISE CLÍNICA DA HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM UNIDADES DE SAÚDE**”. Obtive todas as informações necessárias e fui esclarecido(a) quanto a todas as dúvidas apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para acrescentar conhecimentos sobre as possíveis causas de **hipersensibilidade aos AINEs**;
- II) A participação nesta pesquisa não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação a procedimentos clínicos relacionados ao estudo;
- III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração a este estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- IV) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico, nem irá interferir no atendimento ou tratamento médico;

V) Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;

VI) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Caso me sinta prejudicado(a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos – CEP, do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, situado a Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 – 490, Campina Grande-PB, Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br; Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande - PB, _____ de _____ de 201__.

Paciente / Responsável

.....

Testemunha 1: _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2: _____

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Pesquisa:

Dra. **MARIA TERESA NASCIMENTO SILVA**
ALERGIA E IMUNOLOGIA

Telefone para contato: (83) 9971-3446

Endereço profissional: Rua Carlos Chagas, S/N – São José – Campina Grande – PB – CEP: 58401-490

APÊNDICE 3 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS*

QUESTIONÁRIO SOBRE HISTÓRICO DE USO E HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Nome: _____

Data: _____

Data da última reação de hipersensibilidade: _____

Qual o medicamento? _____

Ácido acetilsalicílico	AAS, aspirina, Coristina D, Doril, Engov, Melhoral C, Sinutav, Sonrisal
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento?	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Diclofenaco	Cataflam, Tandrila, Flotac, Voltaren
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Dipirona	Apracur, Benegrip, Lisador, Neosaldina, Novalgina
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____

* Este questionário foi validado na Dissertação para obtenção de Mestrado, intitulado “Validação do teste de ativação de basófilos no diagnóstico de reações de hipersensibilidade a antiinflamatórios não esteroidais”, de Denise Shimbo Misumi, orientada pela Dra. Cristina Maria Kokron, na Universidade de São Paulo, no ano de 2013.

Paracetamol	Descon, Naldecon, Resfenol, Resprin, Sonridor, Tandrilax, Trimedal, Tylenox, Tylex
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Nimesulida	Nisulid, Arflex
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Ibuprofeno	Advil, Alivium, Capsfen, Motrin
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Piroxicam	Floxicam, Feldene
Já tomou?	SIM NÃO
Teve algum sintoma?	SIM NÃO
Quanto tempo depois de tomar o medicamento	
Sintomas e localização	Urticária _____ Angioedema _____ Outros _____
Outras alergias	
Medicamentos em uso	