



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Depressão e ansiedade no doente com hipersensibilidade/alergia medicamentosa - uma revisão da literatura

Sofia Raquel Sena Gomez

Orientado por:

Prof.^a Dra. Filipa Novais

Co-Orientado por:

Dra. Anabela Lopes

MAIO'2022

RESUMO

Introdução: Diversos estudos verificam que a doença alérgica acarreta um elevado peso social, económico e também psicológico para o doente. No entanto, a maioria da evidência corresponde à relação entre a depressão e ansiedade e as diferentes manifestações de doença alérgica, mas não a hipersensibilidade/alergia medicamentosa. Assim, nesta revisão da literatura, é analisada a evidência existente acerca da relação entre a depressão e ansiedade na hipersensibilidade/alergia medicamentosa, de forma que seja possível ter uma melhor abordagem e conhecimento deste tipo de doente.

Metodologia: Foi utilizada a plataforma *PubMed* para a pesquisa e seleção de artigos. Foram excluídos artigos com data de publicação anterior ao ano 2000, e artigos cujo conteúdo não se adequava ao tema do trabalho, ou seja, que após leitura do *abstract*, encontravam-se fora do âmbito da Psiquiatria/Alergologia ou com conteúdo que não alergia/hipersensibilidade medicamentosa e depressão e/ou ansiedade.

Resultados: Foi analisada a metodologia, resultados e conclusões de nove trabalhos. Na maioria dos estudos selecionados confirma-se a existência de níveis mais elevados de ansiedade e depressão no doente com reações de hipersensibilidade medicamentosa/ alergia medicamentosa, apesar das diferentes metodologias entre os trabalhos.

Conclusão: Verifica-se a existência de níveis mais elevados de ansiedade e depressão no doente com reações de hipersensibilidade a fármacos/ alergia medicamentosa. No entanto a literatura existente acerca deste tema é escassa.

PALAVRAS-CHAVE: “alergia medicamentosa”, “hipersensibilidade a fármacos”, “depressão”, “ansiedade”

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Introduction: Many studies show that allergic disease has a high social, economic, and psychological burden. However, most of the evidence available is about the relation between anxiety and depression and other manifestations of the allergic disease, and not the hypersensitivity/ allergy to medication specifically. Therefore, in this literature review it's gathered the existing evidence so we can analyze the relation between anxiety/depression and the patient with drug allergy/hypersensitivity, in order to better understand this type of patient.

Methodology: *PubMed* was used for research and selection of articles. Studies with publication date prior to the year 2000 and studies which content wasn't adequate to the theme of the review were excluded. That means that after reading the abstract, if the studies were out of the Psychiatry/Allergology scope or didn't include drug allergy/hypersensitivity and depression and/or anxiety, they were excluded.

Results: Nine studies were selected, and their methodology, results and conclusions were analyzed. In most of the selected studies, high levels of anxiety and depression were confirmed in patients with drug hypersensitivity/allergy reaction, even though different methodologies were used.

Conclusion: There is high levels of anxiety and depression in the patient with drug hypersensitivity/allergy reaction. Therefore, there is scarce literature about this theme.

KEYWORDS: "drug allergy", "drug hypersensitivity", "depression", "anxiety"

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	6
DEFINIÇÃO DE CONCEITOS	8
Hipersensibilidade e alergia medicamentosa	8
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	20
AGRADECIMENTOS	21
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUÇÃO

O termo alergia medicamentosa é amplamente utilizado de forma rotineira. No entanto, na maioria das vezes, este termo é aplicado de forma incorreta, sendo confundido frequentemente pela comunidade médica com reação adversa a medicamentos. Desta forma, muitos dos doentes estão rotulados com uma alergia medicamentosa que na sua maioria não é comprovada, tendo posteriormente um impacto não só a nível médico como também a nível psicológico.

As reações adversas medicamentosas são definidas, segundo a *World Health Organization (WHO)*(*Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.) como reações nocivas e não intencionais a um fármaco, que ocorrem em doses geralmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica para uma doença ou modificação da função fisiológica. Por outro lado, as reações de hipersensibilidade medicamentosa(Stone et al., 2014) são classificadas como reações adversas a fármacos do tipo B, sendo definidas como sintomas ou sinais objetivamente reproduzíveis, iniciados pela exposição a um estímulo definido a uma dose tolerada por indivíduos normais. Por fim, a alergia medicamentosa(Demoly et al., 2014) é uma reação de hipersensibilidade com um mecanismo imunomediado subjacente comprovado.

A nível epidemiológico, a maioria dos estudos aborda as reações adversas a medicamentos ao invés da alergia/hipersensibilidade a medicamentos. Verifica-se que na Europa, cerca de 3,6%(Bouvy et al., 2015) das hospitalizações ocorrem devido a reações adversas medicamentosas e cerca de 10,1%(Bouvy et al., 2015) dos doentes hospitalizados sofrem uma reação adversa medicamentosa durante o internamento.

No que concerne às reações de hipersensibilidade medicamentosa(Gomes & Kuyucu, 2017), estas constituem aproximadamente 6%-20% das reações adversas a fármacos. Contudo, este número(Gomes & Kuyucu, 2017) é especulativo tendo em conta que frequentemente as reações adversas a medicamentos não são devidamente investigadas para se obter um diagnóstico. Assumindo que 10-30% (Gomes & Kuyucu, 2017) da população adulta reporta ter algum tipo de “alergia medicamentosa” e que, quando investigadas apenas se confirma o diagnóstico em 10-20%(Gomes & Kuyucu, 2017), é possível colocar a hipótese de que a prevalência das reações de

hipersensibilidade a fármacos na população adulta é cerca de 1-6%(Gomes & Kuyucu, 2017).

Todavia, a verdadeira incidência(Thong & Tan, 2011) da alergia medicamentosa não é conhecida.

Ao longo dos anos verificou-se em diversos estudos(Boulet & Boulay, 2011; Cuffel et al., 1999; Kovács et al., 2003; Lu et al., 2018) um aumento dos níveis de ansiedade e depressão nos doentes com as diversas manifestações da doença alérgica, tais como a asma, urticária crónica e rinite alérgica.

A condição psicológica(Kovács et al., 2003) do doente alérgico, nomeadamente a depressão e ansiedade, pode levar à perceção incorreta dos seus sintomas, levando a uma sobrestimação da gravidade dos mesmos(Kovács et al., 2003). Consequentemente, devido à gravidade reportada pelo doente ao médico, poderá ser tomada a decisão de aumento da dose da medicação administrada(Kovács et al., 2003), o que pode levar a outros efeitos secundários negativos com impacto na vida do doente, como a sonolência e fadiga.

Tendo em conta todos estes fatores, é evidente a necessidade de averiguar a presença de patologia psiquiátrica no doente alérgico. No entanto, apesar de ser relativamente fácil encontrar associações entre as diversas manifestações de alergia e a sua relação com a ansiedade e depressão, não se verifica o mesmo aquando da pesquisa da relação entre a ansiedade e depressão no doente com alergia/ hipersensibilidade medicamentosa.

Deste modo, esta revisão narrativa tem como o objetivo analisar e reunir a literatura existente acerca da relação entre a depressão e ansiedade na hipersensibilidade/alergia medicamentosa, de forma que seja possível ter uma melhor abordagem e conhecimento deste tipo de doente.

DEFINIÇÃO DE CONCEITOS

Hipersensibilidade e alergia medicamentosa

Com o desenvolvimento do conhecimento científico, a descoberta de novos fármacos bem como a sua crescente utilização pela população, ocorreu um aumento de reações adversas medicamentosas. Este conceito muitas vezes é confundido com alergias a fármacos pela comunidade médica, sendo muitas vezes registado incorretamente no processo do doente. Deste modo, as reações adversas a medicamentos são definidas, segundo a *World Health Organization (WHO)*, (*Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.) como reações nocivas e não intencionais a um fármaco, que ocorrem em doses geralmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica para uma doença ou modificação da função fisiológica.

Estas reações adversas poderão ser previsíveis ou imprevisíveis. Segundo a WHO, (*Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.) as reações previsíveis (*Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.), ou do Tipo A, são dose-dependentes, estando relacionadas com as normais propriedades farmacológicas do medicamento dadas em doses terapêuticas, associadas a baixa mortalidade. Por outro lado, as reações imprevisíveis (*Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.), ou do Tipo B, são reações não dose dependentes e sem relação com a ação farmacológica do fármaco associando-se a elevada mortalidade, sendo geralmente de natureza alérgica.

Uma fração das reações adversas a medicamentos, são as reações de hipersensibilidade (Stone et al., 2014), sendo definidas como sintomas ou sinais objetivamente reproduzíveis, iniciados pela exposição a um estímulo definido a uma dose tolerada por indivíduos normais. Estas pertencem por isso ao Tipo B (Demoly et al., 2014) de reações adversas a medicamentos.

As reações de hipersensibilidade medicamentosa podem ser classificadas quanto à sua apresentação clínica (Demoly et al., 2014) como imediatas ou tardias. As reações imediatas (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020) ocorrem geralmente na primeira

hora de administração do fármaco, no entanto podem ir até as primeiras 6 horas após a exposição ao medicamento. Apresentam-se com sinais e sintomas cutâneos (urticária, angioedema) (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020), respiratórios (broncospasmo, rinoconjuntivite) (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020), cardiovasculares (hipotensão, taquicardia) (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020), gastrointestinais, (vômitos, náusea) (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020) e anafilaxia (Demoly et al., 2014; Dykewicz & Lam, 2020). Estas manifestações (Dykewicz & Lam, 2020) ocorrem devido à libertação massiva e súbita de mediadores dos mastócitos e basófilos via imunoglobulina E (IgE) ou mecanismos não IgE mediados, como a estimulação direta dos basófilos/mastócitos, ativação do complemento e inibição da ciclooxigenase (COX-1).

Por outro lado, as reações tardias (Dykewicz & Lam, 2020) ocorrem por definição após as 6h, sendo que a maioria ocorre dias a semanas após a exposição ao alergénio. As reações mediadas por células T (Dykewicz & Lam, 2020) e o desenvolvimento de metabolitos tóxicos em pessoas geneticamente predispostas (Dykewicz & Lam, 2020) estão na base do mecanismo destas reações. A forma de apresentação mais frequente destas reações tardias são as manifestações cutâneas (Dykewicz & Lam, 2020; Warrington et al., 2018), como exantemas maculopapulares e urticária. No entanto, existem manifestações severas (Warrington et al., 2018) e multiorgânicas provocadas pelas reações de hipersensibilidade medicamentosa tardias tais como a síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), e a síndrome de *Steven-Johnson/* necrólise epidérmica tóxica.

As reações de hipersensibilidade medicamentosa podem ainda ser classificadas quanto ao mecanismo envolvido. As reações de hipersensibilidade alérgicas (Demoly et al., 2014) pressupõem a existência de uma resposta imunomediada subjacente quer seja com anticorpos específicos contra um fármaco quer seja mediado por células T. Por conseguinte, podemos classificar de alergia medicamentosa (Demoly et al., 2014) quando o mecanismo imunológico está comprovado. As reações não alérgicas, que embora aparentemente semelhantes à alergia, não possuem um mecanismo imunológico associado (Demoly et al., 2014; *Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*, n.d.; Greenberger, 2019).

Quanto ao mecanismo subjacente nas reações não alérgicas (Warrington et al., 2018), o fármaco tem a capacidade de estimular diretamente a libertação ou ativação de mediadores inflamatórios como a histamina, leucotrienos e prostaglandinas, sendo os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) causadores frequentes desta reação não alérgica.

Por outro lado, nas alergias medicamentosas o mecanismo imunopatológico (Dias de Castro et al., 2018; Regateiro & Faria, n.d.) é descrito segundo o sistema de classificação de *Gell and Coombs*, que inclui 4 tipos de hipersensibilidade, sendo as mediadas por IgE e células T as mais comuns.

A hipersensibilidade do tipo I, “imediate” ou “alérgica” (Regateiro & Faria, n.d.; Stone et al., 2014) são mediadas por IgE que se encontram na superfície dos basófilos e mastócitos, que após ligarem-se a um antigénio específico, irão desgranular e libertar diversos mediadores tais como histamina, prostaglandinas D2, TNF-alfa, entre outros. Previamente à reação alérgica há uma fase de sensibilização com o fármaco sendo que há já a produção nessa fase não só de mediadores vasoativos que se encontram nos grânulos dos mastócitos/basófilos, bem como a produção de plasmócitos produtores de IgE específica que se ligará aos recetores dos basófilos e mastócitos. Após a fase de sensibilização (Regateiro & Faria, n.d.), que é assintomática, aquando de um segundo contacto há a libertação “imediate” destes mediadores, originando o aparecimento rápido dos sintomas típicos de doença alérgica (Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.) tais como congestão nasal, broncospasmo, urticária, angioedema, anafilaxia. No entanto, existe a possibilidade de ocorrer uma reação imediata sem contacto prévio com o medicamento (Regateiro & Faria, n.d.; Stone et al., 2014), podendo ser explicado por uma possível sensibilização prévia com uma molécula que possui reatividade cruzada com o fármaco.

A hipersensibilidade do tipo II (Dias de Castro et al., 2018; Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.) ou “citotóxica”, é mediada por anticorpos IgG ou IgM, sendo por isso uma reação tardia. Desta forma, os anticorpos irão sinalizar células com determinadas moléculas existentes na membrana para destruição que poderá se realizar por via do complemento, macrófagos ou células citotóxicas, resultando em

anemia hemolítica, trombocitopenia e granulocitopenia. (Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.)

A hipersensibilidade do tipo III(Dykewicz & Lam, 2020) ou “hipersensibilidade por imunocomplexos” resulta da formação de um complexo anticorpo da classe IgG a um antígeno. Se houver grande deposição do complexo nos tecidos, origina-se inflamação e ativação do complemento e outras células imunes resultando em lesão tecidual. Os sinais e sintomas(Dykewicz & Lam, 2020) desta reação são tardios e manifestam-se como doença do soro ou vasculite.

Por fim, a hipersensibilidade do tipo IV,(Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.) “tardia”, “retardada” ou “celular”, inclui respostas mediadas por células T, havendo 4 diferentes subtipos que variam de acordo com o tipo de citocinas produzidas pelos linfócitos T e o tipo de células efetoras (eosinófilos, monócitos ou neutrófilos). Maioria das manifestações ocorrem a nível da pele (tendo em conta a abundância de células T que existe neste órgão) podendo originar sintomatologia grave e fatal(Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.), envolvendo ou não simultaneamente outros órgãos. No entanto, pode apenas induzir lesão de um único órgão. (Dykewicz & Lam, 2020; Regateiro & Faria, n.d.)

Apesar da imprevisibilidade das reações alérgicas medicamentosas, existem, todavia, fatores de risco(Dias de Castro et al., 2018; Dykewicz & Lam, 2020) para sua ocorrência. Dentro destes fatores, existem aqueles que estão relacionados com o fármaco, nomeadamente as suas propriedades químicas (como o peso molecular), frequência de exposição, dose e via de administração(Dias de Castro et al., 2018; Dykewicz & Lam, 2020; Warrington et al., 2018) . Por outro lado, temos fatores que estão relacionados com o próprio indivíduo(Dykewicz & Lam, 2020; Greenberger, 2019; Warrington et al., 2018), como sexo feminino, história de alergia a fármacos, exposição recorrente a medicamentos, polimorfismos genéticos (genótipo HLA). De salientar que doentes com fibrose quística sob terapêutica antibiótica(Dykewicz & Lam, 2020; Greenberger, 2019; Warrington et al., 2018) e doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH)(Dykewicz & Lam, 2020; Greenberger, 2019; Warrington et al., 2018) ou com o vírus *Epstein-Barr*(Dykewicz & Lam, 2020; Greenberger, 2019; Warrington et al., 2018) estão mais propensos a reações de hipersensibilidade medicamentosa.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura efetuada desde o dia dezassete de novembro de dois mil e vinte e um, pelas dezasseis horas. O motor de busca utilizado foi o *PubMed*, no qual foram pesquisadas as seguintes palavras-chave: *“allergy to medication” and “depression”, “allergy to medication” and “anxiety”, “drug allergy” and “depression”, “drug allergy” and “anxiety”, “drug allergies” and “depression”, “drug allergies” and “anxiety”, “drug hypersensitivity” and “depression”, “drug hypersensitivities” and “depression”, “drug hypersensitivity” and “anxiety”, “drug hypersensitivities” and “anxiety”, “hypersensitivity to drugs” and “anxiety”, “hypersensitivity to drugs” and “depression”, “allergy to drugs” and “depression”, “allergy to drugs” and “anxiety”, “medication allergies” and “depression”, “medication allergies” and “anxiety”, “medication allergy and “depression”, “medication allergy” and “anxiety”, “medicine allergy” and “depression”, “medicine allergy” and “anxiety”, “medicine allergies” and “depression”, “medicine allergies” and “anxiety”.*

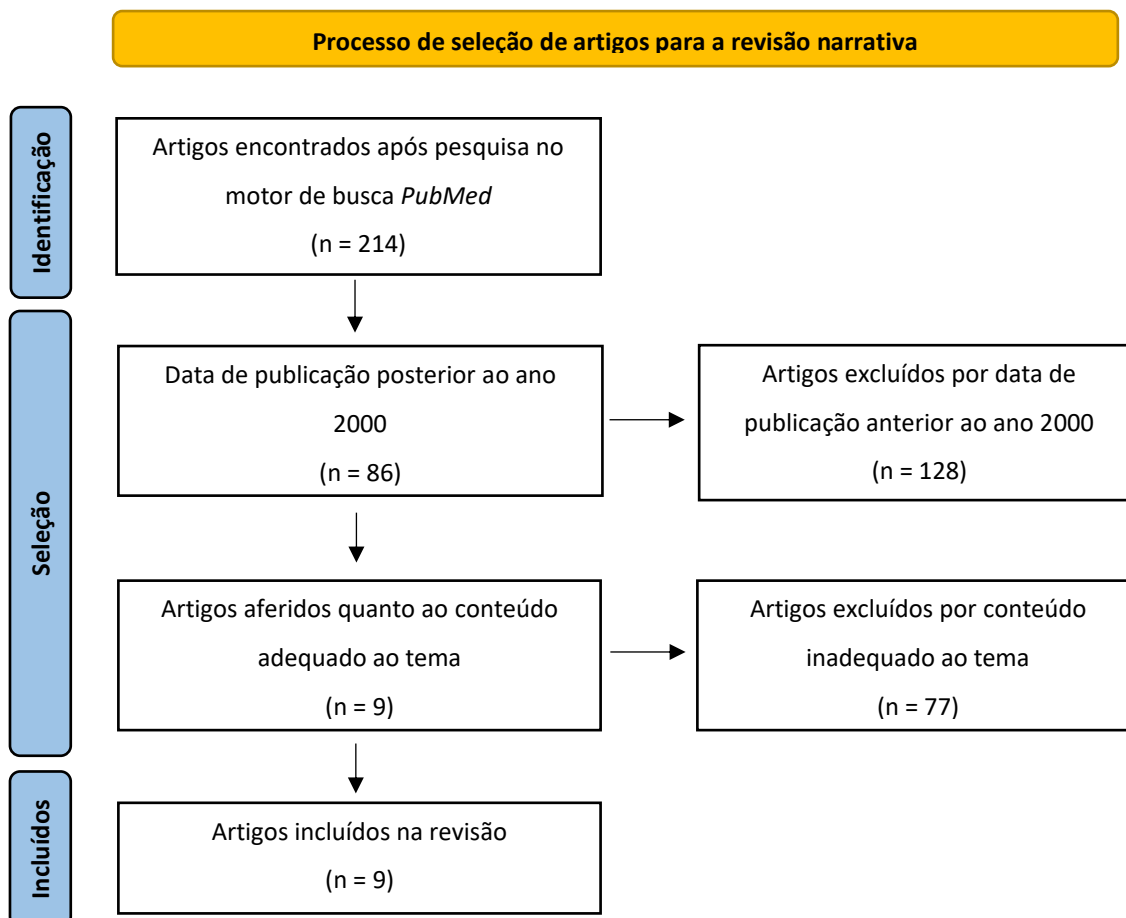
A seleção e exclusão dos artigos foi realizada por SG, sendo considerados todos os trabalhos com data posterior ao ano dois mil, cujo conteúdo abordava a relação entre a alergia/ hipersensibilidade medicamentosa e a depressão e/ou ansiedade e estudos redigidos em língua portuguesa ou inglesa. Sendo assim, foram excluídos artigos com data de publicação prévia ao ano dois mil e artigos cujo conteúdo não se adequava ao tema do trabalho, ou seja, que após a leitura do *abstract* dos trabalhos, estes se encontravam fora do âmbito da Psiquiatria/Alergologia ou com conteúdo que não alergia/ hipersensibilidade medicamentosa e depressão e/ou ansiedade.

RESULTADOS

Após o processo de pesquisa bibliográfica, foram recolhidos um total de duzentos e catorze artigos, entre os quais cento e vinte e oito trabalhos tinham data de publicação anterior ao ano dois mil, tendo sido por isso excluídos. Dos oitenta e seis artigos com data de publicação posterior ao ano dois mil, verificou-se que nove possuíam conteúdo adequado ao tema da revisão de literatura, sendo que setenta e sete artigos foram excluídos por não adequação ao tema do trabalho.

Desta forma, foram selecionados um total de nove trabalhos para a revisão da literatura. Estes consistem em uma coorte retrospectiva,(Blumenthal et al., 2018) duas coortes prospectivas,(Çelik et al., 2014; Soyçiğit et al., 2016) um estudo de observação *cross-sectional*,(Baiardini et al., 2015) quatro artigos originais(Bavbek et al., 2006; Comert et al., 2015; Dias de Castro et al., 2020; Losappio et al., 2018) e um ponto de vista (IAMANDESCU & DIACONESCU, 2010).

O *Esquema 1* demonstra o *flowchart* com o processo de seleção dos artigos para a revisão narrativa.



Esquema 1- Flowchart com o processo de seleção dos artigos para a revisão narrativa

Na tabela 1 representam-se os principais dados dos estudos selecionados para inclusão nesta revisão.

Tabela 1- Resumo aspetos mais relevantes dos trabalhos selecionados para a revisão de literatura.

Trabalhos	Objetivo do estudo	Tipo de estudo	Número de participantes/ metodologia	Resultados	Conclusões
Bavbek et al. 2006	Avaliar o estado psicológico dos doentes com AM e a relação entre a avaliação psicológica e o tipo de reação alérgica, duração da AM e medicamento envolvido na reação de hipersensibilidade.	Trabalho original	61 doentes com história de AM e 55 pessoas saudáveis. Foram submetidos a PPM e realizada avaliação psicológica com BDI e STAI-Tx-2.	Não existem diferenças nos resultados entre o grupo controlo e os doentes com AM. Prevalência entre doentes com AM vs grupo controlo e da depressão pelo BDI foi de 10,8% vs 6,8% e da ansiedade pelo STAI-Tx-2 foi de 15,5% vs 15,8%.	A prevalência de depressão e ansiedade não é maior nos doentes com AM do que no grupo controlo.
Soyyigit et al. 2016	Investigar ansiedade relacionada com as PPM e os seus efeitos no uso a longo termo dos fármacos testados.	Coorte prospetiva	126 doentes com história de HM foram submetidos a PPM. Aplicado questionários de avaliação psicológica (HADS, PAS, MOCI) e qualidade de vida. Ansiedade relacionada com PPM avaliada com VAS.	Segundo o HADS, verificou-se uma prevalência de depressão 23,4% vs 4.7% e ansiedade 30,6% vs 7.3% (doentes com história de HM vs população turca).	Sintomas de ansiedade e depressão mais prevalentes no grupo de doentes com história de HM em comparação com população geral turca.
Losappio et al. 2018	Avaliar perfil psicológico dos doentes com reações ao placebo durante as PPM.	Trabalho original	190 doentes com suspeita de AM, submetidos a PPM precedido pela administração de placebo. Todos realizaram o questionário HADS antes da PPM.	Segundo o HADS, prevalência de depressão e ansiedade de 36,7% e 43,3% respetivamente nos doentes com história de HM. Devido a uma amostra pequena de doentes com PPM positiva, estes não foram considerados para análise estatística.	Existe uma correlação significativa entre um score HADS elevado e o desenvolvimento de uma reação com placebo durante a PPM.

Tabela 1- Resumo aspetos mais relevantes dos trabalhos seleccionados para a revisão de literatura.

Trabalhos	Objetivo do estudo	Tipo de estudo	Número de participantes/ metodologia	Resultados	Conclusões
Dias de Castro et al. 2020	Avaliar diferenças nas características psicológicas dos doentes estudados por suspeita de AM em comparação com grupo controlo saudável.	Trabalho original	115 doentes com suspeita de AM e 55 pessoas saudáveis. Realizou-se PPM e questionários validados para avaliar ansiedade, depressão, alexitimia e tipo de personalidade.	<i>The Zung Self-Rating Depression Scale</i> 27% (doentes com AM confirmada) e 24% (doentes com AM excluída) e <i>The Zung Self-Rating Anxiety Scale</i> 29% (doentes com AM confirmada) e 27% (doentes com AM excluída).	Doentes com AM confirmada têm perfil psicológico distinto, apresentando mais distúrbios psicológicos (elevada ansiedade, neuroticismo e extraversão) que o grupo com AM excluída quando comparados ao controlo.
Comert et al. 2015	Investigar a associação da ansiedade dos doentes com os resultados das PPM e outros fatores contribuintes.	Trabalho original	67 doentes elegíveis com história de HM e 30 pessoas no grupo controlo que realizaram avaliação clínica e aplicação do PSWQ. Realizado PPM posteriormente.	A média \pm desvio padrão do PSWQ no grupo de doentes com história de HM era significativamente mais elevada que o grupo controlo (47.95 ± 14.64 vs $40.22 \pm 11,86$). No entanto não era significativamente diferente quando comparado entre o grupo com PPM positivas e o grupo com PPM negativas (46.06 ± 13.41 vs 50.47 ± 18.02 , $p=0.32$)	Doentes com reações de HM têm níveis elevados de ansiedade, não estando relacionado com o resultado das PPM.
Blumenthal et al. 2018	Descrever a prevalência da SIMF e SAMF, e avaliar a associação com ansiedade e depressão.	Coorte retrospectivo	746.888 doentes retirados de um sistema de saúde com informação de HM/ AM retirada de uma base de dados de alergias (PEAR). Condições psiquiátricas e comorbilidades definidas pelo EHR. Utilizado em modelos de regressão logística multivariáveis para obter a relação entre ansiedade e depressão e SIMF e SAMF.	A depressão está associada a um aumento da probabilidade de SAMF (OR 1,41 [1.28,1.56]), mas não há associação clara com a ansiedade (OR 1.13 [0.99, 1.30]).	SAMF foi associada a 40% probabilidade de depressão sem associação significativa com a ansiedade.

<p>Çelik et al. 2014</p>	<p>Documentar a frequência de admissões de doentes devido a reações de HM em clínicas de imunologia/alergia e abordagem. Investigado se a AM afetava os comportamentos sociais e médicos dos doentes.</p>	<p>Coorte prospetivo</p>	<p>1.000 doentes com história de reações de HM. Realizado PPM Aplicado questionário que incluía VAS para analisar o nível de ansiedade.</p>	<p>Mais de 50 % dos doentes com história de HM apresenta níveis elevados de ansiedade na VAS.</p>	<p>A maioria dos doentes apresentou níveis elevados de ansiedade na VAS, sendo que as principais razões consistiam no medo de recorrência e morte.</p>
<p>Baiardini et al. 2015</p>	<p>Avaliar a qualidade de vida de doentes com anafilaxia por medicamentos.</p>	<p>Estudo de observação <i>cross-sectional</i></p>	<p>65 doentes com diagnóstico de hipersensibilidade Ig-E mediada a β-lactâmicos foram incluídos e aplicado dois questionários DrHy-Q e PGWBI.</p>	<p>Score DrHy-Q significativamente correlacionado com o <i>score</i> PGWBI total e domínios da ansiedade e depressão. Média do <i>score</i> PGWBI 64.03 ± 17.66, estando significativamente diminuído em comparação com a população de referência (78 ± 17.89)</p>	<p>Em comparação com a população de referência, os doentes possuíam um <i>score</i> PGWBI total e a nível dos domínios da depressão e ansiedade significativamente reduzido.</p>
<p>Iamadescu et al. 2010</p>	<p>Destacar alguns aspetos psicodiagnósticos e experimentais na AM.</p>	<p>Ponto de vista</p>	<p>30 doentes com AM e 30 grupo saudável. Foi aplicado questionário HADS, <i>Perceived Stress Scale</i> e <i>Stress Vulnerability Scale</i>.</p>	<p>Os níveis de ansiedade (9.25 vs 6.73), depressão (5.72 vs 3.80) e stress sentido (41.55 vs 28.80) foram significativamente elevados nos doentes com AM vs grupo saudável.</p>	<p>Níveis elevados de ansiedade e depressão nos doentes demonstra o impacto psicológico e somato-psíquico das reações alérgicas.</p>

Abreviações: AM= alergia medicamentosa, HM= hipersensibilidade medicamentosa, BDI= *Beck Depression Inventory*, STAI-Tx-2= *Speilberger's State-Trait Anxiety Inventory*, PPM= prova de provocação com medicamento, HADS= *Hospital Anxiety and Depression Scale*, PAS= *Panic and Agoraphobia Scale*, MOCI= *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory*, VAS= *Visual Analog Scale*, PSWQ = *Penn State Worry Questionnaire*, PEAR= *Partners Enterprise Allergy Repository*, ERH= *Eletronic Health Record*, SIMF= Síndrome de Intolerância Múltipla a Fármacos, SAMF= Síndrome de Alergia Múltipla a Fármacos, Ig-E= Imunoglobulina E, DrHy-Q= *Drug Hypersensitivity Quality-of-Life Questionnaire*, PGWBI= *Psychological General Well-Being Index*

DISCUSSÃO

Esta revisão da literatura analisa a associação entre a hipersensibilidade medicamentosa/ alergia medicamentosa e a depressão/ ansiedade num total de 9 artigos selecionados. Com esta revisão da literatura foi possível verificar que todos os trabalhos, à exceção do trabalho de Bavbek et al., verificaram níveis de ansiedade e depressão mais elevados nos doentes com história/diagnóstico de hipersensibilidade medicamentosa.

Para facilitar a interpretação e análise dos dados, foi desenvolvida a *Tabela 1*, onde se resume os aspetos mais relevantes para a revisão da literatura dos trabalhos selecionados. Esta tabela inclui o tipo de trabalho, metodologia e número de participantes, resultados e conclusões.

Analisando os diferentes tipos de trabalho na *Tabela 1*, verificamos que de entre todos, o trabalho de Iamadescu et al. é o trabalho de menor qualidade, tendo em conta que se trata de um ponto de vista. Foi também de entre todos, o trabalho de mais difícil interpretação e análise.

No que consiste às metodologias e amostras apresentadas pelos trabalhos, observa-se que existem metodologias muito diferentes entre si (*Tabela 1*). De uma forma geral, os estudos possuem amostras pequenas, à exceção dos estudos de Blumenthal et al. e Çelik et al. pois tratam-se de coortes.

A abordagem *gold standard* para o diagnóstico de distúrbios mentais assenta numa entrevista clínica estruturada. No entanto, não se verifica esta abordagem na maioria dos estudos, tendo sido substituída pela aplicação de questionários para avaliar o estado psicológico dos doentes com história de hipersensibilidade medicamentosa como podemos verificar na *Tabela 1*. Apenas nos trabalhos de Bavbek et al. e Soyçiğit et al. existe uma avaliação dos resultados dos questionários(Soyçiğit et al., 2016) ou dos doentes(Bavbek et al., 2006) por psiquiatras. Ao invés de recorrer a questionários, e tendo em conta que também que se trata de uma coorte retrospectiva, Blumenthal et al. recolhe a informação psiquiátrica dos doentes recorrendo a uma base de dados, podendo por isso estar sujeito a erros de diagnóstico que poderão ter influenciado os resultados obtidos. Sendo assim, a abordagem para o diagnóstico de distúrbios mentais é uma das principais falhas na metodologia encontrada nesta seleção de trabalhos.

Na abordagem da hipersensibilidade a fármacos, a maioria dos trabalhos realizou provas de provocação com medicamentos, sendo esta a abordagem *gold standard* (Demoly et al., 2014) para a confirmação/exclusão de determinado medicamento como causa da reação de hipersensibilidade medicamentosa. Todavia, nos trabalhos de Blumenthal et al. e Iamadescu et al. não existe confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade medicamentosa nos seus doentes.

Os resultados e conclusões obtidas pelos trabalhos são semelhantes. Contudo, é possível observar que o trabalho de Bavbek et al. é o único em que não se verifica uma prevalência mais elevada de ansiedade ou depressão no doente com alergia medicamentosa em comparação com o grupo controlo. Porém, este aspeto poderá dever-se à diferente metodologia utilizada, nomeadamente na amostra de doentes.

É também de salientar que nem todos os resultados apresentados pelos artigos foram obtidos de doentes com alergia/hipersensibilidade medicamentosa confirmada, mas sim de doentes com história de hipersensibilidade medicamentosa. Podemos verificar esta situação nos trabalhos de Iamadescu et al., Losappio et al., Comert et al. e Soygiğit et al. Por outro lado, os resultados apresentados por Blumenthal et al. são relativos a doentes com síndrome de alergias múltiplas a fármacos.

Por observação da *Tabela 1*, temos que a prevalência da depressão variou entre os 11%-56% e a ansiedade entre os 16%-49%. No entanto, não foi possível averiguar a prevalência da ansiedade ou depressão em alguns dos estudos devido à diferente metodologia utilizada (*Tabela 1*).

Assim, de uma forma geral verificou-se a presença de níveis elevados de ansiedade/ depressão nos doentes com história de hipersensibilidade medicamentosa ou com alergia medicamentosa confirmada, demonstrando o impacto deste diagnóstico na saúde mental dos doentes.

Esta revisão da literatura apresenta diversas limitações sendo a principal a destacar a escassa literatura existente quanto a este tema. Além disso, ao longo da pesquisa foi possível verificar a existência de ambiguidade na literatura no que diz respeito aos conceitos de alergia medicamentosa e hipersensibilidade medicamentosa. Muitas das vezes estes conceitos são confundidos com o conceito de intolerância a medicamentos, tornando a pesquisa mais complexa.

Adicionalmente, verificou-se uma grande heterogeneidade na metodologia utilizada pelos trabalhos como pode ser observado na *Tabela 1*. Este facto não permite uma análise de resultados dos trabalhos seleccionados uniforme, embora na sua maioria as conclusões tenham sido semelhantes.

CONCLUSÃO

De acordo com os trabalhos incluídos nesta revisão da literatura, observa-se a existência de níveis mais elevados de ansiedade e depressão nos doentes com reações de hipersensibilidade a fármacos/ alergia medicamentosa. No entanto, a literatura existente acerca deste tema é escassa e verifica-se muita heterogeneidade nas metodologias dos trabalhos selecionados. Observam-se também algumas falhas na abordagem ao doente, nomeadamente na avaliação psiquiátrica dos doentes.

Deste modo, destaca-se a necessidade de uma avaliação psicológica do doente com hipersensibilidade medicamentosa, tendo em conta que a identificação de uma doença mental subjacente, nomeadamente a depressão ou ansiedade, poderá não só levar a um melhor acompanhamento, bem como reduzir o impacto da hipersensibilidade a fármacos na vida do doente.

AGRADECIMENTOS

Ao longo destes 6 anos de curso foram muitas as pessoas com que me cruzei e que me moldaram na pessoa que sou hoje, certamente uma pessoa melhor e mais preparada para o futuro que se avizinha.

Antes de mais quero agradecer a oportunidade de ter sido orientada pela Prof. Dra. Filipa Novais e pela Dra. Anabela Lopes. Ambas foram incansáveis e sempre disponíveis para me ajudar ao longo destes últimos meses. Sem a orientação que me foi proporcionada, este trabalho não teria sido possível, por isso expresso a minha sincera gratidão.

À minha família e principalmente aos meus pais, que desde o primeiro dia me apoiam e estiveram sempre presentes e dispostos a ajudar, mesmo quando o Atlântico nos separava. Sem eles não teria seguramente chegado onde cheguei e por isso expresso o meu eterno agradecimento. Um agradecimento especial também para minha avó Beatriz.

Ao meu namorado que sempre me ajudou e apoiou nestes últimos 3 anos, mas principalmente neste último ano de curso. Ele que me fez olhar a vida e os problemas com outros olhos e de forma mais positiva.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos e colegas de curso por fazerem parte direta ou indiretamente deste meu percurso de 6 anos e por me terem proporcionado momentos felizes que guardarei com carinho.

Foi um caminho longo, mas que passou tão depressa e termina com um sentimento de dever cumprido e orgulho por aquilo que conquistei.

BIBLIOGRAFIA

- Baiardini, I., Gaeta, F., Molinengo, G., Braido, F., Canonica, G. W., & Romano, A. (2015). Quality-of-life issues in survivors to anaphylactic reactions to drugs. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *70*(7), 877–879. <https://doi.org/10.1111/all.12610>
- Bavbek, S., Pasaoglu, G., Canat, S., Sagduyu, G., & Misirligil, Z. (2006). Allergy to drugs: Is there an association with mental ill-health? *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *10*(1), 64–68. <https://doi.org/10.1080/13651500500443233>
- Blumenthal, K. G., Li, Y., Acker, W. W., Chang, Y., Banerji, A., Ghaznavi, S., Camargo, C. A., & Zhou, L. (2018). Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *73*(10), 2012–2023. <https://doi.org/10.1111/all.13440>
- Boulet, L. P., & Boulay, M. È. (2011). Asthma-related comorbidities. In *Expert Review of Respiratory Medicine* (Vol. 5, Issue 3, pp. 377–393). Expert Reviews Ltd. <https://doi.org/10.1586/ers.11.34>
- Bouvy, J. C., de Bruin, M. L., & Koopmanschap, M. A. (2015). Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. In *Drug Safety* (Vol. 38, Issue 5, pp. 437–453). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
- Çelik, G. E., Karakaya, G., Öztürk, A. B., Gelincik, A., Abadoğlu, T., Sin, A., Damadoğlu, E., Yılmaz, T. I., Demirtürk, M., Dursun, B., Özdemir, S. K., Çelikel, S., Değirmenci, P., Bozkurt, B., Göksel, T., Erkekol, F., Aydın, T., Kavut, A. B., Kirmaz, C., ... Kalyoncu, F. (2014). Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. *Allergologia et Immunopathologia*, *42*(6), 573–579. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.07.007>
- Comert, S., Erdogan, T., Demir, A. U., Karakaya, G., & Kalyoncu, A. F. (2015). Evaluation of anxiety levels and factors associated with positive test results in patients with drug hypersensitivity. *Allergy and Asthma Proceedings*, *36*(6), 439–446. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3878>

- Cuffel, B., Wamboldt, M., Borish, L., Kennedy, S., & Crystal-Peters, J. (1999). Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics*, *40*(6), 491–496. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71187-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71187-4)
- Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., Khan, D. A., Lang, D. M., Park, H. S., Pichler, W., Sanchez-Borges, M., Shiohara, T., & Thong, B. Y. H. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *69*(4), 420–437. <https://doi.org/10.1111/all.12350>
- Dias de Castro, E., Carolino, F., Ribeiro, L., & Cernadas, J. R. (2018). Overview of drug allergy: From immunogenetic basis to practice. In *Acta Medica Portuguesa* (Vol. 31, Issue 10, pp. 581–588). CELOM. <https://doi.org/10.20344/amp.10092>
- Dias de Castro, E., Leblanc, A., Barbosa, J., Ribeiro, L., & Cernadas, J. R. (2020). Psychological profiles of patients with suspected drug allergy. *Asia Pacific Allergy*, *10*(4). <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e39>
- Drug and Therapeutics Committee Training Course Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Participants' Guide*. (n.d.). www.msh.org/rpmpplus
- Dykewicz, M. S., & Lam, J. K. (2020). Drug Hypersensitivity Reactions. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 104, Issue 1, pp. 109–128). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.09.003>
- Gomes, E. R., & Kuyucu, S. (2017). Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Current Treatment Options in Allergy*, *4*(2), 239–257. <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0128-2>
- Greenberger, P. A. (2019). Drug allergy. *Allergy and Asthma Proceedings*, *40*(6), 474–479. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4275>
- IAMANDESCU, I. B., & DIACONESCU, L. (2010). Stress Vulnerability in Patients with Drug Allergy – Psychological Aspects Revealed from some Personal Studies. *Romanian Journal Of Internal Medicine*, *48*(4), 371–375. <https://www.researchgate.net/publication/51085264>
- Kovács, M., Stauder, A., & Szedmák, S. (2003). Severity of allergic complaints: The importance of depressed mood. *Journal of Psychosomatic Research*, *54*(6), 549–557. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00477-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00477-4)

- Losappio, L. M., Cappai, A., Arcolaci, A., Badiu, I., Bonadonna, P., Boni, E., Bussolino, C., Caminati, M., Galati, P., Heffler, E., Intravaia, R., Mauro, M., Massaro, I., Romano, A., Rumi, G., Parolo, A., Pizzimenti, S., Nichelatti, M., & Pastorello, E. A. (2018). Anxiety and Depression Effects During Drug Provocation Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(5), 1637–1641. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.005>
- Lu, Z., Chen, L., Xu, S., Bao, Q., Ma, Y., Guo, L., Zhang, S., Huang, X., Cao, C., & Ruan, L. (2018). Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 120(3), 310-317.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.12.011>
- Regateiro, F., & Faria, E. (n.d.). *Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos Immunopathological mechanisms of drug hypersensitivity reactions.*
- Soyyigit, Ş., Aydın, Ö., Yılmaz, İ., Özdemir, S. K., Cankorur, V. Ş., Atbaşoğlu, C., & Çelik, G. E. (2016). Evaluation of drug provocation test–related anxiety in patients with drug hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 117(3), 280–284. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.06.016>
- Stone, S. F., Phillips, E. J., Wiese, M. D., Heddle, R. J., & Brown, S. G. A. (2014). Immediate-type hypersensitivity drug reactions. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 78, Issue 1, pp. 1–13). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.12297>
- Thong, B. Y. H., & Tan, T. C. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 684–700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x>
- Warrington, R., Silviu-Dan, F., & Wong, T. (2018). Drug allergy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0289-y>