



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Trabalho Final de Mestrado

**Uma verdade conveniente sobre os β -lactâmicos - Caracterização das
Reacções Adversas Medicamentosas aos β -lactâmicos notificadas
espontaneamente nos últimos 15 anos, entre 1 Janeiro de 2000 a 31
Dezembro de 2015**

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica

Faculdade de Medicina de Lisboa

Autor: Tânia Catarina Gomes dos Santos

Orientador: Mário Miguel Rosa

Ano lectivo: 2015/2016

Resumo

Preâmbulo: As Reacções Adversas Medicamentosas (RAM's) incluem todos os efeitos adversos relacionados com a administração de um fármaco. Estas incluem as reacções de hipersensibilidade, que se restringem às mediadas pelo sistema imunitário em pessoas sensíveis ao estímulo, descritas como 5 a 10% dos casos. Os antibióticos β -lactâmicos são o grupo de mais prescrito em Portugal, verificando-se que cerca de 10% da população refere ser alérgica à penicilina, quando no entanto cerca de 90% desses toleram a penicilina.

Objectivos: Analisar e caracterizar detalhadamente as RAM's notificadas espontaneamente de todos os β -lactâmicos entre 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015 e diferenciar reacções alérgicas de outro tipo de reacções medicamentosas.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo da base de dados do SNF, inclui todos os casos de RAMs aos β -lactâmicos notificados entre 2000 e 2015. As RAMs foram agrupadas de acordo com a classificação MedDRA.

Resultados: Houve 1674 casos de RAMs notificadas aos β -lactâmicos entre 2000 e 2015. Dos 1674 casos, 54% representam casos de reacções alérgicas e 46% casos de reacções não alérgicas. Dentro dos casos alérgicos a reacção mais frequente foi o *rash*. A percentagem de casos graves era sobreponível nos 2 grupos, cerca de 75%. A hospitalização também foi o critério de gravidade mais frequente entre os dois grupos. Contudo, a taxa de mortalidade foi maior no grupo dos casos não alérgicos com 4,5% em comparação aos 1,6% dos casos alérgicos. Já a percentagem de cura foi maior nos casos alérgicos em relação aos casos não alérgicos, 80,6% vs 63,1%. Já a via de administração mais associada com reacções alérgicas foi a via oral, com 46,9% dos casos.

Conclusões: 5,8% do número total de notificações de RAMs entre 2000 e 2015 referiam-se aos β -lactâmicos, tendo sido a maioria delas relativas a reacções de alergia, possivelmente mais valorizadas pelos profissionais de saúde. Contudo, continua a ser importante referenciar estes casos para consultas de imunoalergologia de forma a identificar a sua sensibilidade aos β -lactâmicos.

Palavras – chave: β -lactâmicos; reacção adversa medicamentosa; farmacovigilância; notificação espontânea de reacções adversas medicamentosas; reacções do tipo B; reacções do tipo I: anafilácticas ou de hipersensibilidade imediata; testes de imunossensibilidade a antibióticos.

Abstract

Context: Adverse drug reactions (ADRs) include all the adverse reactions related to the administration of a drug. These include hypersensitivity reactions, the ADRs due to the immune system in people sensitive to that challenge. Hypersensitivity reactions account for 5 to 10% of the ADRs. β -lactam antibiotics are the most used antibiotics in Portugal and about 10% of the population says they're allergic to penicillin, but it's estimated that about 90% of those will tolerate treatment with penicillin.

Objectives: Analyze and characterize the spontaneously notified ARDs to all β -lactam antibiotics between January 1st 2000 and December 31st 2015, differentiating allergic from non-allergic reactions.

Methods: Observational retrospective study of the national pharmacovigilance system database including all notified ARDs to β -lactam antibiotics between 2000 and 2015. The ARDs were grouped according to the MedDRA classification.

Results: There were 1674 notified ADR to β -lactam antibiotics between 2000 and 2015. 54% were allergic reactions and 46% were non-allergic reactions. Among the allergic reactions, the most frequent sign was the rash. The percentage of severe cases was nearly the same in both groups, around 75%. Hospitalization was the most frequently described severity criterion among both groups. However, the mortality rate was higher in the non-allergic group with 4,5% (compared to 1,6% in the allergic group). The percentage of cure was higher in the allergic cases than that of the non-allergic (80,6% vs. 63,1%). The route of administration that was associated the most with allergic reactions was the oral route, with 46,9% of the cases.

Conclusions: 5,8% of all the ADRs notified between 2000 and 2015 were caused by β -lactam antibiotics. Most of them were allergy reactions, which suggests these are the most important for the healthcare professionals. However, it's still important to reference these cases to an immunoallergologist so that he can identify the patient's sensitivity to β -lactam antibiotics.

Keywords: β -lactam antibiotics; adverse drug reaction; pharmacovigilance; spontaneous notification of adverse drug reactions; type B reaction; type I reactions: anaphylactic or immediate hypersensitivity; immunosensitivity tests to antibiotics.

Glossário

- ADR – Adverse Drugs Reactions
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Code
- DDD – Dose diária definida
- DHD – DDD por mil habitantes por dia
- IM – Intramuscular
- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- IV – Intravenous
- MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities
- PT – Preferred Term
- RAM's - Reacções Adversas Medicamentosas
- SMQ – Standardised MedDRA Queries
- SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância
- TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado
- UFLVT - Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa

Introdução

Os antibióticos têm demonstrado uma eficácia inquestionável no tratamento das infecções, sendo a sua utilidade terapêutica indiscutível. Contudo, após a sua introdução na prática clínica, rapidamente se verificou que diferentes microorganismos eram susceptíveis de adquirir resistência a fármacos a que inicialmente eram sensíveis. A utilização generalizada e precoce de uma terapêutica de largo espectro favorece, ao eliminar as estirpes sensíveis, o crescimento e selecção de microorganismos resistentes. ^[1]

As penicilinas foram os primeiros “verdadeiros antibióticos” a ser introduzidos na clínica e a desempenhar um papel fundamental no tratamento de infecções. Estas pertencem ao grupo dos β -lactâmicos, que são fármacos que actuam na inibição da síntese da parede bacteriana e na activação do seu sistema autolítico endógeno. ^[1] Neste grupo encontramos ainda as Cefalosporinas, os Monobactamos, os Carbapenemes e as associações de penicilinas com inibidores das β -lactamases.

Os β -lactâmicos são o grupo de antibióticos mais prescrito em Portugal, representando quase 2/3 de DHD de todos os antibióticos consumidos em Portugal Continental em ambulatório. ^[2]

Contudo os antibióticos não trazem só benefícios; como qualquer fármaco, existem riscos associados ao seu uso no dia-a-dia. Algumas das reacções adversas induzidas pelos antimicrobianos são reacções alérgicas, diarreias, náuseas, nefro e ototoxicidade e mielossupressão. ^{[1][3]}

A evidência disponível mostra que a iatrogenia medicamentosa tem uma prevalência superior ao aceitável, uma vez que diversos trabalhos apontam para a possibilidade da sua prevenção em 28% a 56% dos casos. ^[4]

As Reacções Adversas Medicamentosas (RAM's) incluem todos os efeitos adversos relacionados com a administração de um fármaco. Estas podem ser desencadeadas por um medicamento de modo previsível ou não, sendo deste modo classificadas em tipo A, dependentes da dose administrada e da concentração atingida, ou tipo B, que inclui as reacções idiossincrásicas e imunológicas. Existem ainda reacções do tipo C, devidas ao uso prolongado, contínuo, dum medicamento, as do tipo D, deferidas no tempo, as do tipo E, causadas pela suspensão brusca dum fármaco e as do tipo F, por falência terapêutica. Os erros de medicação são ainda outra maneira possível de surgimento de uma reacção adversa associada aos medicamentos. ^[4]

As reacções do tipo B, que incluem reacções imunológicas e, portanto, são relevantes no contexto deste trabalho, têm as seguintes características: 1- Não há relação com a dose (doses pequenas

podem desencadear reacções adversas muito graves); 2 – Não têm relação com os efeitos farmacológicos habituais desse fármaco; 3 – Há um período de latência entre a primeira exposição ao fármaco e a nova exposição e surgimento da reacção imunológica. A re-exposição ou reintrodução do fármaco desencadeia rapidamente a reacção alérgica (ressurgimento). O doente pode desconhecer o contacto prévio; 4 – A reacção desaparece ao suspender a administração do fármaco, desde que não tenham havido lesões orgânicas irreversíveis; 5 – A sintomatologia é geralmente característica de uma reacção imunológica (uma ou várias das características seguintes: febre, erupções cutâneas de tipo diverso, alterações sanguíneas, angioedema, choque anafiláctico, alterações respiratórias, doença do tecido conjuntivo); 6 – Surge numa minoria de doentes recebendo o fármaco; 7 – Pode haver alergia cruzada entre entidades químicas similares. [4]

Nas reacções imunológicas distinguem-se quatro tipos ou mecanismos:

- Reacções do tipo I: são de carácter anafiláctico ou de hipersensibilidade imediata. O fármaco interage com IgEs fixadas a células, geralmente mastócitos ou basófilos. Esta reacção provoca mecanismos de libertação de mediadores endógenos (histamina, 5-HT, cininas, eicosanóides, citocinas). Clinicamente pode manifestar-se como urticária, rinite, broncoespasmo, angioedema, choque anafiláctico. A alergia desenvolve-se em minutos e dura 1-2 horas. Os doentes com uma história de reacções imunitárias a fármacos têm cerca de 4 vezes maior probabilidade de ter outra reacção adversa imunológica. [4]

- Reacções do tipo II: São de carácter citotóxico, dependente de anticorpos. Os anticorpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactivam com o fármaco ou o hapteno farmacológico que se encontra unido à membrana duma célula, a qual, pode ser uma plaqueta ou um leucócito. O complemento pode ser activado e haver lise celular, o que tem como consequência hemólise e anemia, trombocitopenia ou leucopenia. [4]

- Reacções do tipo III ou por complexos imunes: o anticorpo IgG combina-se com o hapteno farmacológico na própria circulação, formando-se um complexo antígeno-anticorpo que se deposita nas paredes vasculares que, ao activar-se o sistema do complemento, causa lesão vascular (vasculite). São exemplos deste tipo de reacções a doença do soro (febre, urticária, artrite, adenopatia, erupção máculo-papular), a glomerulonefrite e a poliartrite. [4]

- Reacções do tipo IV ou de hipersensibilidade deferida: o hapteno farmacológico sensibiliza linfócitos que se infiltram nos tecidos. Quando o linfócito entra em contacto com o antígeno,

desencadeia-se uma reacção inflamatória tecidual. Um exemplo deste tipo de reacção é a dermatite por contacto. [4]

São portanto as reacções do tipo I, as chamadas “verdadeiras alergias”, as reacções de interesse para projecto.

De todas as reacções adversas, as reacções de hipersensibilidades representam apenas 5 a 10% dos casos. [5]

No caso das penicilinas, a alergia a uma penicilina indica potencial alergia a todas as penicilinas, no entanto esta reactividade cruzada varia entre os grupos dos β -lactâmicos. [6] As pessoas com alergia mediada por IgE's à penicilina podem ser reactivas ao anel beta-lactâmico na sua estrutura, que é comum a todas as penicilinas, ou ao grupo R presente nas cadeias laterais das penicilinas e que permite diferenciar diferentes penicilinas. Isso explica a reactividade cruzada entre os β -lactâmicos. [6]

A alergia não confirmada aos β -lactâmicos tem sido cada vez mais reconhecida como um problema de Saúde Pública. [9] Cerca de 10% da população refere ser alérgica à penicilina, no entanto cerca de 90% desses toleram a penicilina. [6][7][8] O elevado número de pessoas que refere “alergia” às penicilinas tem condicionado a abordagem terapêutica para várias infecções, tais como sífilis, amigdalites, endocardites infecciosas, abscessos dentários, entre outras, o que leva a que os clínicos optem por antibióticos de largo espectro, o que acarreta um grave problema, não só pelos elevados custos das terapêuticas alternativas, mas pelo maior número de efeitos indesejáveis e pelo surgimento de resistências a fármacos mais potentes.

Actualmente a alergia aos β -lactâmicos pode ser avaliada de forma segura, pois em doentes com uma história clínica apropriada de alergia à penicilina, usando apenas os testes cutâneos (Prick Test e Testes intradérmicos) com reagentes como a penicilina G nativa e o peniciloil-polilisina é possível ter um resultado seguro. Quando estes testes cutâneos dão resultado negativo, protocola-se ainda a realização de uma prova oral de 250 mg de amoxicilina, seguido de 1 h de observação, para confirmar que não há hipersensibilidade. [9][10][11] No entanto, se estes testes não se encontrarem disponíveis é possível realizar um desafio terapêutico, onde se administra, via oral, intramuscular ou ainda endovenosa, uma dose muito baixa do antibiótico e se vai aumentando as doses pregressivamente, a cada 30 min (IM e EV) ou 30 a 90 min (ORAL) até se atingir a dose terapêutica. [10][11]

Milhões de pessoas falsamente rotuladas de alérgicas à penicilina devem ser avaliadas com segurança para permitir que se usem antibióticos do grupo dos β -lactâmicos e assim evitar a morbilidade associada à evicção destes. ^[9] Haverá ainda uma taxa de 1 a 2% de reacções adversas relatadas com o uso terapêutico de todos os β -lactâmicos, mesmo com o uso de métodos optimizados para determinação da imunossensibilidade a eles. No entanto, apenas uma pequena minoria dessas novas reacções serão mediadas por IgE. ^[9]

A literatura mais recente suporta que testes adequados de imunossensibilidade a antibióticos, quer in vitro, quer in vivo, com posterior alerta dos individuos com resultados positivos, pode diminuir o uso de antibióticos de largo espectro, os custos, a duração dos internamentos e mortalidade. ^{[12][13][14]}

Um programa que permita o seguimento e acesso ao processo do doente alérgico a nível hospitalar, quer em contexto de internamento, quer em ambulatório, representa uma oportunidade para melhorar os resultados da utilização de antibióticos. ^{[12][14]}

Proponho-me assim neste estudo a analisar e a caracterizar detalhadamente as RAM's notificadas espontaneamente de todos os β -lactâmicos entre 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015 e diferenciar reacções alérgicas de outro tipo de reacções medicamentosas, fazendo assim uma aproximação do número de pessoas alérgicas aos β -lactâmicos em Portugal. Compararei posteriormente o resultado com os dados de outros países, analisando qual a melhor abordagem após uma reacção alérgica à exposição de β -lactâmicos, isto é, medicar com antibiótico de largo espectro ou realizar testes de imunossensibilidade.

Material e Métodos

Este é um estudo retrospectivo observacional de base de dados (corte transversal/estudo transversal).^[15]

a) Colheita de dados

Os dados relativos às notificações de RAM foram pedidos através de um pedido formal, feito com a ajuda da Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa (UFLVT) / Laboratório de Farmacologia Clínica. (Anexo 1)

Este pedido foi dirigido ao INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, que é o órgão do governo responsável perante o Ministério da Saúde Português. Com este pedido recebi uma base de dados informatizada, que me permitiu explorar os dados.

O período de tempo analisado foi de 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015, em todo Portugal Continental e Ilhas, e contempla todas as RAM's notificadas sobre os β -lactâmicos.

As substâncias estudadas pertencem ao grupo dos β -lactâmicos, que são antibióticos e que segundo a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) pertencem ao grupo J – Anti-infecciosos gerais para uso sistémico.

No que respeita a todas as notificações disponíveis, as variáveis podem agrupar-se em:

- Número total de notificações e número total de notificações por ano;
- Data da notificação, região do notificador, tipo de notificador;
- Dados demográficos do paciente: sexo; idade e grupo etário;
- Dados das RAM: o número total de manifestações clínicas descritas, quais são reacções de hipersensibilidade tipo I e quais são as outras reacções adversas, início, fim e duração da clínica da reacção, gravidade, evolução;
- Medicamentos: número de substâncias envolvidas, tanto pela avaliação da causalidade do notificador, como da entidade reguladora, substância activa do medicamento(s), a duração do tratamento e via de administração.

Neste processo foi usado o MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) ^[16] para detalhar sintomas, sinais, indicações terapêuticas.

b) Gestão de dados e análise estatística

Como o objectivo do trabalho é distinguir as reacções de hipersensibilidade do tipo I (“verdadeiras alergias”) das outras reacções adversas aos β -lactâmicos, e dentro das reacções de hipersensibilidade do tipo I saber quais os tipos de reacções alérgicas mais frequentes, decidi usar a lista do MedDRA que mais se adequa, e que é a SMQ "Anaphylactic reaction". (Anexo 2) Com esta, tenho uma lista de PT (Preferred Terms) relacionados com 3 grandes grupos de sintomas anafiláticos ("Upper Airway/ Respiratory, Angioedema/ Urticaria/ Pruritus/ Flush, and Cardiovascular/ Hypotension").

A partir dos 1674 casos fiz uma lista com todos os MedDRA PTs reportados, dando uma lista com 745 PTs diferentes, que representam 745 reacções diferentes.

De seguida cruzei a lista de PTs reportados com a lista de PTs da SMQ “Anaphylactic reaction” e obtive uma lista final (com 53 PTs) para definir os casos reportados em alérgicos ou não-alérgicos.

Tendo em conta esta divisão decidi criar uma lista de objectivos traçados com os dados, organizando da seguinte maneira:

DADOS GERAIS

- 1 – Número total de casos;
- 2 – Número de casos por ano;
- 3 – Regiões que mais notificaram;
- 4 – Grupo que mais notificou (médico, doente, familiar);
- 5 – Grupos etários mais afectados: [0 – 2 meses[; [2 meses – 3 anos[; [3 – 12 anos[; [12 – 18 anos[; [18 – 64 anos], 65 ou mais anos.;
- 6 – Sexo mais afectado;

DADOS PARTICULARES E COMPARATIVOS

- 7 – Quantos casos foram alérgicos? Quantos casos foram não alérgicos?
- 8 – Quantidade de cada reacção alérgica dentro dos casos considerados alérgicos;
- 9 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados não alérgicos;

10 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos alérgicos, dos não alérgicos e global.

11 - Gravidade das Reacções (quer nos alérgicos, quer nos não alérgicos);

12 – Critérios de gravidade mais frequentes (quer nos alérgicos, quer nos não alérgicos);

13 – Evolução da RAM (quer nos alérgicos, quer nos não alérgicos);

DADOS ESPECÍFICOS DAS REACÇÕES ALÉRGICAS

14 – Número de medicamentos suspeitos ou interactuantes (nas reacções alérgicas);

15 – Substâncias activas que causaram reacções (nº de reacções atribuídas a cada substância), isto é, quais os fármacos que causaram mais reacções alérgicas;

16 – Vias de administração que causaram mais reacções alérgicas.

Toda a análise estatística foi feita usando o programa de computador *Excel*.

Resultados

Análise e características das RAM's notificadas espontaneamente de todos os β -lactâmicos entre 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015

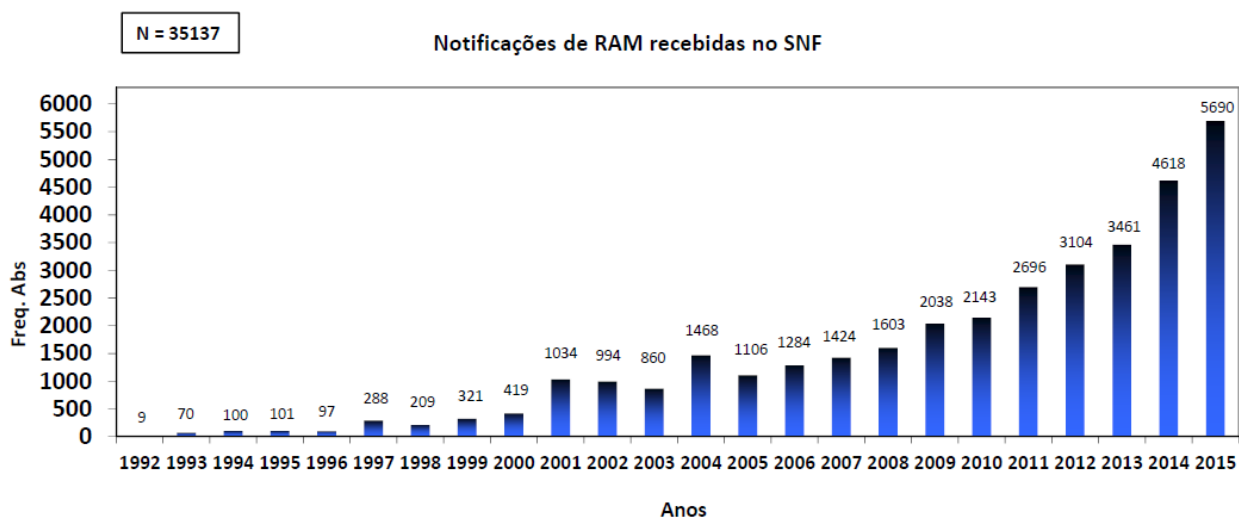


Gráfico 1 – Número total de RAMs notificadas espontaneamente recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância entre 1992 e 2015. ^[17]

Durante o intervalo analisado, entre 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015, houve 1958 Notificações de RAMs aos β -lactâmicos, o que significa que aproximadamente 5,8% de todas as RAMs notificadas neste intervalo (33942) se referiam aos β -lactâmicos.

A base de dados vinha dividida em Notificações (1958) e em Casos Notificados (1674), tendo em conta esta divisão decidi mudar o foco do estudo e em vez de trabalhar as notificações em geral, trabalhei os casos notificados, o que impede que haja repetições de casos pois as notificações gerais representam todas as notificações feitas, incluindo aquelas em que mais do que um notificador notificou o mesmo caso, como por exemplo, o médico e o farmacêutico.

Começando então pelos **dados gerais**, foram notificados 1674 casos. Dentro destes o ano de 2015 foi o ano com maior número de casos notificados, 316 casos (18,9%), seguido do ano de 2014 com 199 casos (11,9%) e o ano de 2011 com 131 casos (7,9%). Já os anos com menos casos notificados foram o ano de 2000, com apenas 20 casos notificados (1,2%) e o ano de 2001, com 52 casos notificados (3,1%).

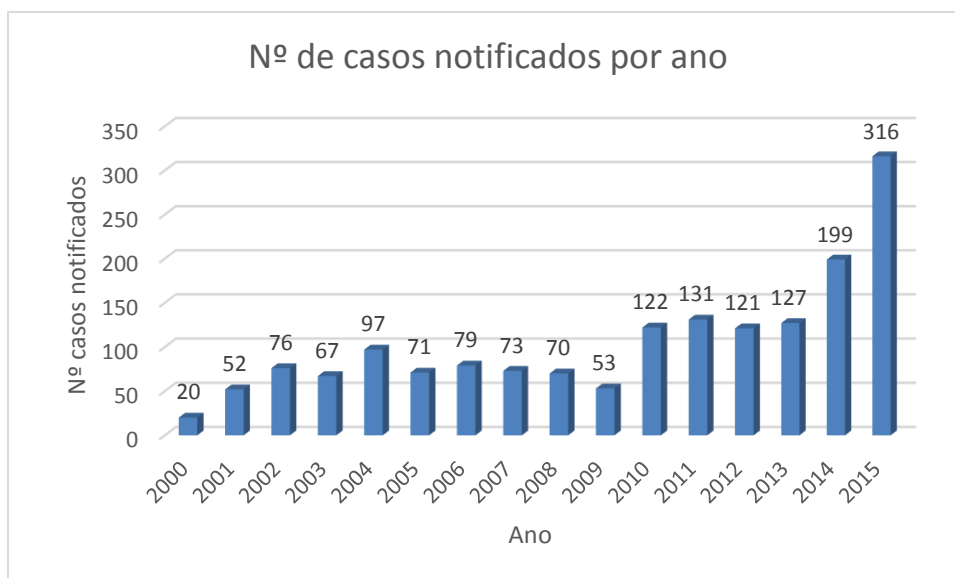


Gráfico 2 – Nº de casos notificados de β -lactâmicos por ano

A região que notificou o maior número de casos de RAMs aos β -lactâmicos foi a Região do Norte, com 704 casos notificados, o que perfaz cerca de 42,1% de todos os casos. De seguida temos a Transmissão por via Electrónica, que não nos permite conhecer a origem do caso notificado, com 274 casos notificados (16,6%) e em 3º lugar a Região de Lisboa e Vale do Tejo, com 236 casos notificados, portanto certa de 14,1% de todos os casos. As Regiões que menos casos notificaram foram a Região da Madeira, com 2 casos notificados (0,1%) e a Região dos Açores, com 7 casos notificados (0,4%).

Ainda a destacar que houve 140 casos notificados (8,4%) dirigidos directamente ao INFARMED* logo, também sem o lugar de origem.

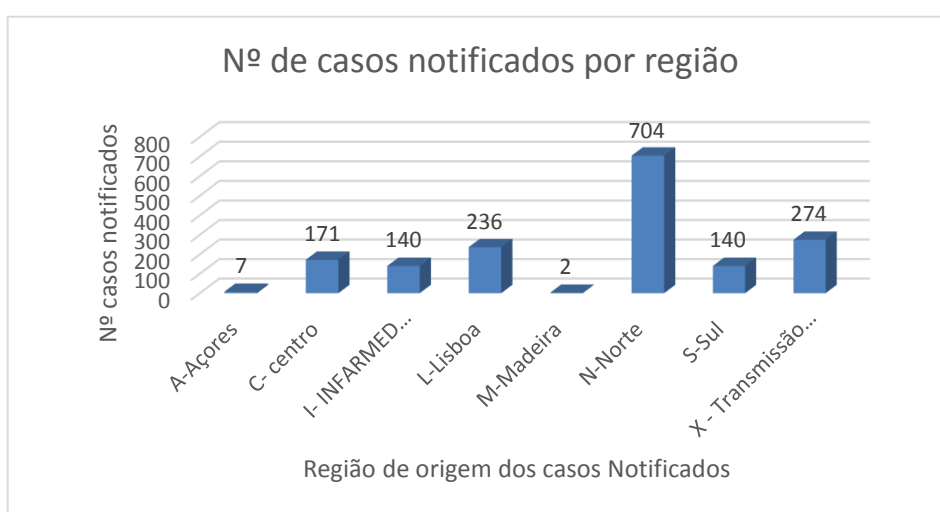


Gráfico 3 – Nº de casos notificados por região

*Casos notificados que foram recebidos por outra via que não transmissão eletrónica (carta, mail, etc.) ou casos notificados que foram recebidos e processados directamente no INFARMED/dgrm com origem em: 1) PS (nas fases em que ainda não existiam URF ou em fases em que dada URF não estava em funcionamento) ou 2) nalguma instituição de saúde (ex: notificação directa ao INFARMED por determinado organismo, como CIAV) ou: 3) nalguma base de dados de registo de onde tenha sido retirada informação de RAM.

Dentro das 1958 notificações de RAM's aos β -lactâmicos podemos dividi-las entre tendo origem no Titular de AIM ou não. Como podemos ver na tabela 1, 619 notificações foram reportadas pela Indústria, enquanto que 1339 notificações foram reportadas fora da Indústria.

Dentro do grupo das notificações reportadas pelo TAIM, as entidades que mais notificaram foram os médicos, com 41 notificações e os outros profissionais de saúde, com 31 notificações. No entanto a maioria das notificações (542) têm origem desconhecida.

No grupo não notificado pelo TAIM as entidades que mais notificaram foram novamente os médicos, com 926 notificações. Em segundo lugar temos os farmacêuticos, com 330 notificações e em terceiro lugar os enfermeiros, com 51 notificações.

Origem notificação	
Indústria	619
Ind-Farmacêutico	4
Ind-Médico	41
Ind-Médico;Médico;Utente ou outro não	1
Ind-Outro Profissional de Saúde	31
Ind-Descohecido	542
Não Indústria	1339
Ñ ind-Enfermeiro	51
Ñ ind-Farmacêutico	330
Ñ ind-Farmacêutico;Médico	3
Ñ ind-Farmacêutico;Médico;Enfermeiro	1
Ñ ind-Médico	926
Ñ ind-Médico dentista	5
Ñ ind-Médico;Enfermeiro	1
Ñ ind-Outro Profissional de Saúde	2
Ñ ind-Outros (p.e. doentes)	18
Ñ ind-Técnico de farmácia	2
Total	1958

Tabela 1 – Nº de notificações por Notificador

Os grupos etários mais afectados nos casos notificados foram o grupo entre os [18 – 65 anos[, com 546 casos, isto é 33% dos casos e o grupo com 65 anos ou mais, com 195 casos (12%).

O grupo etário com menos casos notificados foi o grupo dos [0 – 2 meses[, com 5 casos notificados (0%).

Infelizmente houve 627 casos não discriminados, o que significa que em 37% dos casos não conhecemos a idade do indivíduo afectado.

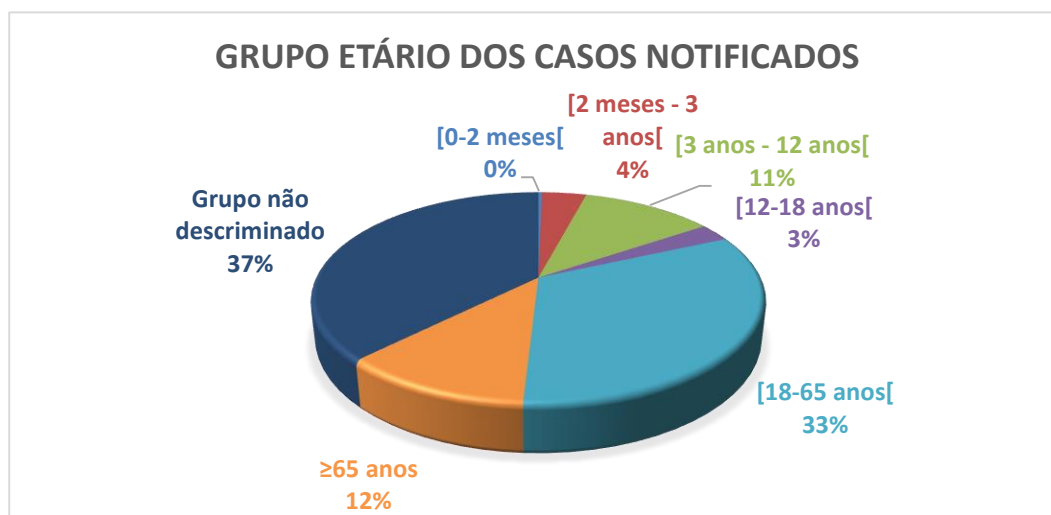


Gráfico 4 – Grupo etário dos casos notificados

Em relação ao género dos casos notificados a maioria pertence ao género feminino, tendo 990 casos, o que perfaz um total de 59% de todos os casos notificados. Por outro lado, houveram 648 casos pertencentes ao género masculino, fazendo um total de 39% de todos os casos notificados. Infelizmente 36 casos não foram discriminados no que toca ao género (2%).

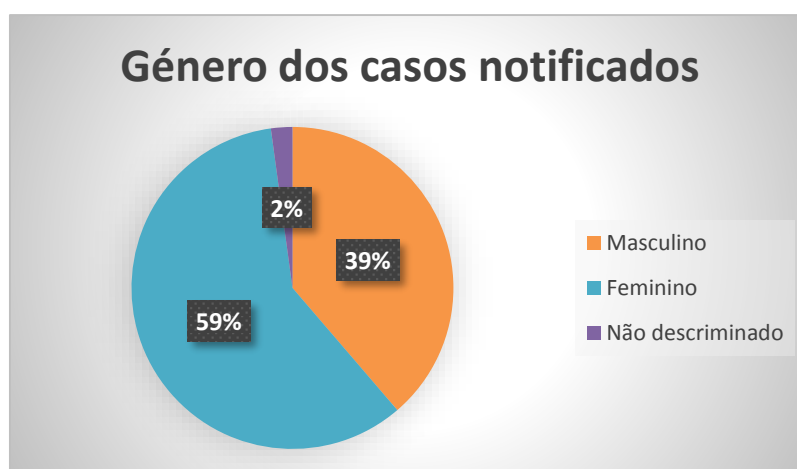


Gráfico 5 – Género dos casos notificados

Passando agora aos **dados particulares e comparativos**, dos 1674 casos notificados, 896 representam casos de reacções alérgicas (54%), enquanto que 778 representam casos de reacções não alérgicas (46%).

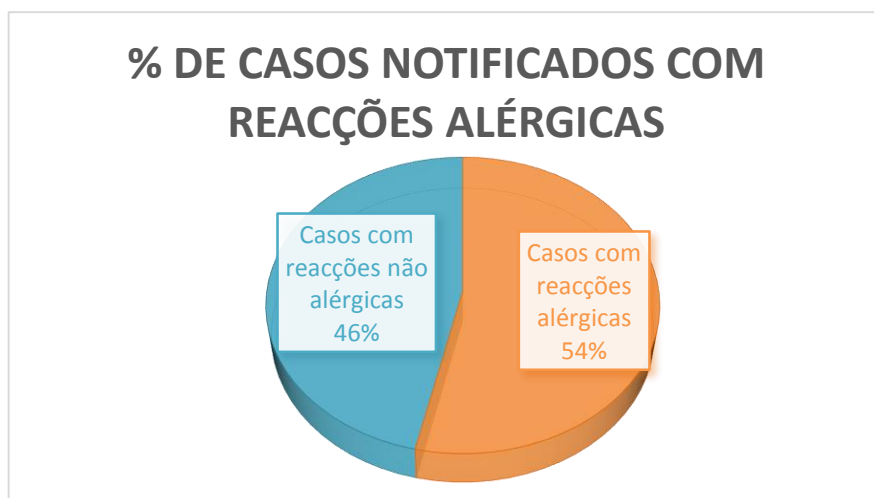


Gráfico 6 - % de casos notificados com reacções alérgicas

Dentro dos 896 casos de reacções alérgicas houve um total de 53 tipos de reacções alérgicas diferentes (tendo em conta o MedDRA a SMQ "Anaphylactic reaction"). É de salientar que cada caso notificado pode ter tido mais do que uma reacção alérgica, e ao contabilizarmos todas, obtemos um total de 1667 reacções alérgicas. Dentro destas, as reacções que mais frequentemente ocorreram foram o rash, com 259 reacções, depois o prurido com 215 reacções, a urticária com 185 reacções, o eritema com 132 reacções e a dispneia com 108 reacções. As reacções menos frequentes foram: asma, inchaço dos lábios, obstrução nasal, inchaço orofaríngeo, prurido alérgico, sensação de corpo estranho, língua inchada e urticária papular, tendo apenas ocorrido uma única vez cada.

Tipos reacções alérgicas	Nº de reacções alérgicas
Rash	259
Pruritus	215
Urticaria	185
Erythema	132
Dyspnoea	108
Rash pruritic	90
Face oedema	71
Rash erythematous	68
Anaphylactic reaction	55
Angioedema	54
Hypotension	45
Generalised erythema	42
Lip oedema	42

Anaphylactic shock	39
Eyelid oedema	35
Bronchospasm	23
Periorbital oedema	19
Tongue oedema	18
Cough	14
Laryngeal oedema	14
Wheezing	13
Stridor	11
Chest discomfort	10
Oedema	10
Cyanosis	9
Respiratory failure	8
Anaphylactoid reaction	7
Flushing	7
Oedema mouth	7
Eye oedema	6
Cardio-respiratory arrest	5
Respiratory distress	5
Shock	4
Tachypnoea	5
Circumoral oedema	3
Eye swelling	3
Throat tightness	3
Cardiac arrest	1
Choking sensation	2
Circulatory collapse	2
Eye pruritus	2
Ocular hyperaemia	2
Respiratory arrest	2
Sneezing	2
Type I hypersensitivity	2
Asthma	1
Lip swelling	1
Nasal obstruction	1
Oropharyngeal swelling	1
Pruritus allergic	1
Sensation of foreign body	1
Swollen tongue	1
Urticaria papular	1

Tabela 2 – Frequência de ocorrência de cada tipo de reacção alérgica dentro dos casos considerados alérgicos

Dos 778 casos de reacções não alérgicas houve um total de 535 tipos de reacções não alérgicas diferentes. É de salientar novamente, que cada caso notificado pode ter tido mais do que uma reacção não alérgica, e ao contabilizarmos todas, obtemos um total de 1772 reacções não alérgicas. Dentro destas, as 20 reacções que mais frequentemente ocorreram estão tabeladas abaixo.

Tipos de reacções não alérgicas	Nº de reacções não alérgicas
Rash maculo-papular	67
Vomiting	66
Rash generalised	56
Diarrhoea	55
Nausea	47
Pyrexia	26
Alanine aminotransferase increased	24
Drug ineffective	24
Abdominal pain	23
Aspartate aminotransferase increased	23
Pruritus generalised	23
Rash papular	22
Dizziness	20
Serum sickness-like reaction	20
Gamma-glutamyltransferase increased	19
Rash macular	19
Leukopenia	17
Malaise	16
Toxic skin eruption	16
Headache	15

Tabela 3 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados não alérgicos (Anexo 3 – Completa)

Dos 896 casos de reacções alérgicas houve um total de 345 tipos de reacções não alérgicas diferentes. Cada caso notificado pode ter tido mais do que uma reacção não alérgica, e ao contabilizarmos todas obtemos um total de 1325 reacções não alérgicas. Dentro destas, as 20 reacções que mais frequentemente ocorreram estão tabeladas na tabela 4.

Tipos de reacções não alérgicas	Nº de reacções não alérgicas
Rash maculo-papular	98
Rash generalised	85
Oedema peripheral	58
Rash papular	50
Rash macular	39
Pyrexia	36
Vomiting	33
Pruritus generalised	29
Skin exfoliation	22
Toxic skin eruption	21
Hypersensitivity	21
Localised oedema	20
Nausea	19
Hyperhidrosis	19
Diarrhoea	19
Malaise	18
Tachycardia	17
Feeling hot	16
Skin lesion	13
Dizziness	13

Tabela 4 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados alérgicos (Anexo 4 – Completa)

Relativamente aos 896 casos de reacções alérgicas temos 680 reacções graves e 216 reacções não graves.

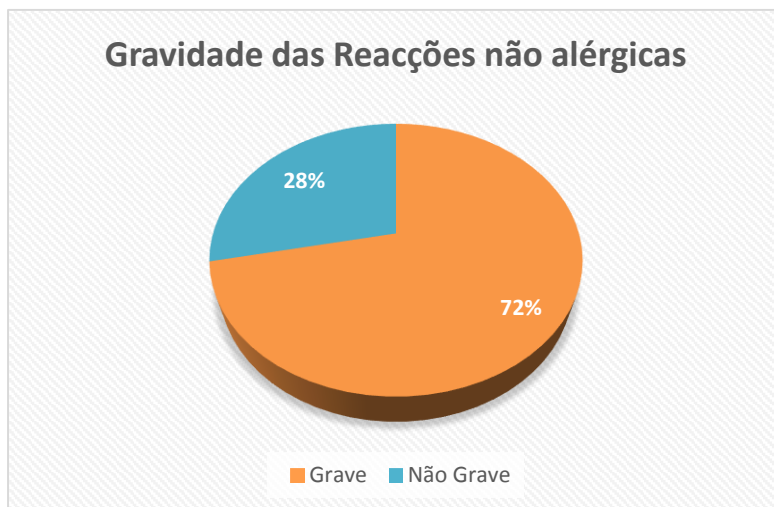


Gráfico 7 – Gravidade dos casos com reacções alérgicas

Relativamente aos 778 casos de reacções não alérgicas temos 558 reacções graves e 220 reacções não graves.

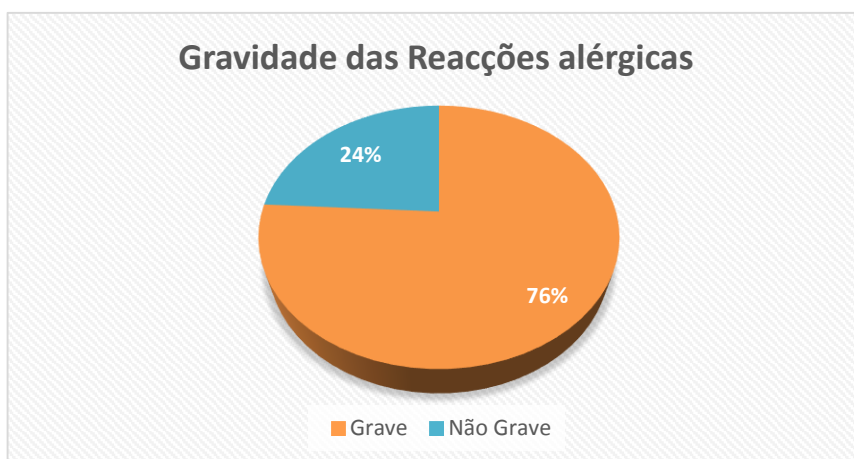


Gráfico 8 – Gravidade dos casos com reacções não alérgicas

Reacções alérgicas

Nos 896 casos de reacções alérgicas os critérios de gravidade mais frequentes foram a hospitalização com 142 casos, o risco de vida de com 65 casos, o risco de vida mais hospitalização com 32 casos e a hospitalização mais “outra” com 20 casos. Temos 218 casos sem critérios de gravidade especificados, estes representam os 216 casos de reacções não graves mais 2 casos que estão classificados como graves, mas que não foi descrito o critério de gravidade. Temos ainda 370 casos com o critério “outra”, não podendo saber que tipo de gravidade representa.

Houve ao todo 14 casos de morte (incluindo os casos que têm mais do que um critério de gravidade).

Critérios de gravidade nos alérgicos	Nº de casos
Hospitalização	142
Risco de Vida	65
Risco de Vida; Hospitalização	32
Hospitalização; Outra	20
Incapacitante (temporária ou definitiva)	15
Morte	8
Risco de Vida; Outra	7
Incapacitante (temporária ou definitiva); Hospitalização	6
Incapacitante (temporária ou definitiva); Outra	3
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida; Hospitalização	2
Morte; Outra	2
Risco de Vida; Morte	2
Anomalia Congénita; Outra	1
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida; Morte; Hospitalização	1
Morte; Hospitalização	1
Risco de Vida; Hospitalização; Outra	1
Outra	370
Sem critérios de gravidade especificados	218

Tabela 5 – Critérios de gravidade nos casos com reacções alérgicas

Reacções não alérgicas

Nos 778 casos de reacções não alérgicas os critérios de gravidade mais frequentes foram a hospitalização com 188 casos, a hospitalização mais “outra” com 26 casos e a incapacidade com 26 casos. Ocorreram 221 casos sem critérios de gravidade especificados, estes representam os 220 casos de reacções não graves mais 1 caso que está classificado como grave, mas que não foi descrito o critério de gravidade. Houve 229 casos com o critério “outra”, não podendo então saber que tipo de gravidade representa. Ao todo ocorreram 33 mortes (incluindo os casos que têm mais do que um critério de gravidade).

Critérios de gravidade nos não alérgicos	Nº de casos
Hospitalização	188
Hospitalização; Outra	26
Incapacitante (temporária ou definitiva)	26
Morte	21
Risco de Vida	20
Risco de Vida; Hospitalização	20
Incapacitante (temporária ou definitiva); Hospitalização	4
Morte; Outra	3
Risco de Vida; Hospitalização; Outra	3
Incapacitante (temporária ou definitiva); Outra	2
Morte; Hospitalização	2
Morte; Hospitalização; Outra	2
Risco de Vida; Morte; Hospitalização	2
Incapacitante (temporária ou definitiva); Hospitalização; Outra	1
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida	1
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida; Hospitalização	1
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida; Hospitalização; Outra	1
Incapacitante (temporária ou definitiva); Risco de Vida; Outra	1
Morte; Anomalia Congénita; Hospitalização	1
Risco de Vida; Morte	1
Risco de Vida; Morte; Anomalia Congénita; Hospitalização	1
Risco de Vida; Outra	1
Outra	229
Sem critérios de gravidade especificados	221

Tabela 6 – Critérios de gravidade nos casos com reacções não alérgicas

Reacções alérgicas

Nos 896 casos de reacções alérgicas a evolução das reacções teve um desfecho positivo, tendo 722 casos evoluído para cura (80,6%). No entanto, 70 casos tem uma evolução desconhecida e 53 casos estavam em recuperação aquando da notificação. Houve 14 casos de morte no total (1,6%).

Evolução da reacção nos casos alérgicos	Nº de casos
Cura	722
Desconhecida	70
Em recuperação	53
Morte	12
Cura; Em recuperação	6
Desconhecida; Cura	6
Persiste sem recuperação	6
Desconhecida; Cura; Em recuperação	3
Desconhecida; Em recuperação	3
Morte; Desconhecida	2
Persiste sem recuperação; Desconhecida	2
Persiste sem recuperação; Desconhecida; Cura; Em recuperação	2
Cura com sequelas	1
Cura com sequelas; Cura	1
Persiste sem recuperação; Cura	1
Sem evolução descrita	6

Tabela 7 – Evolução dos casos com reacções alérgicas

Reacções não alérgicas

Nos 778 casos de reacções não alérgicas a maioria dos casos evoluiu para cura, com 491 casos curados (63,1%). No entanto, 103 casos tem uma evolução desconhecida e 79 casos estavam em recuperação aquando da notificação. Houve 35 casos de morte no total (4,5%).

Evolução da reacção nos casos não alérgicos	Nº de casos
Cura	491
Desconhecida	103
Em recuperação	79
Morte	27
Persiste sem recuperação	24
Desconhecida; Cura	14
Cura; Em recuperação	10
Cura com sequelas	8

Desconhecida; Em recuperação	5
Morte; Desconhecida	5
Cura com sequelas; Cura	2
Cura com sequelas; Em recuperação	1
Desconhecida; Cura; Em recuperação	1
Morte; Cura	1
Persiste sem recuperação; Cura	1
Persiste sem recuperação; Desconhecida	1
Persiste sem recuperação; Em recuperação	1
Persiste sem recuperação; Morte	1
Persiste sem recuperação; Morte; Desconhecida; Cura	1
Sem evolução descrita	2

Tabela 8 – Evolução dos casos com reacções não alérgicas

Reacções alérgicas

O número de medicamentos suspeitos ou interactuantes mais frequente foi de 1 medicamento suspeito, estando presente em 734 casos. Com 2 medicamentos suspeitos ou interactuantes o nº de casos foi 104 e com 3 medicamentos suspeitos ou interactuantes o nº de casos foi 50. A destacar encontra-se 1 caso com 13 medicamentos suspeitos ou interactuantes, existindo 2 antibióticos β -lactâmicos e mais 11 associados a comorbilidades do doente, com por exemplo antidepressivos.

Número de medicamentos suspeitos ou interactuantes	Nº de casos
1	734
2	104
3	50
4	1
5	2
6	2
7	0
8	0
9	2
10	0
11	0
12	0
13	1

Tabela 9 – Número de medicamentos suspeitos ou interactuantes nos casos com reacções não alérgicas

Relativamente às substâncias activas que causaram mais reacções alérgicas temos em primeiro lugar a Amoxicilina mais inibidor da enzima lactamase com 359 casos, em 2º lugar a Amoxicilina isolada com 153 casos, em 3º lugar a Cefazolina com 70 casos, em 4º lugar a Piperacilina mais inibidor da enzima e em 5º lugar a Ceftriaxona com 43 casos.

A substância activa que menos reacções alérgicas causou foi a Bacampicilina, com 2 casos.

Ainda é importante referir que 28 casos não tinham qual o antibiótico alvo de pesquisa, 1 caso tinha a furosemida como alvo de pesquisa e 1 caso tinha dois β -lactâmicos com alvos de pesquisa, a piperacilina e a ceftriaxona.

Fármacos que causaram mais reacções	Nº de casos
J01CR02 - amoxicillin and enzyme inhibitor	359
J01CA04 - amoxicillin	153
J01DB04 - cefazolin	70
J01CR05 - piperacillin and enzyme inhibitor	52
J01DD04 - ceftriaxone	43
J01DC02 - cefuroxime	28
J01CF05 - flucloxacillin	26
J01DC04 - cefaclor	21
J01DB07 - cefatrizine	19
J01DH02 - meropenem	14
J01CE08 - benzathine benzylpenicillin	9
J01DC10 - cefprozil	9
J01DD02 - ceftazidime	9
J01CA01 - ampicillin	7
J01DC01 - ceftoxitin	7
J01DD08 - cefixime	7
J01DH51 - imipenem and enzyme inhibitor	6
J01CE01 - benzylpenicillin	5
J01DD01 - cefotaxime	5
J01DH03 - ertapenem	5
J01DB09 - cefradine	4
J01CE30 - combinations	3
J01DF01 - aztreonam	3
J01CA06 - bacampicillin	2

Tabela 10 – Substâncias activas que causaram reacções alérgicas

As seguintes 2 tabelas, tabela 11 e tabela 12 (mais simplificada) representam as vias de administração que causaram mais reacções alérgicas. Como se pode verificar foi a via oral que esteve envolvida em mais casos de reacções alérgicas, com 420 casos (46,9%). A via parentérica, que inclui EV, IM e Inalados, esteve envolvida em 197 casos (22%). Desconhecemos a via de administração de 276 casos.

Via de administração	Nº de casos
Powder for oral suspension	146
Film-coated tablet	108
Powder and solvent for solution for injection	95
Coated tablet	73
Capsule, hard	46
Powder for solution for injection	38
Dispersible tablet	20
Powder for solution for injection or infusion	18
Powder for solution for infusion	14
Tablet	10
Powder and solvent for suspension for injection	10
; Powder for solution for injection	4
Powder for concentrate for solution for infusion	3
Granules for oral suspension	3
Film-coated tablet; Coated tablet	3
EC - Capsule	3
N.D.	2
; Powder for solution for injection or infusion	2
; Powder and solvent for solution for injection	2
; Film-coated tablet	2
; Coated tablet	2
Tablet; Film-coated tablet	1
Powder for solution for injection; N.D.	1
Powder for solution for infusion; Powder for solution for injection or infusion	1
Powder for oral suspension; Powder and solvent for solution for injection	1
Powder for concentrate for solution for infusion; Powder and solvent for solution for injection	1
Powder and solvent for solution for injection; Dispersible tablet	1
Powder and solvent for solution for injection or f	1
Powder and solvent for solution for infusion	1
Oral suspension	1
Modified-release tablet	1
Inhalation vapour, liquid	1
EC - Intravenous infusion	1
EC - Injection	1
Coated tablet; Modified-release tablet	1
; Powder for oral suspension; Powder and solvent for solution for injection	1

; Inhalation vapour, liquid	1
Powder for solution or for suspension for injection	1
Powder for concentrate for solution for infusion	1
Não diz	274

Tabela 11 – Vias de administração que causaram reacções alérgicas

Via de administração	Nº de casos
Oral	420
Parentérico	197
Ambos	3
Indefinido	276

Tabela 12 – Vias de administração que causaram reacções alérgicas

Discussão

Discussão resultados

- Análise e características das RAM's notificadas espontaneamente de todos os β -lactâmicos entre 1 Janeiro de 2000 a 31 Dezembro de 2015

No que diz respeito ao intervalo analisado 5,8% de todas as RAMs notificadas (33942) referiam-se aos β -lactâmicos. O número de notificações tem vindo a aumentar ao longo dos anos; a população está cada vez mais alertada para a importância de identificar os riscos e benefícios dos fármacos, permitindo que estes sejam mais seguros. O mesmo é possível verificar nos casos notificados aos β -lactâmicos, tendo o pico ocorrido em 2015, com 18,9% de casos notificados.

Relativamente às regiões que mais casos notificaram destaca-se a Região do Norte com 42,1% dos casos notificados e a Região de Lisboa e Vale do Tejo com 16,6% dos casos. Estas 2 regiões representam os locais onde se concentra grande parte da população e portanto, onde se concentra grande parte dos profissionais de saúde, o que justifica o maior número de casos notificados.

Tendo em conta a origem das notificações podemos identificar se estas vinham da Indústria ou não, concluindo que houve mais notificações fora da Indústria (1339 contra 619 da Indústria). Tanto dentro como fora da Indústria, a entidade que mais notificou foi o grupo dos médicos com a grande maioria dos casos. No entanto, é importante referir que cerca de 87,6% dos casos notificados pela Indústria têm entidade desconhecida.

O grupo etário mais afectado dentro dos grupos discriminados foi o grupo entre os [18 – 65 anos] representando 52,4% dos casos, tal facto pode-se justificar porque representa o maior grupo e porque representa a maioria da população.

Dentro dos 1674 casos notificados, 896 representam casos de reacções alérgicas (54%), enquanto que 778 representam casos de reacções não alérgicas (46%).

- Nos casos de reacções alérgicas, as reacções adversas alérgicas que mais ocorreram foram: rash, prurido, urticária, eritema, dispneia, rash pruriginoso, edema da face, rash eritematoso, reacção anafilática, angioedema e hipotensão.

- Das reacções não alérgicas, as reacções adversas não alérgicas que mais ocorreram foram: rash maculo-papular, vômito, rash generalizado, diarreia, náuseas, pirexia, aumento da ALT, droga ineficaz, dor abdominal, aumento da AST, prurido generalizado e rash papular.

- Quanto às reacções alérgicas, as reacções adversas não alérgicas que mais ocorreram foram: rash maculo-papular, rash generalizado, edema periférico, rash papular, rash macular, pirexia,

vómitos, prurido generalizado, esfoliação da pele, erupção tóxica da pele, hipersensibilidade e edema localizado.

- Como podemos verificar a classificação do MedDRA SMQ "Anaphylactic reaction", apesar de ter os 3 principais grupos de sintomas anafiláticos ("Upper Airway/Respiratory, Angioedema/Urticaria/ Pruritus/ Flush, and Cardiovascular/Hypotension"), deixa de fora alguns sintomas que poderiam ser representativos de reacções alérgicas, nomeadamente alguns sintomas gastrointestinais e outros tipos de rash. Como podemos ver, este tipo de reacções é bastante frequente entre as manifestações consideradas não alérgicas tanto nos casos alérgicos, como nos casos não alérgicos.

- Portanto o valor 54% de casos alérgicos pode ser subestimado e tal pode significar que os médicos estão mais alertados para as reacções alérgicas ou que realmente estes representam a maioria das RAM's aos β -lactâmicos.

Em relação aos critérios de gravidade estes foram sobreponíveis tanto nos casos alérgicos, como nos casos não alérgicos, existindo uma gravidade de cerca de 75%. Dentro da gravidade, o critério mais frequente em ambos os grupos foi a hospitalização. Contudo o grupo dos casos alérgicos teve cerca do dobro do número de casos em risco de vida [107 casos (12,0%) vs 52 casos (6,7%)], isto incluindo os casos que têm mais do que um critério de gravidade.

Como podemos ver nas tabelas 7 e 8, a evolução de ambos os grupos foi na sua maioria para cura; contudo o grupo dos casos alérgicos apresenta uma percentagem de cura bem maior que o grupo dos casos não alérgicos (82,6% vs 63,1%). Por outro lado, o grupo dos casos não alérgicos apresenta uma percentagem de mortalidade bem maior, cerca de 4,5% contra 1,6% dos casos não alérgicos.

Juntando os critérios de gravidade com a evolução dos casos, podemos verificar que apesar de os dois grupos terem aproximadamente a mesma percentagem de casos considerados graves, e de os casos alérgicos apresentarem maior número de casos em risco de vida, é o grupo dos não alérgicos que apresenta menor taxa de cura e maior número de mortes. Isto pode ser significativo pois apesar de existir maior risco de vida nas reacções alérgicas, são as outras reacções adversas medicamentosas que representam maior perigo de morte para os doentes. Isto também pode ser explicado pelo facto de as pessoas quando têm uma reacção alérgica recorrem mais rapidamente aos serviços de saúde, o mesmo pode não acontecer com manifestações não tão imediatas, nem tão exuberantes, como muitas das não alérgicas.

Já o número de medicamentos suspeitos ou interactuantes mais frequente foi de 1 medicamento suspeito em 734 casos (81,9%). O que faz sentido pois a maioria dos β -lactâmicos são usados em

monoterapia para tratar quadros infecciosos. Os grupos com mais do que um medicamento suspeito relacionam-se com associações medicamentosas de β -lactâmicos, ou mesmo com outros fármacos que o doente toma para as suas comorbilidades, como acontece com o caso que teve 13 medicamentos suspeitos ou interactuantes.

As substâncias activas que mais reacções alérgicas causaram foram a amoxicilina mais inibidor da enzima, com 359 casos, o que seria de esperar pois este é um dos β -lactâmicos mais prescritos no dia-a-dia hospitalar. Assim, este resultado de 359 casos de reacções alérgicas pode ter dois motivos: 1 - este ser um dos β -lactâmicos mais prescritos, 2 - este ser um dos β -lactâmicos mais alergénios. Outras das substâncias activas com grande número de casos alérgicos foram: a amoxicilina isolada, a cefazolina, a piperacilina mais inibidor da enzima e a ceftriaxona.

Quanto à via de administração foi a via oral que apresentou maior número de casos alérgicos, com cerca de 46,9% dos casos. Já a via parentérica, que inclui EV, IM e Inalados, esteve envolvida em 22% casos. Infelizmente, ficamos sem saber qual a via de administração de 30,8% dos casos. A via oral é a via mais usada em ambulatório, enquanto a parentérica é mais usada em meios hospitalares, tal pode-nos indicar (mas sem certezas) que a maioria das RAM's alérgicas reportadas aos β -lactâmicos têm origem extra-hospital.

Infelizmente, não consegui obter dados acerca do número de pessoas alérgicas aos β -lactâmicos em Portugal, isto porque não tinha o número total de β -lactâmicos prescritos neste período, nem a garantia de que todos os casos haviam sido notificados. Nas publicações existentes no INFARMED usam-se apenas cálculos com doses diárias definidas, o que não permite saber ao certo o número absoluto de fármacos prescritos. Este resultado pode ser calculado futuramente se se pedir esta informação ao INFARMED.

Contextualização da literatura

A percentagem reportada de alergias à penicilina é de aproximadamente 10%. Desses, 80-90% terão um teste cutâneo à penicilina negativo, teste este que apenas testa reacções mediadas por IgE. O doente pode afirmar que é alérgico às penicilinas, mas a reacção que experimentou pode ter sido apenas outra reacção adversa ao medicamento (por exemplo intolerância GI) ou atribuída à doença a ser tratada (ou seja, uma erupção cutânea causada por uma infecção viral aquando da toma de amoxicilina).^[18]

A positividade de um teste cutâneo à penicilina também diminui anualmente cerca de 10% após a dita reacção alérgica à penicilina e, cerca de 78% das pessoas alérgicas à penicilina têm testes cutâneos negativos após 10 anos evicção da mesma. ^[18]

Mesmo com estes dados estatísticos muitas pessoas afirmam que são alérgicas aos β -lactâmicos, apesar da grande maioria nunca ter realizado um teste imunológico, e fazendo com que se prescrevam antibióticos de outras classes. Prescrever antibióticos de outras classes em pessoas que reportaram uma suposta reacção alérgica não é o melhor método, pois apresenta algumas desvantagens, nomeadamente poderem ser menos eficazes, podem ter mais efeitos adversos, são de maior espectro, o que aumenta o número de resistências e são normalmente mais caros. ^[18]

Os antibióticos β -lactâmicos compartilham um anel β -comum, aumentando assim o risco de reacções cruzadas. No entanto, não existe um número muito elevado de reacções cruzadas, e tal pode ser explicado pelo facto de os anéis alfa entre as diferentes classes variar. As penicilinas têm um anel de tiazolidina, as cefalosporinas têm um anel di-hidrotiazina, os carbapenemes têm um anel de tiazolidina modificado e os monobactamos não têm o anel alfa. Alguns antibióticos compartilham ainda as mesmas cadeias laterais, o que pode também contribuir para as reacções cruzadas. Este grau de reactividade é muito maior entre antibióticos da mesma classe que entre outras classes, logo, o maior risco deste tipo de reacções encontra-se entre as penicilinas. ^[18]

Uma revisão sobre as reacções cruzadas e pós comercialização de cefalosporinas de 2ª e 3ª geração não revelou aumento das reacções alérgicas nos pacientes com história de alergia à penicilina. Se um paciente tem história de reacção alérgica à penicilina, mas um teste cutâneo negativo, não aumenta o risco de uma reacção cruzada às cefalosporinas. Já em pacientes com história de alergia à penicilina, mas sem teste cutâneo realizado, o risco de uma reacção cruzada às cefalosporinas de 2ª e 3ª G é de cerca de 1%, sendo no então estas reacções anafiláticas. ^[18]

Sob condições fisiológicas, a penicilina é degradada a compostos intermediários que actuam como haptenos. Estes haptenos vão-se ligar a auto-proteínas e desencadear uma resposta imunitária. Aproximadamente 95% da penicilina é degradada à porção penicilloyl que é o principal factor determinante. O resto é degradado a peniciloato e porções penicillanyl que são os determinantes menores. O risco de desenvolver uma reacção adversa a um teste de pele de penicilina é <1% e a reacção é geralmente apenas urticária. ^[18]

De acordo com a **“UWHC Guidelines For the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Reported Allergies to Penicillin” de 2009** ^[18], quando existe a necessidade de prescrever um β -lactâmico devemos primeiro saber se há alguma história de alergias. Se esta for negativa devemos prescrever o β -lactâmico sem qualquer problema. Se pelo contrário existir história de reacção alérgica devemos proceder da seguinte maneira:

1 – Perceber o tipo e severidade da suposta reacção alérgica que o doente teve;

2 – Prescrever essa classe de β -lactâmicos se:

- O doente recebeu essa classe anteriormente sem reacção;

- O paciente ou a família não se lembram de como foi a reacção;

- Uma reacção não severa, não IgE mediada foi descrita e o β -lactâmico prescrito tem uma cadeia lateral diferente do β -lactâmico a que o doente é alérgico;

- O médico pode verificar que a reacção não é IgE mediada e que o β -lactâmico prescrito tem uma cadeia lateral diferente do β -lactâmico a que o doente é alérgico;

- Um teste de provocação pode ser tentado se houver alguma dúvida acerca da possibilidade de reacção cruzada.

3 - Se não pudermos prescrever essa classe com segurança devemos:

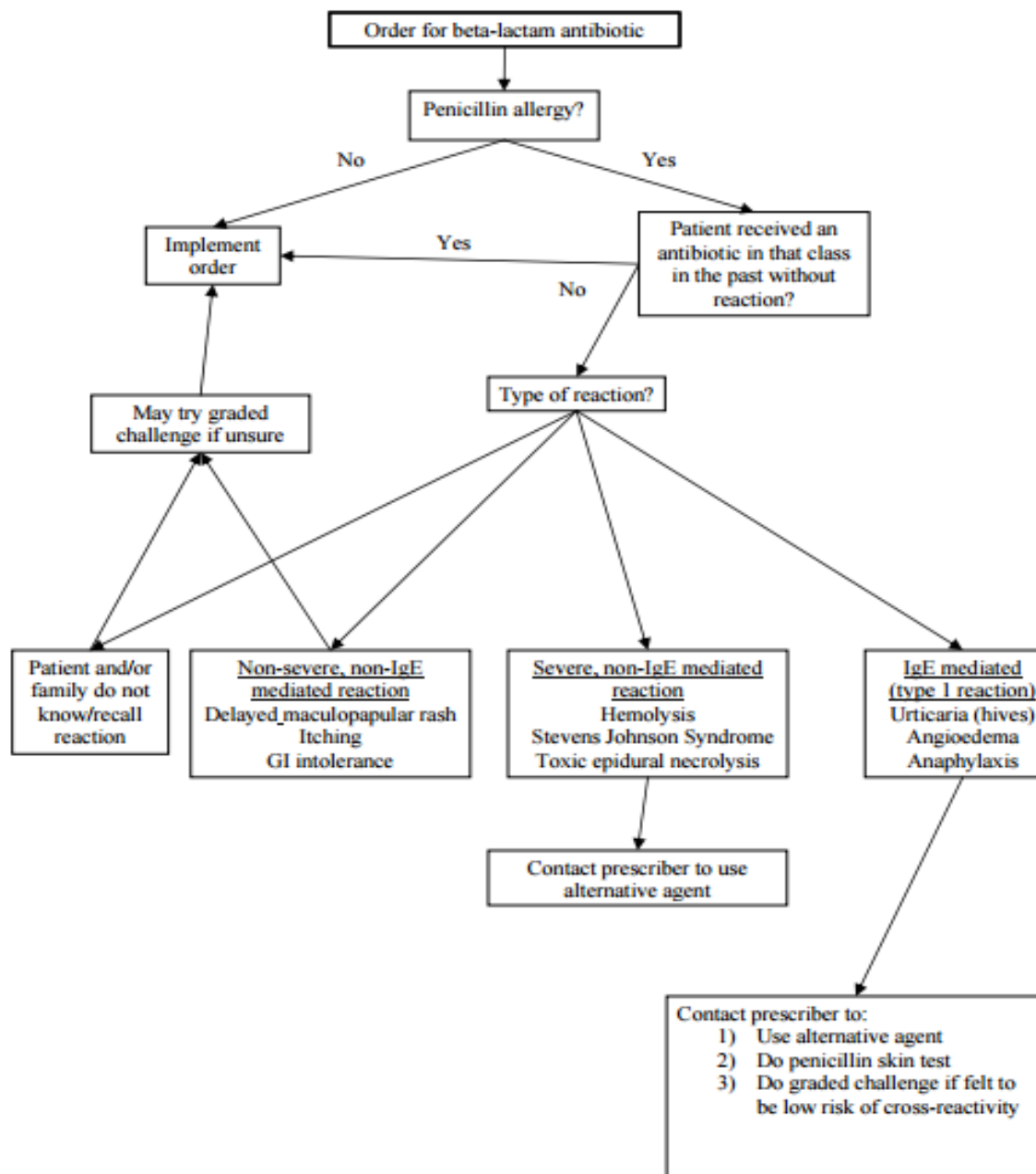
1 - Usar um antibiótico de outra classe, ou

2 - Iniciar um teste de provocação se o risco de reacção for considerado baixo, ou

3 – Realizar testes cutâneos para a penicilina.

Se a prescrição for para um o β -lactâmico que tem a mesma cadeia lateral que o antibiótico ao qual o doente é alérgico, o prescritor deve ser contactado para escolher outro antibiótico devido ao risco aumentado de reactividade cruzada. A cefazolina, por exemplo, não partilha cadeias laterais com qualquer outro β -lactâmico. ^[18]

Se optarmos por um teste de provocação, este consiste em administrar cuidadosamente um antibiótico ao qual o doente tem pouca probabilidade de ser alérgico. Dado que inicialmente são usadas doses baixas, se uma reacção alérgica ocorrer, espera-se que seja ligeira e facilmente tratável. O procedimento consiste em dar 1%, depois 10%, depois 100% da dose terapêutica em intervalos de 30 minutos se nenhuma reacção se desenvolver em cada incremento de dosagem. ^[18]



Esquema 1 - “UWHC Guidelines For the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Reported Allergies to Penicillin” de 2009 [18]

Relativamente aos **testes cutâneos aos β -lactâmicos**, estes devem ser a primeira linha de investigação, permitindo fazer um diagnóstico útil para ambas as reacções de hipersensibilidade tipo I e tipo IV. ^[10]

Os testes devem ser realizados pouco tempo após a reacção, cerca de 6 semanas, isto para não reduzir a probabilidade de uma resposta positiva, pois apenas 20-30% dos doentes com testes cutâneos positivos à penicilina permanecem com estes positivos após 10 anos. No caso das cefalosporinas, apenas 1/3 mantém a reactividade dos testes cutâneos após 5 anos. Contudo, não se sabe ao certo se a perda da reactividade dos testes corresponde à perda da alérgia. ^[10]

O teste cutâneo é um teste de rastreio para a hipersensibilidade aos β -lactâmicos em pessoas com história de alergia, não sendo recomendado a pessoas que nunca reportaram uma reacção. ^[10]

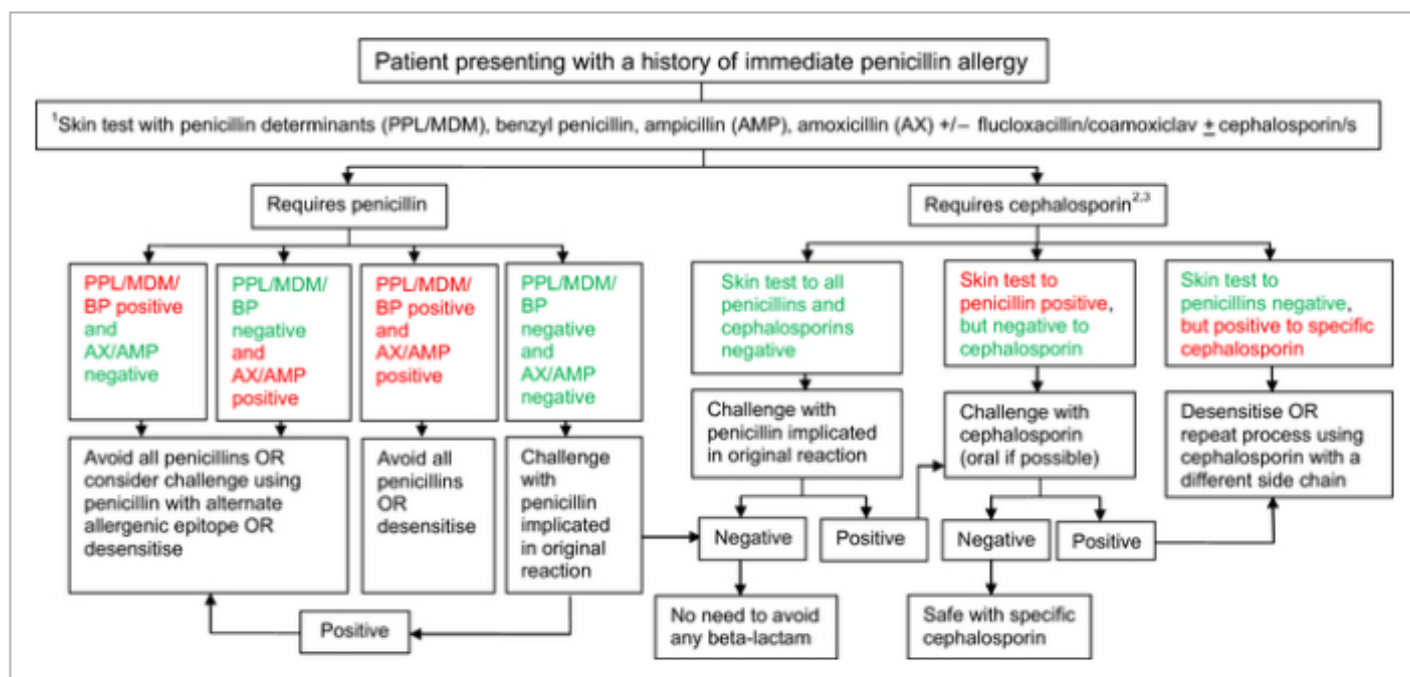
Os testes cutâneos são geralmente **seguros**, no entanto podem ocorrer reacções sistémicas (em cerca de 0,7 % a 11 % das pessoas com testes cutâneos positivos). Tal facto obriga à existência de meios de reanimação e de tratamento de anafilaxia durante a realização de um teste. Todos os doentes deveriam também ter quantificada a taxa de pico de fluxo expiratório e medições de pulso e pressão arterial. ^[10]

O principal determinante dos testes cutâneos é conjugado com polilisina para se obter um antigénio completo (benzilpeniciloil - poli-L - lisina) (PPL). A formulação para a mistura determinante menor (MDM) actualmente só contém o benzilpeniciloato. ^[10]

O procedimento consiste na utilização dos reagentes (determinante maior e menor), de um controlo positivo (a histamina) e de um controlo negativo (normalmente o solvente). Pode ainda ser necessário a utilização de outros componentes, tais como: a benzilpenicilina, a amoxicilina, o β -lactâmico que causou a reacção e a ampicilina no caso da reacção ter sido provocada por uma cefalosporina com cadeira semelhante (ex: Cefadoxil). ^[10]

Podem ser realizados **testes cutâneos (“Skin Prick testing”)** e **testes intradérmicos**, que fornecem evidência de sensibilização aos beta-lactâmicos.

Estudos de diferentes origens discordam à cerca do valor preditivo negativo dos testes cutâneos, situando-o entre 69-99%. Devido a este grau de incerteza, todos os doentes com testes cutâneos negativos necessitam de realizar o teste de provocação oral para excluir alergia. [10]



Esquema 2 – História de Hipersensibilidade tipo 1 que precisa de penicilina [10]

Limitações ao estudo

A informação fornecida pelo INFARMED foi muita e alguns parâmetros não foram analisados, como a causalidade da RAM pelo notificador e causalidade da RAM pela Autoridade Reguladora, as indicações terapêuticas dos fármacos suspeitos ou interactivantes, as doses terapêuticas usadas dos fármacos suspeitos ou interactivantes, duração das reacções, espaço de tempo entre a toma e o início dos sintomas, a duração do tratamento e o nome comercial dos fármacos suspeitos ou interactivantes.

A escolha da lista do MedDRA SMQ "Anaphylactic reaction", que continha uma lista de PT relacionados com 3 grandes grupos de sintomas anafiláticos ("Upper Airway/Respiratory, Angioedema/ Urticaria/ Pruritus/ Flush, and Cardiovascular/Hypotension") foi efectuada tendo em conta o grupo que englobava o maior número de manifestações alérgicas. Esta lista deixou de fora alguns sintomas gastrointestinais, mas que sem as descrições dos casos seria difícil classificar como reacção alérgica casos só com este tipo de sintomas.

Por falta do número absoluto de β -lactâmicos prescritos em Portugal não foi possível obter um valor aproximado do número de pessoas alérgicas aos β -lactâmicos em Portugal.

Sugestão de estudos adicionais

A ideia inicial era descobrir aproximadamente a percentagem de pessoas alérgicas aos β -lactâmicos em Portugal, usando para isso os dados das pessoas referenciadas e seguidas num hospital de referência do país.

Outro estudo pertinente seria investigar os custos, as vantagens e as desvantagens entre aplicar os testes de imunossensibilidade a todas as pessoas que vivenciaram uma reacção alérgica, ou mesmo antes de prescrever um β -lactâmico, em comparação ao uso de outras classes de antibióticos.

Conclusão

A acessibilidade aos novos medicamentos e a necessidade de colocar à disposição dos profissionais de saúde e dos doentes medicamentos cada vez mais específicos exigem meios e formas também progressivamente mais sofisticados para monitorizar a sua utilização, assegurado que os seus benefícios não são superados pelos riscos. Os sistemas de notificação espontânea de reacções adversas de medicamentos por parte dos profissionais de saúde continuam a constituir a base de qualquer Sistema de Farmacovigilância, cabendo aos profissionais de saúde um papel insubstituível para o seu correcto funcionamento.^[4]

Como podemos concluir neste trabalho o número de notificações tem aumentado de ano para ano, o que significa que cada vez mais a população está informada sobre a importância de notificar.

5,8% do número total de notificações de RAMs entre 2000 e 2015 referiam-se aos β -lactâmicos, tendo sido a maioria delas relativas a reacções de alergia, o que pode significar que os médicos estão mais alertados para as reacções alérgicas.

Apesar de só termos 54% casos de reacções alérgicas, nos 46% casos de reacções não alérgicas a grande maioria parece ter sintomas que podem ser de causa alérgica. Portanto é provável que a maioria das reacções adversas medicamentosas aos β -lactâmicos sejam de tipo alérgico. Tendo em conta este panorama, e sabendo que existem testes imunológicos eficazes para prevenir essas mesmas reacções, se os aplicarmos de forma metódica e sistemática podemos evitar a maioria das reacções adversas medicamentosas aos β -lactâmicos, tornando os fármacos cada vez mais seguros e diminuindo as comorbilidades.

Agradecimentos

Ao Dr. Mário Miguel Rosa por me ter dado a honra de ser meu orientador e por toda a sua calma e profissionalismo em momentos críticos e de desespero.

À Dra. Ana Marta Anes por toda a incrível disponibilidade, pelas palavras sábias e directas que tanto fizeram o trabalho andar para a frente.

Ao Dr. João Almeida pela rapidez, empenho e eficácia no tratamento de dados e pelos seus preciosos conhecimentos em Excel.

Ao meu companheiro e colega Gonçalo Bonifácio por ter estado a meu lado desde do início deste projecto, por me ter apoiado sempre e por me ter ajudado graças a toda a sua paciência, compreensão, ajuda, conhecimentos médicos, informáticos e de Excel.

À minha Mãe por não me fazer desistir e por ter estado sempre do meu lado ao longo destes longos 6 anos de curso.

Bibliografia

- 1 – CARAMONA, Margarida; ESTEVES, Afonso Pinheiro; GONÇALVES, Jorge; MACEDO, Tice; MENDONÇA, João; OSSWALD, Walter; PINHEIRO, Rosa Lina; ROGRIGUES, António; SEPODES, Bruno; TEIXEIRA, António Albino; BARREIRAS, Paulo; DUARTE, Ana Júlia; LEITE, Laura; MACHADO, Carla; PINTO, Inocência; RAMALHETE, Célia; SOARES, Luís Miguel. *Prontuário Terapêutico 11 - 2013*. Editor: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde; Dezembro de 2012. Páginas: 23 – 35;
- 2 - Teixeira I. *Consumo de Antimicrobianos em Portugal* (PowerPoint slides). Infarmed; 18 Nov 2008 (citado em 26 Out 2015). 20 p. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSEVATORIO/Programa_Nacional_Prevencao_Resistencias/IT-MedAntimicrobianos_20081118.pdf;
- 3 – NEWMAN, Tim. *Penicillin: How Does Penicillin Work?*. Copyright: Medical News Today. Last updated: Thursday 12 November 2015. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/216798.php?page=2> ;
- 4 - *Farmacovigilância em Portugal*, Coordenação da Edição: Maria VA. INFARMED, Lisboa, 2003;
- 5 – Riedl M A, Casillas A M. *Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options*. Am Fam Physician., 1 Nov 2003;68(9):1781-1791;
- 6 - SPACEK, Lisa A., M.D., Ph.D. *Beta-lactam allergy*. Johns Hopkins Antibiotic (ABX) Guide. Last updated: January 23, 2014. Disponível em: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540622/all/Beta_lactam_allergy;
- 7 - SOLENSKY, Roland, MD. *Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams*. UpToDate. Literature review current through: Oct 2015. |This topic last updated: Mai 12, 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/penicillin-allergic-patients-use-of-cephalosporins-carbapenems-and-monobactams#H5>;

- 8 - SOLENSKY, Roland, MD. *Patient information: Allergy to penicillin and related antibiotics (Beyond the Basics)*. Literature review current through: Oct 2015. | This topic last updated: Ago 6, 2013. Disponible em: <http://www.uptodate.com/contents/allergy-to-penicillin-and-related-antibiotics-beyond-the-basics>
- 9 - ERIC, Macy. *Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs*. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology: August 2015 - Volume 15 - Issue 4 - p 308–313;
- 10 - MIRAKIAN, R.; LEECH, S. C.; KRISHNA, M. T.; RICHTER, A. G., HUBER, P. A. J.; FAROOQUE, S.; KHAN, N.; PIRMOHAMED, M.; CLARK, A. T.; NASSER, S. M.. *Management of allergy to penicillins and other beta-lactams*. BSACI GUIDELINE; Clinical & Experimental Allergy, 45, 300–327; © 2015 John Wiley & Sons Ltd;
- 11 - SOLENSKY, Roland, MD. *Patient information: Allergy to penicillin and related antibiotics (Beyond the Basics)*. Literature review current through: Oct 2015. | This topic last updated: Ago 6, 2013. Disponible em: <http://www.uptodate.com/contents/allergy-to-penicillin-and-related-antibiotics-beyond-the-basics>
- 12 - TRUBIANO, Jason; PHILLIPS, Elizabeth. *Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling', Review article*. Curr Opin Infect Dis. Author manuscript; available in PMC 2013 Dec 13;
- 13 - MACLAUGHLIN, Eric J.; SASEEN, Joseph J.; MALONE, Daniel C.. *Costs of **Beta**-Lactam Allergies - Selection and Costs of Antibiotics for Patients With a Reported **Beta**-Lactam Allergy*. Archives of Family Medicine, Vol. 9 No.8, August 2000;
- 14- NASSER, Shuaib. *Attaching a label of beta-lactam allergy can be costly*. Updated Guideline Department of Allergy Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. Published online: 27 May 2015. Disponible em: http://www.guidelinesinpractice.co.uk/may_15_Nasser_BSACI_penicillin_allergy#.Vln6SHbhC02;
- 15 – CEBM – CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE AT THE UNIVERSITY OF OXFORD. Study Designs. 2015. Disponible em: <http://www.cebm.net/study-designs/>;
- 16 - MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities - Support Documentation; Disponible em: <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>;

17 - Número total de RAMs notificadas espontaneamente recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância entre 1992 e 2015. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/EVOLUCAO_1992_2011/notificacoes_RAM_2015.pdf

18 – FISH, Jeffrey. *APPENDIX J: UWHC Guidelines For the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Reported Allergies to Penicillin*. Guidelines developed by UWHC Center for Drug Policy. Reviewed by: Infectious Disease Section and Allergy Section, UW Hospital and Clinics. Approved by P&T: May 2004. Last Review Date: May 2009. Disponível em: http://www.uwhealth.org/files/uwhealth/docs/antimicrobial/Guidelines_for_the_use_of_Beta-lactam_antibiotics_in_patients_with_reported_allergies_to_penicillin.pdf

Anexos

1 - Pedido de informação ao INFARMED

2 - Termos PT explodidos do Termo SMQ “Anaphylatic Reaction”

3 - Tabela 3 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados não alérgicos

4 - Tabela 4 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados alérgicos

ANEXO 1

Pedido de informação ao INFARMED

Período – de 01 de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2015

A) Informação detalhada sobre RAM notificadas ao INFARMED em que as substâncias suspeitas ou interactuantes pertençam ao Grupo dos B-lactâmicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactamos, Carbapenemes e Associações de penicilina com inibidores das β -lactamases), relativamente às seguintes variáveis:

- 1 – Número da notificação
- 2 – Região do notificador (por distrito)
- 3 – Tipo de notificador (médico, enfermeiro, utente/consumidor, etc, (...))
- 4 – Idade do doente
- 5 – Sexo do doente
- 6 – Grupo etário do doente
- 7 – Caracterização relativamente à gravidade da RAM
- 8 – Número de manifestações clínicas da RAM (sinais, sintomas e alterações laboratoriais – **Lowest Term do dicionário MedDRA**)
- 9 – Termos descritivos da RAM (texto livre repostado pelo notificador)
- 10 – Prefered(s) Term(s) do dicionário MedDRA da RAM
- 11 – System Organ Class do dicionário MedDRA da RAM
- 12 – Data de início da RAM
- 13 – Data de fim da RAM
- 14 – Duração da RAM
- 15 – Evolução da RAM
- 16 – Causalidade da RAM pelo notificador

- 17 – Causalidade da RAM pela Autoridade Reguladora
- 18 – Número de medicamentos suspeitos ou interactuantes
- 19 – Substância activa dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 20 – Nome comercial dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 21 - Grupo ATC dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 22 – Indicação terapêutica dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 23 – Doses terapêuticas usadas dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 24 - Data de início da administração dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 25 – Data de fim da administração dos fármacos suspeitos ou interactuantes
- 26 – Duração do tratamento com os fármacos suspeitos ou interactuantes
- 27 – Via de administração dos fármacos suspeitos ou interactuantes

Substâncias suspeitas ou interactuantes:

(Com base na informação contida no “Prontuário Terapêutico 11 - 2013” e no “Infomed - Base de dados de medicamentos”)

β-lactâmicos:

a) Penicilinas:

1. Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina:

- Benzilpenicilina benzatínica;
- Benzilpenicilina benzatínica + Benzilpenicilina potássica + Benzilpenicilina procainica;
- Benzilpenicilina potássica;
- Benzilpenicilina sódica;

2 . Aminopenicilinas:

- Amoxicilina;
- Ampicilina;
- Ampicilina + Ampicilina benzatínica;

3. Isoxazolilpenicilinas:

- Flucloxacilina;

4. Penicilinas anti – Pseudomonas:

- Piperacilina;

5. Amidinopenicilinas:

- Pivmecilinam;

b) Cefalosporinas:

1. Cefalosporinas 1ª Geração:

- Cefadroxil;
- Cefatrizina;
- Cefazolina;
- Cefradina;

2. Cefalosporinas 2ª Geração:

- Cefaclor;
- Cefeminox;
- Cefeprozil;
- Cefonicida;
- Cefoxitina;
- Cefuroxima;

3. Cefalosporinas 3ª Geração:

- Cefditoreno;
- Cefixima;
- Cefodizima Sódica;
- Cefotaxima;
- Cefpodoxima;
- Ceftazidima;
- Ceftibuteno;
- Ceftizoxima;
- Ceftriaxona;

4. Cefalosporinas 4ª Geração:

- Cefepima;

5. Outras Cefalosporinas:

- Ceftarolina fosamilo;
- Ceftolozano + Tazobactam;

c) Monobactamos:

- Aztreonam;

d) Carbapenemes:

- Ertapenem;
- Imipenem + Cilastatina;
- Meropenem;

e) Associações de penicilinas com inibidores das β -lactamases:

- Amoxicilina + Ácido Clavulânico;
- Piperacilina + Tazobactam.

ANEXO 2

Termos PT explodidos do termo SMQ Anaphylatic reaction

SMQ	Anaphylactic reaction (SMQ)
PT	Anaphylactic reaction
PT	Anaphylactic shock
PT	Anaphylactic transfusion reaction
PT	Anaphylactoid reaction
PT	Anaphylactoid shock
PT	Circulatory collapse
PT	First use syndrome
PT	Kounis syndrome
PT	Shock
PT	Type I hypersensitivity
PTB	Acute respiratory failure
PTB	Asthma
PTB	Bronchial oedema
PTB	Bronchospasm
PTB	Cardio-respiratory distress
PTB	Chest discomfort
PTB	Choking
PTB	Choking sensation
PTB	Circumoral oedema
PTB	Cough
PTB	Cyanosis
PTB	Dyspnoea
PTB	Hyperventilation
PTB	Laryngeal dyspnoea
PTB	Laryngeal oedema
PTB	Laryngospasm
PTB	Laryngotracheal oedema
PTB	Mouth swelling
PTB	Nasal obstruction
PTB	Oedema mouth
PTB	Oropharyngeal spasm
PTB	Oropharyngeal swelling
PTB	Respiratory arrest
PTB	Respiratory distress

PTB	Respiratory dyskinesia
PTB	Respiratory failure
PTB	Reversible airways obstruction
PTB	Sensation of foreign body
PTB	Sneezing
PTB	Stridor
PTB	Swollen tongue
PTB	Tachypnoea
PTB	Throat tightness
PTB	Tongue oedema
PTB	Tracheal pbstruction
PTB	Tracheal oedema
PTB	Upper airway obstruction
PTB	Wheezing
PTC	Allergic oedema
PTC	Angioedema
PTC	Erythema
PTC	Eye oedema
PTC	Eye pruritus
PTC	Eye swelling
PTC	Eyelid oedema
PTC	Face oedema
PTC	Flushing
PTC	Generalised erythema
PTC	Injection site urticarial
PTC	Lip oedema
PTC	Lip swelling
PTC	Ocular hyperaemia
PTC	Oedema
PTC	Periorbital oedema
PTC	Pruritus
PTC	Pruritus allergic
PTC	Pruritus generalized
PTC	Rash
PTC	Rash erythematous
PTC	Rash generalized
PTC	Rash pruritic
PTC	Skin swelling
PTC	Swelling

PTC	Swelling face
PTC	Urticaria
PTC	Urticaria papular
PTD	Blood pressure decreased
PTD	Blood pressure diastolic decreased
PTD	Cardiac arrest
PTD	Cardio-respiratory arrest
PTD	Cardiovascular insufficiency
PTD	Diastolic hypotension
PTD	Hypotension

ANEXO 3

Tabela 3 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados não alérgicos

Tipos de reacções não alérgicas	Nº de reacções não alérgicas
Rash maculo-papular	67
Vomiting	66
Rash generalised	56
Diarrhoea	55
Nausea	47
Pyrexia	26
Alanine aminotransferase increased	24
Drug ineffective	24
Abdominal pain	23
Aspartate aminotransferase increased	23
Pruritus generalised	23
Rash papular	22
Dizziness	20
Serum sickness-like reaction	20
Gamma-glutamyltransferase increased	19
Rash macular	19
Leukopenia	17
Malaise	16
Toxic skin eruption	16
Headache	15
Seizure	15
Blood alkaline phosphatase increased	14
Hepatitis toxic	14
Hypersensitivity	14
Thrombocytopenia	13
Cholelithiasis	12
Aphthous ulcer	11
Exposure during pregnancy	11
Skin lesion	11
Tachycardia	11
Acute kidney injury	10
Decreased appetite	10
Hepatitis cholestatic	10
Neutropenia	10
Skin exfoliation	10
Cholestasis	9
Drug interaction	9
Erythema multiforme	9
Fatigue	9
Myalgia	9

Oedema peripheral	9
Stevens-Johnson syndrome	9
Arthralgia	8
Blood bilirubin increased	8
Death	8
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	8
Hepatitis	8
Hepatotoxicity	8
Hyperhidrosis	8
Rhabdomyolysis	8
Abdominal pain upper	7
Asthenia	7
Generalised tonic-clonic seizure	7
Insomnia	7
Oral candidiasis	7
Pseudomembranous colitis	7
Syncope	7
Transaminases increased	7
Agitation	6
Blood lactate dehydrogenase increased	6
Confusional state	6
Pain	6
Pneumonia	6
Premature baby	6
Somnolence	6
Tremor	6
Aggression	5
Autoimmune haemolytic anaemia	5
Biliary colic	5
Condition aggravated	5
Dermatitis allergic	5
Dermatitis bullous	5
Drug eruption	5
Drug hypersensitivity	5
Eosinophilia	5
Foetal exposure during pregnancy	5
Hypokalaemia	5
Purpura	5
Toxic epidermal necrolysis	5
Tubulointerstitial nephritis	5
Acute generalised exanthematous pustulosis	4
Anxiety	4
Bilirubin conjugated increased	4
Clostridium difficile colitis	4

Dry mouth	4
Foetal distress syndrome	4
Hepatic enzyme increased	4
Hepatocellular injury	4
Hyperbilirubinaemia	4
Hyperbilirubinaemia	4
Hypertension	4
Jaundice	4
Loss of consciousness	4
Melaena	4
Paraesthesia	4
Proteinuria	4
Stomatitis	4
Thrombocytosis	4
Toxicity to various agents	4
Type IV hypersensitivity reaction	4
Urinary retention	4
Anaemia	3
Arthritis	3
Blister	3
Blood creatinine increased	3
Blood pressure increased	3
Blood urea increased	3
Chest pain	3
Constipation	3
Crying	3
Dermatitis exfoliative	3
Encephalopathy	3
Epigastric discomfort	3
Erythema nodosum	3
Gallbladder disorder	3
Gastrointestinal disorder	3
Glossitis	3
Haemoglobin decreased	3
Hepatic failure	3
Homicidal ideation	3
Hypersensitivity vasculitis	3
Hyperthermia	3
Hypoalbuminaemia	3
Injection site erythema	3
Injection site pain	3
Liver disorder	3
Mucosal ulceration	3
Odynophagia	3

Palmar erythema	3
Pancytopenia	3
Papule	3
Pathogen resistance	3
Peripheral swelling	3
Petechiae	3
Platelet count decreased	3
Presyncope	3
Product quality issue	3
Renal failure	3
Septic shock	3
Skin necrosis	3
Skin reaction	3
Suicidal ideation	3
Therapeutic response decreased	3
Tinnitus	3
Tongue discolouration	3
Vulvovaginal candidiasis	3
Vulvovaginal pruritus	3
Abdominal discomfort	2
Abnormal behaviour	2
Abortion spontaneous	2
Acute psychosis	2
Administration site pain	2
Ageusia	2
Alcohol intolerance	2
Anger	2
Blindness	2
Blood creatine phosphokinase increased	2
Body temperature increased	2
Bradycardia	2
Brain injury	2
Choluria	2
Clostridium difficile infection	2
Coma	2
Conjunctivitis	2
Deafness	2
Depressed level of consciousness	2
Depression	2
Drug effect decreased	2
Drug ineffective for unapproved indication	2
Dry eye	2
Dry skin	2
Dysgeusia	2

Electrocardiogram QT prolonged	2
Enanthema	2
Encephalitis	2
Encephalitis fungal	2
Endocarditis	2
Epilepsy	2
Epistaxis	2
Eye inflammation	2
Feeling hot	2
Gastritis	2
Gastroenteritis	2
Genital pain	2
Genital rash	2
Guillain-Barre syndrome	2
Haematuria	2
Haemodynamic instability	2
Haemolytic anaemia	2
Haemorrhoids	2
Hepatic function abnormal	2
Hyperpyrexia	2
Hyponatraemia	2
Hypothermia	2
Injection site oedema	2
Intentional self-injury	2
Joint swelling	2
Keratitis	2
Live birth	2
Liver function test abnormal	2
Localised oedema	2
Ludwig angina	2
Maternal exposure during pregnancy	2
Meningitis	2
Meningitis aseptic	2
Monoplegia	2
Mouth ulceration	2
Neutrophil count decreased	2
Neutrophilia	2
Oesophagitis	2
Off label use	2
Oral discomfort	2
Pain in extremity	2
Pallor	2
Palpitations	2
Panic disorder	2

Penile oedema	2
Productive cough	2
Prothrombin time prolonged	2
Rash morbilliform	2
Rash vesicular	2
Sarcoidosis	2
Sepsis	2
Serum sickness	2
Single umbilical artery	2
Thirst	2
Throat lesion	2
Tongue eruption	2
Tooth discolouration	2
Vaginal haemorrhage	2
Vaginal infection	2
Vasculitis	2
Vision blurred	2
Vulvovaginal burning sensation	2
Abdominal distension	1
Abdominal rigidity	1
Abscess	1
Accidental overdose	1
Acidosis	1
Acne	1
Activated partial thromboplastin time prolonged	1
Activated partial thromboplastin time ratio increased	1
Acute prerenal failure	1
Acute pulmonary oedema	1
Acute respiratory distress syndrome	1
Acute sinusitis	1
Adenovirus infection	1
Adrenocortical insufficiency acute	1
Adverse reaction	1
Agranulocytosis	1
Akathisia	1
Alopecia	1
Altered state of consciousness	1
Amniotic cavity infection	1
Amylase increased	1
Angiosarcoma recurrent	1
Anticonvulsant drug level decreased	1
Antiphospholipid antibodies positive	1
Anuria	1
Apathy	1

Application site papules	1
Aptyalism	1
Ataxia	1
Back pain	1
Bacteraemia	1
Balance disorder	1
Bile duct stenosis	1
Blood albumin decreased	1
Blood alkaline phosphatase abnormal	1
Blood bilirubin abnormal	1
Blood immunoglobulin E increased	1
Breast mass	1
Breast pain	1
Bulimia nervosa	1
Burkholderia cepacia complex infection	1
Cardiopulmonary failure	1
Cellulitis	1
Cheilitis	1
Cheyne-Stokes respiration	1
Chills	1
Chloasma	1
Cholangitis	1
Cholecystitis	1
Cholestasis of pregnancy	1
Chromaturia	1
Chronic gastritis	1
Circadian rhythm sleep disorder	1
Clostridium test positive	1
Coagulopathy	1
Coccidioidomycosis	1
Colitis	1
Colitis ulcerative	1
Conjunctival haemorrhage	1
C-reactive protein increased	1
Crystalluria	1
CSF protein increased	1
Cutaneous vasculitis	1
Cyst	1
Cystitis haemorrhagic	1
Cytomegalovirus colitis	1
Cytomegalovirus infection	1
Death neonatal	1
Dehydration	1
Delirium	1

Delivery	1
Dermatitis diaper	1
Device related infection	1
Diarrhoea haemorrhagic	1
Diplopia	1
Discomfort	1
Disease progression	1
Disinhibition	1
Drug administration error	1
Drug dispensing error	1
Drug level decreased	1
Drug resistance	1
Duodenal ulcer haemorrhage	1
Duodenitis	1
Dysaesthesia	1
Dysstasia	1
Dysuria	1
Eating disorder	1
Ecchymosis	1
Eczema	1
Electrocardiogram abnormal	1
Electroencephalogram abnormal	1
Endocarditis bacterial	1
Enteritis	1
Enterococcal infection	1
Enterocolitis	1
Enzyme activity decreased	1
Eosinophil count increased	1
Epidermolysis	1
Escherichia sepsis	1
Exfoliative rash	1
Extrasystoles	1
Eye colour change	1
Faeces discoloured	1
Faeces pale	1
Faeces soft	1
Fear	1
Febrile neutropenia	1
Feeling abnormal	1
Feeling cold	1
Forced expiratory volume decreased	1
Foreign body	1
Fungal infection	1
Fusarium infection	1

Gait disturbance	1
Gastrointestinal haemorrhage	1
Generalised oedema	1
Genital candidiasis	1
Genital erythema	1
Gestational diabetes	1
Gingival bleeding	1
Gingival discolouration	1
Gingival disorder	1
Gingivitis	1
Glomerulonephritis	1
Glossodynia	1
Granuloma	1
Haematuria	1
Haemolysis	1
Hallucination	1
Hallucination, visual	1
Hallucinations, mixed	1
Head discomfort	1
Heart rate abnormal	1
Henoch-Schonlein purpura	1
Hepatic fibrosis	1
Hepatic lesion	1
Hepatic necrosis	1
Hepatitis acute	1
Hepatobiliary disease	1
Hepatomegaly	1
Herpes dermatitis	1
Herpes virus infection	1
High density lipoprotein increased	1
Histiocytic necrotising lymphadenitis	1
Hot flush	1
Hypercalcaemia	1
Hypertensive crisis	1
Hyperthermia malignant	1
Hypertonia	1
Hypokinesia	1
Hypothyroidism	1
Hypotonia	1
Hypotrichosis	1
Hypovolaemia	1
Hypoxia	1
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1
Idiopathic angioedema	1

Immunosuppressant drug level decreased	1
Incorrect dose administered	1
Induced labour	1
Infection reactivation	1
Infusion site inflammation	1
Inhibitory drug interaction	1
Injection site phlebitis	1
Injection site pruritus	1
Injection site reaction	1
Injection site swelling	1
Intentional product use issue	1
Irritability	1
Jarisch-Herxheimer reaction	1
Jaundice cholestatic	1
Klebsiella infection	1
Lactic acidosis	1
Lividity	1
Local swelling	1
Locked-in syndrome	1
Loose tooth	1
Low birth weight baby	1
Lung infection	1
Lung infiltration	1
Lung transplant	1
Lyme disease	1
Lymphocyte count decreased	1
Lymphopenia	1
Macule	1
Maternal drugs affecting fetus	1
Mechanical ventilation	1
Medication error	1
Megacolon	1
Menorrhagia	1
Menstrual disorder	1
Mental disorder	1
Mental status changes	1
Micturition disorder	1
Monoparesis	1
Mucosa vesicle	1
Mucosal dryness	1
Mucosal exfoliation	1
Mucous membrane disorder	1
Multi-organ failure	1
Muscle spasms	1

Muscle tightness	1
Musculoskeletal discomfort	1
Myoclonus	1
Nasal dryness	1
Neck pain	1
Negative thoughts	1
Nerve compression	1
Nervousness	1
Neutrophil count increased	1
Nocardiosis	1
Nocturia	1
Ocular icterus	1
Oesophageal pain	1
Oesophageal stenosis	1
Oliguria	1
Oral pain	1
Oropharyngeal pain	1
Oropharyngitis fungal	1
Osteoarthritis	1
Overdose	1
Oxygen saturation decreased	1
Pancreatitis acute	1
Panic attack	1
Paraesthesia oral	1
Penile blister	1
Penile erythema	1
Perianal erythema	1
Pharyngeal inflammation	1
Pharyngitis	1
Photophobia	1
Photosensitivity reaction	1
Pleocytosis	1
Pneumonia fungal	1
Pneumonia mycoplasmal	1
Pneumonia necrotising	1
Pneumonitis	1
Poor quality sleep	1
Pregnancy	1
Pregnancy with contraceptive patch	1
Pregnancy with implant contraceptive	1
Pruritus	1
Pruritus genital	1
Pulmonary oedema	1
Purpura non-thrombocytopenic	1

Pustular psoriasis	1
Pyelonephritis	1
Pyelonephritis acute	1
Pyoderma	1
Pyuria	1
Rash pustular	1
Red blood cell count decreased	1
Renal colic	1
Renal cyst infection	1
Repetitive speech	1
Respiratory depression	1
Respiratory disorder	1
Salivary hypersecretion	1
Scedosporium infection	1
Sensory loss	1
Septic embolus	1
Sinus bradycardia	1
Skin bacterial infection	1
Skin hyperpigmentation	1
Skin infection	1
Skin test positive	1
Skin toxicity	1
Social avoidant behaviour	1
Staphylococcal abscess	1
Staphylococcal skin infection	1
Status epilepticus	1
Subdural empyema	1
Subdural haematoma	1
Systemic lupus erythematosus	1
Systemic lupus erythematosus disease activity index increased	1
Terminal state	1
Therapeutic response unexpected	1
Tic	1
Tongue biting	1
Tongue injury	1
Tonic clonic movements	1
Toxic encephalopathy	1
Transplant rejection	1
Tuberculosis	1
Tumour lysis syndrome	1
Type 2 diabetes mellitus	1
Unevaluable event	1
Upper respiratory tract infection	1
Urinary tract infection	1

Urosepsis	1
Vertigo	1
Visual impairment	1
Vulval disorder	1
Vulval oedema	1
Vulvovaginal dryness	1
Vulvovaginal erythema	1
Vulvovaginal mycotic infection	1
White blood cell count increased	1
White blood cell disorder	1
Yellow skin	1

ANEXO 4

Tabela 4 – Quantidade de cada reacção não alérgica dentro dos casos considerados alérgicos

Tipos de reacções não alérgicas	Nº de reacções não alérgicas
Rash maculo-papular	98
Rash generalised	85
Oedema peripheral	58
Rash papular	50
Rash macular	39
Pyrexia	36
Vomiting	33
Pruritus generalised	29
Skin exfoliation	22
Toxic skin eruption	21
Hypersensitivity	21
Localised oedema	20
Nausea	19
Hyperhidrosis	19
Diarrhoea	19
Malaise	18
Tachycardia	17
Feeling hot	16
Skin lesion	13
Dizziness	13
Oxygen saturation decreased	12
Oropharyngeal discomfort	12
Tremor	11
Skin reaction	10
Dermatitis bullous	10
Arthralgia	10
Eosinophilia	9
Drug hypersensitivity	9
Bradycardia	9
Blister	9
Abdominal pain	9
Respiratory disorder	8
Abdominal pain upper	8
Toxic epidermal necrolysis	7
Generalised oedema	7
Dermatitis allergic	7
Loss of consciousness	6
Jaundice	6

Headache	6
Death	6
Anxiety	6
Renal impairment	5
Pharyngeal oedema	5
Paraesthesia	5
Glossodynia	5
Dysphonia	5
Chest pain	5
Syncope	4
Rash pustular	4
Presyncope	4
Papule	4
Pain	4
Myalgia	4
Leukocytosis	4
Hypertension	4
Gamma-glutamyltransferase increased	4
Dermatitis exfoliative	4
Conjunctivitis	4
Burning sensation	4
Aspartate aminotransferase increased	4
Alanine aminotransferase increased	4
Acne	4
Tongue discolouration	3
Throat irritation	3
Stevens-Johnson syndrome	3
Skin disorder	3
Purpura	3
Pruritus genital	3
Proteinuria	3
Product use issue	3
Polyarthritits	3
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3
Pallor	3
Palatal oedema	3
Pain in extremity	3
Oral pruritus	3
Off label use	3
Oedema mucosal	3
Odynophagia	3
Occupational exposure to product	3
Mucous membrane disorder	3
Mucosal inflammation	3

Mouth ulceration	3
Maternal exposure during pregnancy	3
Irritability	3
Hypoxia	3
Hyperthermia	3
Genital erythema	3
Fatigue	3
Exposure during pregnancy	3
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	3
Dermatitis	3
Conjunctival haemorrhage	3
Condition aggravated	3
Choluria	3
Back pain	3
Asthenia	3
Arthritis	3
Aphthous ulcer	3
Anaemia	3
Agitation	3
Adverse reaction	3
Vision blurred	2
Type IV hypersensitivity reaction	2
Type I hypersensitivity	2
Stress cardiomyopathy	2
Skin toxicity	2
Seizure	2
Rhinitis	2
Rash vesicular	2
Rash morbilliform	2
Product quality issue	2
Plantar erythema	2
Peripheral coldness	2
Palpitations	2
Palmar erythema	2
Obstructive airways disorder	2
Nervousness	2
Metabolic acidosis	2
Macule	2
Lymphocytosis	2
Laryngeal disorder	2
Joint swelling	2
Insomnia	2
Hypertonia	2
Hypertonia	2

Hypertensive crisis	2
Hepatitis cholestatic	2
Hepatitis	2
Heart rate increased	2
Haemoptysis	2
Haemolytic anaemia	2
Haematoma	2
Generalised tonic-clonic seizure	2
Gastrointestinal disorder	2
Eyelids pruritus	2
Epidermolysis	2
Enanthema	2
Ecchymosis	2
Drug-induced liver injury	2
Drug interaction	2
Drug ineffective	2
Drug eruption	2
Dermatitis atopic	2
Depressed level of consciousness	2
Body temperature increased	2
Blood creatinine increased	2
Blood bilirubin increased	2
Blood alkaline phosphatase increased	2
Anal pruritus	2
Altered state of consciousness	2
Xerosis	1
Wrong drug administered	1
Vulvovaginal erythema	1
Vulvovaginal dryness	1
Vertigo	1
Vasculitic rash	1
Vaginal inflammation	1
Vaginal discharge	1
Urinary incontinence	1
Unresponsive to stimuli	1
Ulcerative keratitis	1
Tubulointerstitial nephritis	1
Transaminases increased	1
Toxicity to various agents	1
Tooth discolouration	1
Tongue eruption	1
Tongue disorder	1
Tongue blistering	1
Thinking abnormal	1

Therapeutic response decreased	1
Tachyarrhythmia	1
Streptococcal infection	1
Stomatitis	1
Status epilepticus	1
Speech disorder	1
Somnolence	1
Skin ulcer	1
Skin oedema	1
Skin mass	1
Skin induration	1
Skin burning sensation	1
Sinus tachycardia	1
Sepsis	1
s sign	1
Rhabdomyolysis	1
Restlessness	1
Respiratory tract infection	1
Respiratory depth decreased	1
Renal disorder	1
Rectal tenesmus	1
Rectal haemorrhage	1
Rales	1
Pulseless electrical activity	1
Pulmonary oedema	1
Psoriasis	1
Prolonged expiration	1
Productive cough	1
Product substitution issue	1
Preterm premature rupture of membranes	1
Premature delivery	1
Posture abnormal	1
Pollakiuria	1
PO2 decreased	1
Pneumonia	1
Platelet count increased	1
Plasma cell myeloma	1
Pigmentation disorder	1
Physical disability	1
Photosensitivity reaction	1
Photophobia	1
Pharyngeal erythema	1
Petechiae	1
Penile oedema	1

PCO2 increased	1
Partial seizures	1
Overdose	1
Osteoarthritis	1
Oropharyngeal pain	1
Oral mucosal erythema	1
Oral mucosal blistering	1
Oral disorder	1
Oliguria	1
Ocular discomfort	1
Nikolsky's	1
Nervous system disorder	1
Nephritis allergic	1
Nasal mucosal disorder	1
Nasal congestion	1
Myocardial infarction	1
Myasthenia gravis	1
Musculoskeletal discomfort	1
Muscular weakness	1
Muscle tightness	1
Multi-organ failure	1
Mouth haemorrhage	1
Metrorrhagia	1
Medication error	1
Mechanical urticaria	1
Maternal drugs affecting foetus	1
Manipulation	1
Macroglossia	1
Lung infiltration	1
Leukopenia	1
Leukocyturia	1
Jaundice cholestatic	1
International normalised ratio increased	1
Injection site swelling	1
Injection site pain	1
Infusion site pain	1
Impulsive behaviour	1
Hypovolaemic shock	1
Hypoventilation	1
Hypotonia	1
Hypometabolism	1
Hypokinesia	1
Hypokalaemia	1
Hypofibrinogenaemia	1

Hypocapnia	1
Hypersensitivity vasculitis	1
Hypermetabolism	1
Hyperlactacidaemia	1
Hyperglycaemia	1
Hyperbilirubinaemia	1
Hepatotoxicity	1
Hepatomegaly	1
Hepato cellular injury	1
Hepatitis toxic	1
Hepatic function abnormal	1
Hepatic enzyme abnormal	1
Haemorrhagic diathesis	1
Haemoglobin decreased	1
Haemodynamic instability	1
Glossitis	1
Gingivitis	1
Gingival oedema	1
Genital swelling	1
Genital lesion	1
Gastric disorder	1
Foetal death	1
Feeling of body temperature change	1
Fear of death	1
Face injury	1
Eyelid ptosis	1
Eye pain	1
Eye irritation	1
Extravasation blood	1
Exfoliative rash	1
Erythema multiforme	1
Epilepsy	1
Eosinophil count increased	1
Encephalitis autoimmune	1
Electroencephalogram abnormal	1
Eczema	1
Ear pruritus	1
Dysuria	1
Dystonia	1
Dyskinesia	1
Dyshidrotic eczema	1
Dysgeusia	1
Dry throat	1
Dry mouth	1

Disseminated intravascular coagulation	1
Discomfort	1
Diplopia	1
Diarrhoea haemorrhagic	1
Dermatosis	1
Dermatitis psoriasiform	1
Dermatitis exfoliative generalised	1
Dependent rubor	1
Delirium	1
Cystic fibrosis	1
Cyanosis central	1
C-reactive protein increased	1
Coma	1
Cold sweat	1
Chromaturia	1
Choreoathetosis	1
Chills	1
Cardiovascular disorder	1
Breath sounds abnormal	1
Bradycardia foetal	1
Bordetella infection	1
Blood pressure increased	1
Blood lactic acid	1
Blood lactate dehydrogenase increased	1
Blood fibrinogen increased	1
Blood blister	1
Bilirubin conjugated increased	1
Autonomic nervous system imbalance	1
Atopy	1
Arthropathy	1
Apnoea	1
Antiphospholipid antibodies positive	1
Anal sphincter atony	1
Aggression	1
Acute respiratory distress syndrome	1
Acute kidney injury	1
Acute generalised exanthematous pustulosis	1
Activated partial thromboplastin time prolonged	1
Acidosis	1
Accidental exposure to product	1
Abnormal sensation in eye	1
Abnormal palmar/plantar creases	1
Abnormal faeces	1