



REACÇÕES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS NUMA POPULAÇÃO
DE DOENTES DE CONSULTA
EXTERNA DE ESPECIALIDADES
HOSPITALARES

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Ana Adelaide Pereira Gonçalves

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

· JUNHO 2009 ·



REACÇÕES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS NUMA POPULAÇÃO
DE DOENTES DE CONSULTA
EXTERNA DE ESPECIALIDADES
HOSPITALARES

Ana Adelaide Pereira Gonçalves

· JUNHO 2009 ·

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Título: Reacções adversas a medicamentos numa população de doentes de consulta externa de especialidades hospitalares.

Orientador: Professor Doutor Luís Taborda Barata

Primum non nocere
Hipócrates (460-370 AC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os voluntários que tiveram a amabilidade de despendere um pouco do seu tempo na participação deste projecto, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

A todos os profissionais de saúde que integram a Comissão de Ética e o Conselho de Administração da U.L.S. da Guarda, por terem aprovado a distribuição dos inquéritos, indispensáveis à realização deste estudo.

Às Funcionárias Administrativas da Consulta Externa dos Serviços de Pneumologia, Medicina Interna, Cirurgia e Dermatologia e à Enf. Ema Lucas, responsável da Consulta Externa de Obstetrícia, pela sua colaboração laboriosa e altruísta.

À minha irmã, por tudo o que representa para mim, por estar sempre comigo, mesmo estando longe.

Aos meus pais, que me apoiaram incondicional e incansavelmente como só eles sabem fazer, ao longo de todo este percurso, apoio ainda mais valioso nos momentos mais difíceis, nunca desistindo de acreditar em mim e principalmente fazendo com que eu própria acredite.

Às minhas amigas, Ana Rita Oliveira, Teresa Dionísio e Ana Alice Marques, por nunca me deixarem desanimar nem desistir, por estarem sempre aqui para me ajudar em

tudo o que necessito, por me apoiarem nos momentos mais difíceis e por tornarem cada dia digno de recordar.

Muito especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Taborda Barata, pela incansável paciência e apoio imprescindível, pela doura e rigorosa orientação no desenvolvimento da minha tese de mestrado e principalmente pela inspiração que me soube transmitir desde o início do meu percurso universitário e que marcará a minha vida profissional que agora começa. E acima de tudo, pela paciência de me mostrar os meus erros, a amabilidade em me ajudar a corrigi-los, orientando-me no caminho certo para que eu pudesse melhorar, aprender, crescer.

· R E S U M O ·

Introdução: Embora as RAM sejam comuns e uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, tem sido difícil determinar a sua incidência. Com este trabalho pretende-se caracterizar a frequência auto-relatada de reacções adversas a medicamentos em doentes das consultas externas de um hospital, caracterizar o tipo de medicamentos implicados nessas reacções e as manifestações clínicas das reacções adversas relatadas

Métodos: O trabalho consistiu num estudo retrospectivo, descritivo, envolvendo a aplicação de um inquérito (standardizado e validado) a todos os adultos utentes da Consulta Externa dos serviços de Cirurgia, Medicina Interna, Dermatologia, Pneumologia e Obstetrícia da U.L.S. da Guarda, E.P.E., num período de 30 dias, num total de 19 dias úteis, com início a 30 de Março de 2009 e termo a 28 de Abril de 2009. Os dados resultantes do estudo foram analisados em termos de frequências absolutas e relativas e a comparação de dados qualitativos entre dois grupos foi efectuada através do Teste do Qui-quadrado

Resultados: A frequência auto-referida de RAM nos doentes de ambulatório foi de 25%. As manifestações clínicas mais frequentemente relatadas foram as GI em 41% dos casos, seguidas das cutâneas referidas por 31% dos doentes que sofreram RAM. As menos frequentes foram as do foro respiratório (11%). As principais classes farmacológicas responsáveis pelas RAM foram os Antibióticos (18%), seguidos dos AINEs (11%) e dos Analgésicos e Antipiréticos (8%). A Penicilina e o Ácido Acetilsalicílico foram os fármacos mais frequentemente relatados como agentes causais das RAM (14% e 7% respectivamente). Relativamente às manifestações clínicas

induzidas pela Penicilina destacaram-se as pápulas (31%), o prurido (22%) e o edema cutâneo (22%). A amostra de doentes que auto-referiam uma RAM tinha uma frequência significativamente superior de patologia alérgica concomitante, em relação aos doentes que nunca tinham tido estas reacções (59% versus 35%). Neste estudo, a grande maioria dos doentes que sofreram RAM (70%), passaram a evitar totalmente o medicamento causal a partir do evento. Não se verificaram diferenças significativas relativamente à distribuição das RAM por sexo. A mediana das idades dos doentes inquiridos foi de 58 anos (média de idades de 56,1 anos), sendo a idade mínima igual a 18 anos e a máxima igual a 99 anos

Conclusões: Os resultados demonstraram que as RAM auto-relatadas são bastante frequentes na população portuguesa. As principais classes farmacológicas responsáveis pelas reacções foram os Antibióticos e os AINEs. As reacções GI foram as mais frequentemente relatadas.

· A B S T R A C T ·

Introduction: Although adverse drug reactions (ADR) are common and constitute an important cause of morbidity and mortality all over the world, it has been difficult to determine its incidence and prevalence. The present work aims at characterising self-reported frequency of ADRs in hospital outpatients, characterising the type of drugs involved in those reactions as well as clinical manifestations of the reported ADRs.

Methods: The present work consisted of a retrospective, descriptive study, involving the application of a standardised and validate questionnaire to all adult patients attending Outpatient Clinics of the Departments of Surgery, Internal Medicine, Dermatology, Pulmonology and Obstetrics from Guarda Local Healthcare Unit, E.P.E., during a 30 day-long period, for a total of 19 weekdays, between 30 March and 28 April 2009. Study data were analysed in terms of absolute and relative frequencies, and inter-group comparison of qualitative data was carried out using Chi-Square Test.

Results: The frequency of self-reported ADRs in outpatients was 25%. Most frequently reported clinical manifestations were gastrointestinal in 41% of cases, followed by cutaneous manifestations in 31% of cases. The least frequent manifestations were respiratory (11%). The principal pharmacological classes that were responsible for ADRs were Antibiotics (18%), followed by NSAIDs (11%) and Analgesic / Antipyretic drugs (8%). Penicillin and Acetylsalicylic acid were the drugs that were most frequently reported as associated with ADRs (14% and 7% respectively). Papules (31%), cutaneous pruritus (22%) and oedema (22%) were the most frequently reported clinical manifestations with Penicillin Patients who self-reported na ADR had a

significantly higher frequency of associated allergic disease, when compared with patients who had never had an ADR (59% versus 35%). In the present study, most of patients (70%) who had had a previous ADR completely avoided the suspected drug, after the reaction. There were no statistically significant differences in the frequency of ADRs, between genders. The median age of patients was 58 years (mean age of 56.1 years), with a range between 18 and 99 years

Conclusions: The results of this study showed that self-reported ADRs are quite frequent in Portuguese patients. The principal drugs responsible for the reactions were antibiotics and NSAIDs. Most frequently reported clinical manifestations were gastrointestinal.

· A B R E V I A T U R A S ·

GI - Gastrointestinais

RAM – Reacções Adversas a Medicamentos

RAGM – Reacções Alérgicas a Medicamentos

SPAIC - Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

U.L.S. – Unidade Local de Saúde

· ÍNDICE ·

Prólogo	i
Agradecimentos	ii
Resumo	iv
Abstract.....	vi
Abreviaturas.....	viii
Índice Geral.....	ix
Introdução	1
Objectivos.....	4
Materiais & Métodos.....	5
Resultados.....	7
Discussão.....	18
Conclusões e Perspectivas Futuras	28
Bibliografia.....	29

- INTRODUÇÃO -

As Reacções Adversas a Fármacos (RAM) definem-se como qualquer efeito nocivo, indesejado de um fármaco que ocorre em doses utilizadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento (1). São frequentes, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo (2).

As Reacções Adversas a Fármacos podem ser divididas em dois grupos: a) as reacções do tipo A, que são potencialmente previsíveis, frequentes (80%) e relacionadas com as acções farmacológicas do medicamento, e b) as reacções do tipo B, que são imprevisíveis, menos comuns e que não têm relação com as acções farmacológicas do medicamento (3-5). As reacções do tipo A ocorrem no doente não alérgico a esse medicamento e incluem a toxicidade, efeitos secundários, interacções medicamentosas e efeitos adversos, são dependentes da dose e reversíveis quando o fármaco é descontinuado. Por outro lado, as reacções do tipo B não são dependentes da dose e muitas vezes não estão relacionadas com a acção farmacológica do medicamento, ocorrendo em doentes susceptíveis. Este tipo de reacções inclui as reacções idiosincráticas, as intolerâncias, as reacções pseudoalérgicas e as reacções alérgicas ou de hipersensibilidade (dependentes de um ou mais mecanismos imunológicos). Por sua vez, as Reacções Alérgicas a Medicamentos (RAGM) podem ser classificadas segundo o sistema de Coombs e Gell em quatro tipos: tipo I (reacções de hipersensibilidade de tipo imediato), tipo II (mediadas por anticorpos citotóxicos), tipo III (mediadas por imuno-complexos) e tipo IV (de hipersensibilidade retardada). Contudo, estas reacções são frequentemente difíceis de classificar devido ao insuficiente conhecimento dos determinantes alérgicos/antigénicos relevantes dos fármacos que desencadeiam as respostas imunitárias dirigidas contra eles. Cada tipo ou mecanismo de imunidade

condiciona reacções e sintomatologia diferentes, bem como pode estar associado a agentes causais (fármacos) específicos (2,4).

Há inúmeros factores de risco que predis põem a patologia ligada a reacções adversas a medicamentos, e que são dependentes quer do indivíduo quer do fármaco em causa (2,7). Quanto aos factores relacionados com o fármaco, estes consistem na sua dose, frequência e via de administração, bem como as suas propriedades químicas e peso molecular. Vários estudos epidemiológicos apoiam a existência de factores específicos dependentes do hospedeiro, que aumentam o risco de RAM. Esses factores incluem o sexo feminino, a infecção por HIV ou herpes (2). Outros ainda relacionam-se com factores genéticos que condicionam a metabolização dos fármacos (farmacogenética), como por exemplo diferenças alélicas na actividade das enzimas de fase I e fase II (7) Há ainda factores não genéticos que influenciam os níveis e actividade destas enzimas, como administração concomitante de outros fármacos, idade, dieta, ingestão de álcool (6) e consumo de tabaco (7)

A maioria das RAM pode ser prevenida (até 60%), uma vez que muitas delas são devidas ao diagnóstico incorrecto da doença, à prescrição incorrecta do fármaco ou dose incorrecta do fármaco correcto, à auto-medicação, ao incumprimento das regras da toma dos medicamentos, à utilização de fármacos contrafeitos ou não standardizados, etc. (8). As RAM ocorrem em cerca de 10-20% dos doentes hospitalizados e em mais de 7% dos doentes em ambulatório (9). Destas, apenas 6 a 10 % parecem ter uma mediação imunológica (10) Alguns estudos referem que as RAM correspondem à patologia iatrogénica mais comum, complicando 5 a 15% dos cursos terapêuticos farmacológicos (2,3). Nos EUA, as RAM são responsáveis por mais de 100.000 mortes/ano (4). Cerca de 3 a 6% das admissões hospitalares nesse país são devidas a RAM e 6 a 15% dos

doentes hospitalizados (2.2 milhões de indivíduos norte-americanos (1994) sofreram uma RAM grave (5). Embora as RAM sejam comuns, tem sido difícil determinar a sua verdadeira incidência uma vez que os meios de registo são heterogêneos, bem como a abordagem diagnóstica associada. Pelas mesmas razões, determinar a incidência e prevalência das Reacções Alérgicas a Medicamentos (RAGM) tem sido um desafio (2). Em Portugal, há muito poucos estudos sobre a prevalência e nenhum sobre a incidência de reacções adversas a medicamentos, nomeadamente reacções alérgicas.

Um dos estudos, realizado por Gomes et al , decorreu ao longo do ano de 2002 e consistiu na aplicação de um inquérito à população adulta geral da cidade do Porto. Dos 2309 indivíduos avaliados, 181 (7,8%) referiram ter tido alguma RAGM. A principal classe farmacológica responsável foram os antibióticos Beta-lactâmicos (53%) e as manifestações clínicas mais frequentemente relatadas foram as cutâneas (63,5%) (11). Um outro estudo, também conduzido na cidade de Lisboa por Palma-Carlos et al, em 2006, e que incluiu 448 indivíduos no contexto de ambulatório, concluiu que as RAGM eram principalmente causadas por AINEs, Beta-lactâmicos e Anestésicos locais (12).

Perante a quase inexistência de estudos focando a frequência de reacções adversas a medicamentos em doentes de ambulatório, em Portugal, e ausência de estudos fora das cidades de Lisboa e Porto, decidiu-se proceder ao presente estudo, que pretendeu clarificar a situação actual relativa a RAM no interior de Portugal.

- OBJECTIVOS -

Os objectivos do presente trabalho foram os seguintes:

1. Caracterizar a frequência auto-relatada de reacções adversas a medicamentos em doentes das consultas externas de um hospital;
2. Caracterizar o tipo de medicamentos implicados nessas reacções;
3. Caracterizar as manifestações clínicas das reacções adversas relatadas.

- MATERIAIS E MÉTODOS -

1. Tipo de estudo

O presente trabalho consistiu num estudo retrospectivo, descritivo, envolvendo a aplicação de um inquérito a adultos utentes da ULS da Guarda, E.P.E. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e pelo Conselho Administrativo da ULS da Guarda, E.P.E.

2. Amostra

A amostra incluiu todos os adultos utentes da Consulta Externa dos serviços de Cirurgia, Medicina Interna, Dermatologia, Pneumologia e Obstetrícia da ULS da Guarda, E.P.E. Decorreu num período de 30 dias, num total de 19 dias úteis, com início a 30 de Março de 2009 e termo a 28 de Abril de 2009. Os critérios de inclusão foram idade igual ou superior a 18 anos e a aceitação voluntária de participação no estudo. Os critérios de exclusão foram a recusa de participação no estudo e o não preenchimento de dados importantes. Todos os doentes assinaram o Consentimento Informado.

3. Questionário

O questionário utilizado é estandardizado e está validado para a população Portuguesa. Tem a chancela da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Engloba vários tipos de perguntas que focam aspectos como o tipo de consulta frequentado e patologia que a motivou, o sexo e idade do doente, a ocorrência de alguma reacção indesejada a algum medicamento, a idade do doente quando teve o episódio, o tipo de reacção que surgiu (cutânea, digestiva, respiratória ou outra), o

medicamento que a causou, a ingestão concomitante de outros fármacos, a ocorrência simultânea de febre ou infecção, a via de administração do medicamento, o período de tempo após o qual ocorreu a reacção após a ingestão do fármaco. Inclui também perguntas relativas à necessidade de recurso a assistência médica devido à reacção adversa, eventuais tratamentos para a mesma: Para além disso, inclui também perguntas relativas à toma prévia e posterior do fármaco envolvido na reacção adversa.. São também avaliadas a eventual existência de doença alérgica pessoal ou familiar (asma, rinite, urticária, alergia alimentar e outras). Finalmente, o inquérito procurou avaliar se os doentes que haviam sofrido uma reacção adversa a um medicamento estariam interessados em serem estudados em consulta específica de alergia a medicamentos.

4. Análise estatística

Os dados resultantes do estudo foram analisados estatisticamente avaliando as frequências absolutas de cada uma das variáveis em estudo. Comparação de dados qualitativos entre dois grupos foi efectuada através do Teste do Qui-quadrado. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$. Utilizaram-se os programas Microsoft Office Excel 2003 e Minitab 1.5.

- RESULTADOS -

Aspectos demográficos

No final do estudo, foram recolhidos um total de 106 inquiridos, aplicados aos utentes (adultos) das consultas externas de Cirurgia, Medicina Interna, Dermatologia, Pneumologia e Obstetrícia, no período compreendido entre 30 de Março de 2009 e 28 de Abril de 2009.

A mediana das idades dos inquiridos foi de 58 anos (média de idades de 56,1 anos), sendo a idade mínima igual a 18 anos e a máxima igual a 99 anos. A distribuição por idades está representada na Figura 1.

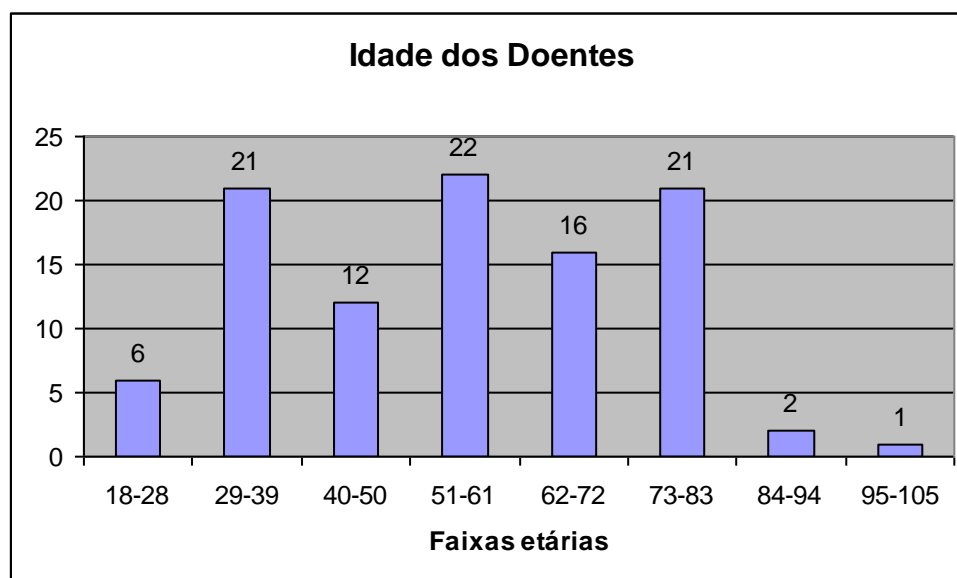


Figura 1. Distribuição segundo a idade dos doentes inquiridos

Neste estudo, a faixa etária com maior número de inquiridos correspondeu à compreendida entre os 51 e os 61 anos, com um total de 22 doentes, seguida das faixas

etárias compreendidas entre os 73 e 83 anos e os 29 a 39 anos, ambas com 21 inquiridos. Em 6 dos inquiridos não foi preenchido o parâmetro relativo à idade.

A média das idades dos indivíduos aquando da primeira reacção adversa a um medicamento foi de 53,2 anos.

Quanto à distribuição por sexo, e excluindo as utentes da consulta de Obstetrícia, verificou-se um predomínio do sexo feminino, correspondendo a 62% da população estudada, sendo que o masculino correspondeu a 38%.

Do total dos indivíduos que apresentaram uma RAM, 67% eram do sexo feminino e 33% do sexo masculino.

Já no total dos indivíduos que não apresentaram RAM, a distribuição foi de 69% de mulheres e 31% de homens.

No total dos 33 homens inquiridos, 27,27% destes referiram ter sofrido pelo menos uma RAM. Das 74 mulheres incluídas neste estudo, 27,03% referem ter padecido destas reacções.

Relativamente à distribuição por consulta de proveniência, verificou-se um predomínio da consulta da especialidade de Medicina Interna correspondendo a 29% da totalidade das consultas frequentadas pelos inquiridos (Figura 2). A consulta externa da especialidade de Cirurgia correspondeu a 20% do total de consultas, seguida pela especialidade de Obstetrícia (19%) e Dermatologia (18%). A consulta externa de Pneumologia foi aquela que totalizou menor percentagem de inquiridos (14%).

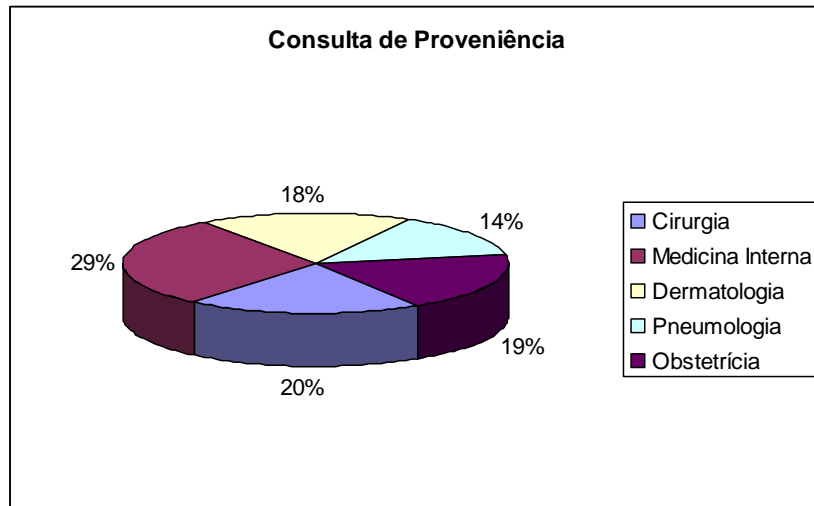


Figura 2. Distribuição dos doentes inquiridos por consulta de proveniência

No presente estudo observou-se que 11% dos doentes recorreram à consulta motivados por alergias, úlceras varicosas e patologia respiratória não especificada. Diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo e DPOC constituíram motivos de consulta em 7% dos indivíduos (Figura 3).

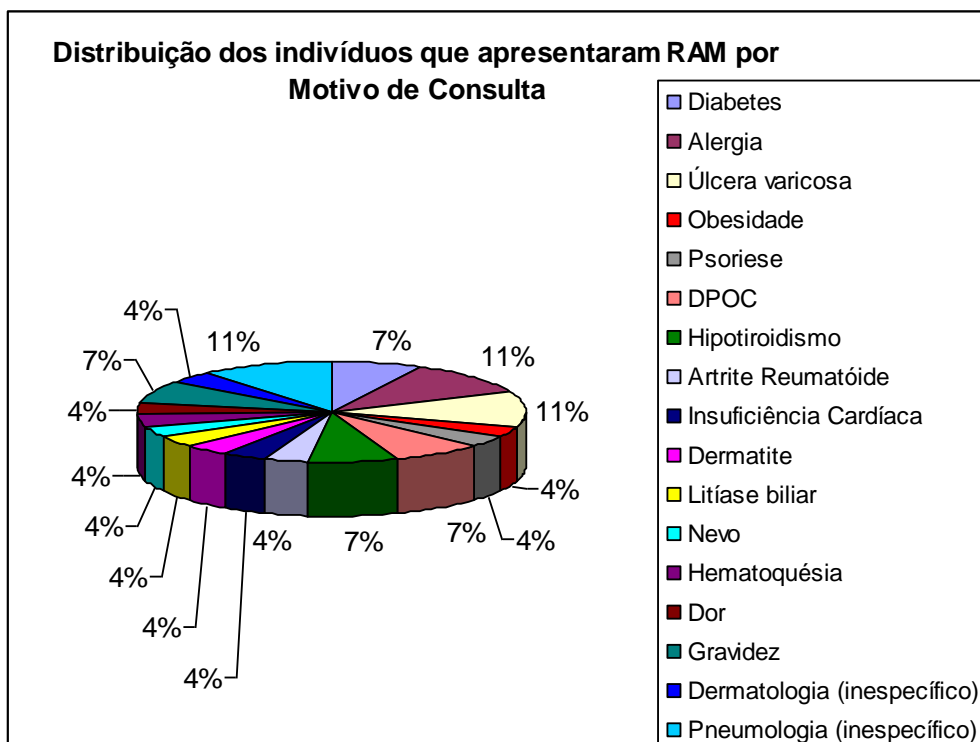


Figura 3. Distribuição dos indivíduos que referiram alguma reacção adversa a um medicamento, por motivo de consulta

Reacções Adversas a Medicamentos

Da totalidade da população estudada, apenas 25% dos inquiridos referiu ter sofrido pelo menos uma reacção indesejada a um ou mais fármacos, ao longo da sua vida.

Em relação às manifestações das reacções adversas a medicamentos, as reacções de tipo gastro-intestinal (GI) foram as mais frequentes, equivalendo a 41% da totalidade das reacções indesejadas citadas, seguidas das reacções cutâneas, que surgiram em 31% dos inquiridos. Já as reacções do foro respiratório perfizeram um total de 11% (Figura 4).

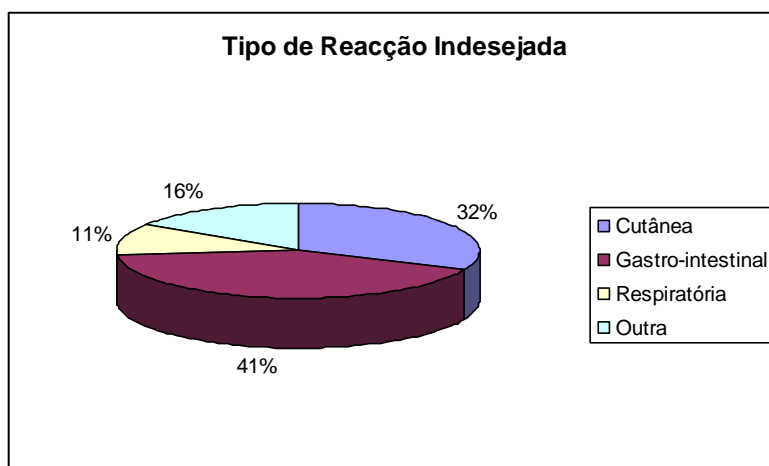


Figura 4. Distribuição de manifestações clínicas no âmbito de reacção adversa a medicamento

Fármacos implicados nas Reacções Adversas a Medicamentos

Quanto aos fármacos auto-referidos como agentes causais das reacções adversas, foram citados 16 medicamentos diferentes. Agrupando-os por classes, verificou-se que os fármacos do grupo dos Antibióticos foram os principais responsáveis pelas RAM

citadas, sendo referidos em 18% dos casos (Figura 5). O grupo de fármacos AINE foi responsável por 11% das reacções adversas. A maioria dos doentes (32%) não sabia ou não recordava o nome do fármaco em causa.

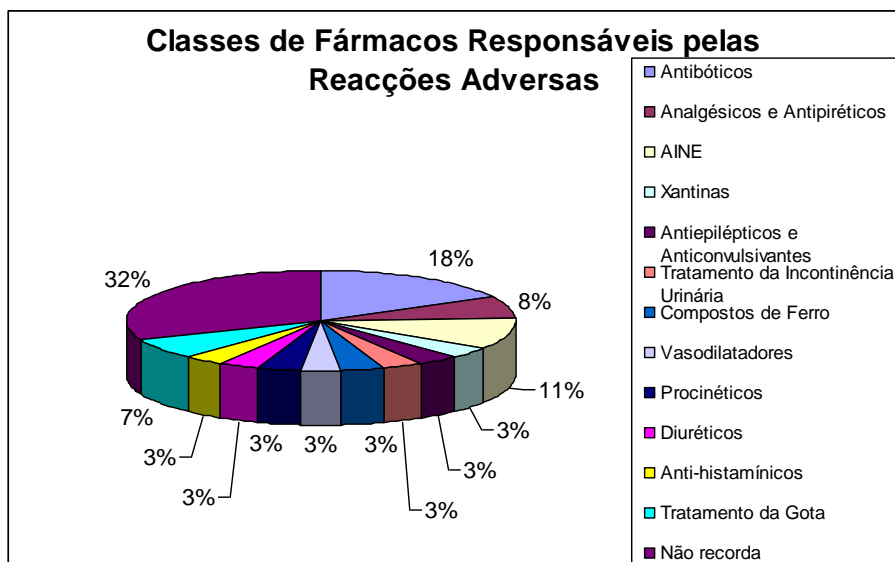


Figura 5. Classes de Fármacos auto-referidos como responsáveis das RAM

A Tabela I mostra os principais fármacos Antibióticos e AINEs envolvidos nas reacções adversas a medicamentos, nesta população.

Tabela I. Distribuição por frequência absoluta e percentagem dos fármacos das principais classes farmacológicas responsáveis pelas RAM

Classes Farmacológicas	Fármacos	Frequência Absoluta	Percentagem (%)
AINE	Ácido Acetilsalicílico (Aspirina)	2	7
	Nimesulida	1	3
	Não especificado	1	3
Antibióticos	Penicilina	4	14
	Não especificado	1	3

No que diz respeito aos tipos de manifestações clínicas dentro do quadro das reacções adversas a medicamentos, só foi possível analisar o caso da Penicilina, que foi o fármaco mais frequentemente citado como estando associado às RAM descritas. Neste caso, observou-se que as manifestações cutâneas foram predominantes, sendo referido o aparecimento de pápulas em 34% dos casos, seguido de prurido e edema, ambos surgindo em 22% dos inquiridos. O eritema foi referido apenas por 11% dos doentes. A única manifestação não-cutânea citada foi do foro GI, consistindo em epigastralgias, que sobreveio em 11% dos inquiridos (Figura 7).

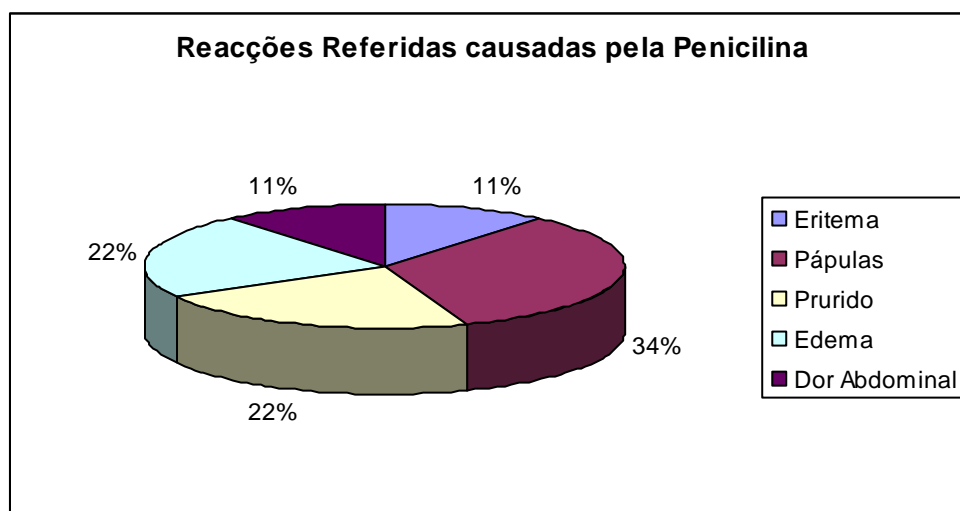


Figura 7. Tipos de Reacções Adversas causadas pela Penicilina

Relativamente à forma através da qual foi administrado o medicamento, em 85% dos casos foi sob a forma de comprimido ingerido por via oral e 15% sob a forma injectável.

Curiosamente, neste estudo, houve mais doentes que referiam que as reacções indesejadas ocorreram mais de um dia após a administração do fármaco responsável do

que aqueles que relataram que as reacções se iniciaram em menos de uma hora após administração (37% versus 33%, respectivamente) (Figura 8).

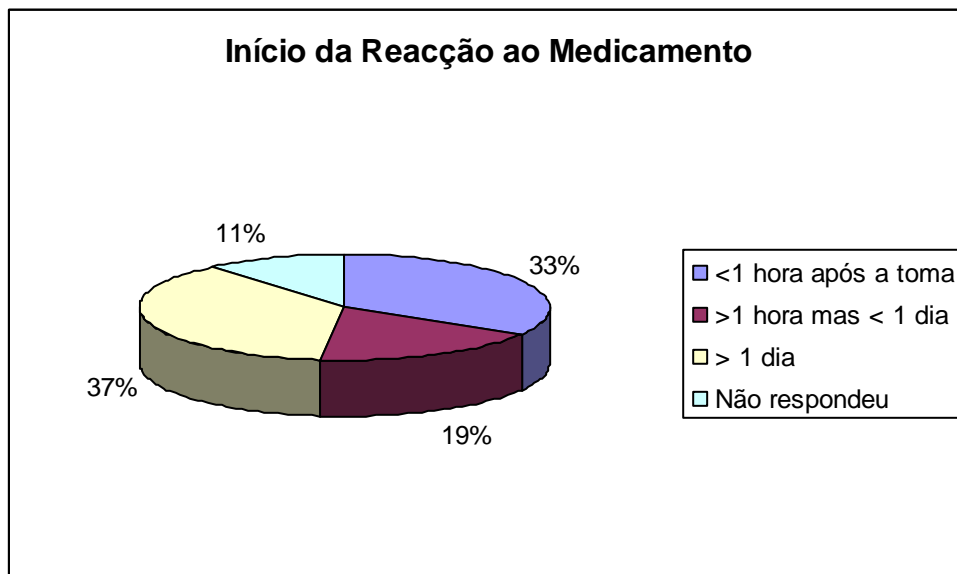


Figura 8. Período de tempo que decorreu desde a administração do medicamento até ao início da Reacção Adversa ao mesmo

Verificou-se que as RAM provocadas pelas classes farmacológicas dos Antibióticos e AINEs ocorreram principalmente em menos de 1 hora após a administração do fármaco (Reacções Precoces), enquanto que nas restantes classes estas ocorreram principalmente após 24 horas ou mais desde a sua administração (Reacções Tardias) (Tabela2). Deste modo, no caso dos Antibióticos, 44% das RAM ocorreram na 1ª hora após a administração do fármaco (Reacções Precoces), sendo que no caso dos AINEs este valor foi de 67%.

Avaliando todas as RAM ocorridas na primeira hora após administração do fármaco, 23% foram causadas por Antibióticos e 22% por AINEs, sendo que em 22% dos casos a questão não foi respondida.

Tabela 2. Distribuição das classes de fármacos responsáveis pelas RAM (em frequência absoluta) quanto ao início das reacções

Classes de Medicamentos	Início da RAM			
	< 1 hora	> 1 hora e < 1 dia	> 1dia	Não Respondeu
Antibióticos	2	1	1	1
Analgésicos e Antiperéticos			2	
AINE	2	1		
Xantinas				1
Antiepilépticos e Anticonvulsivantes				1
Tratamento da Incontinência Urinária	1			
Compostos de Ferro			1	
Vasodilatadores				1
Procinéticos	1			
Diuréticos			1	
Tratamento da Gota		1	1	
Anti-histamínicos	1			
Não Respondeu	2	2	4	1
Total	9	5	10	5

Dos indivíduos que sofreram reacções adversas a medicamentos, apenas 70% recorreu a ajuda médica devido às mesmas.

Dos doentes que recorreram a assistência médica por causa de reacção adversa a medicamento, apenas em 48% dos casos foi referido pelos doentes que essa reacção tinha sido confirmada como alérgica (RAGM) pelo médico.

Do grupo de doentes cujas reacções indesejadas a fármacos foram confirmadas pelo médico como RAGM, a Penicilina foi responsável por 30% das reacções. Os restantes fármacos responsáveis por suposta RAGM foram o Ferro, Alopurinol (Zyloric), Cloridrato de Flavoxato (Urispás), Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) e Analgésico (não especificado). Nesta amostra, 30% dos inquiridos não responderam (Figura 9).

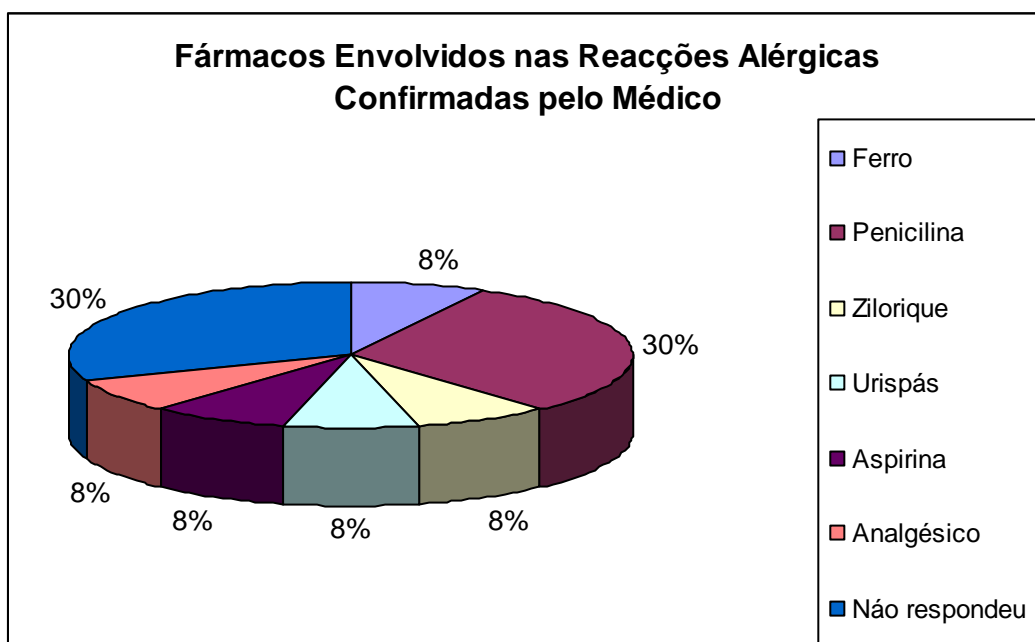


Figura 9. Distribuição por fármacos das reacções que supostamente foram confirmadas pelo Médico Assistente como sendo Alérgicas

No que diz respeito à atitude dos doentes em relação ao fármaco associado às reacções adversas, a grande maioria dos doentes que sofreram reacção causada por um fármaco, ou seja, 70%, passou a evitar o mesmo. Os restantes 30% dos casos retomaram o medicamento em causa.

A amostra de doentes que auto-referiam uma reacção indesejada a um medicamento (Figura 10) tinha uma frequência significativamente superior de patologia alérgica concomitante, em relação aos doentes que nunca tinham tido reacções adversas a medicamentos (59% versus 35%; $p < 0,01$, Teste do Qui-Quadrado).

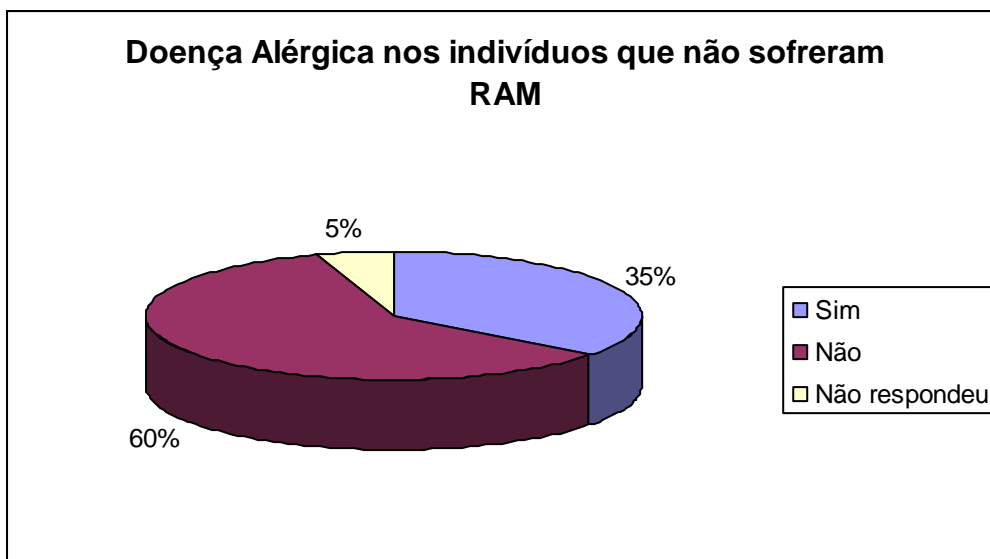


Figura 10. Percentagem de indivíduos que não referiram qualquer reacção adversa a um medicamento que padece de doença alérgica concomitante

De entre os indivíduos que sofreram uma RAM e referiram sofrer de doença alérgica concomitante, a mais prevalente foi a Rinite alérgica, contribuindo para 33% das patologias alérgicas, seguida da Asma que contou com 17% dos casos referidos. (Figura 11).

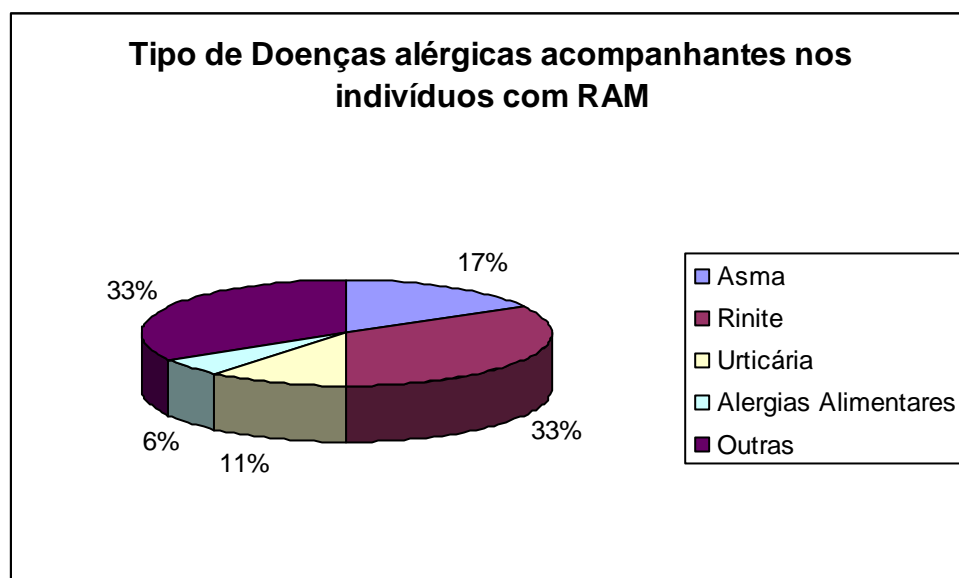


Figura 11. Distribuição das doenças alérgicas acompanhantes referidas pelos indivíduos que citaram alguma reacção adversa a um medicamento

Não houve diferenças significativas em termos de antecedentes familiares alérgicos entre os indivíduos que haviam tido uma reacção adversa a um fármaco e os que nunca tinham tido tal tipo de reacção (44%, em ambos os casos). O mesmo ocorreu em termos de antecedentes familiares de reacções adversas a medicamentos (15% versus 13%, respectivamente).

- DISCUSSÃO -

Neste estudo a frequência auto-relatada de reacções adversas a medicamentos, em contexto de ambulatório, na U.L.S. da Guarda, foi de 25%. As manifestações clínicas mais frequentemente descritas foram as do foro gastrointestinal (41%) e cutâneas (31%). A maior parte das reacções surgiu mais do que 24 horas (36%) ou menos de 1 hora (30%) após a toma dos medicamentos. Relativamente aos agentes causais subjacentes a estes eventos, destacaram-se duas classes principais de fármacos: os Antibióticos (18%) e os AINE (11%). Avaliando os fármacos individualmente, constatou-se que a Penicilina (14%) e o Ácido Acetilsalicílico (7%), foram aqueles fármacos que mais frequentemente foram declarados como associados aos episódios de reacção adversa. Na amostra de doentes que auto-referiam uma reacção indesejada a um medicamento a frequência de patologia alérgica concomitante foi significativamente superior comparativamente ao grupo que não relatou tais eventos (59% versus 35%). A maior parte dos doentes com RAM (70%), passaram a evitar tomar o medicamento de novo.

O presente estudo é importante, uma vez que, em Portugal, este é um dos primeiros estudos sobre a frequência de reacções adversas a medicamentos em doentes que tenham sido referenciados para consultas hospitalares por outra causa e o primeiro efectuado fora das cidades do Porto e Lisboa. Para além disso, o presente estudo parece reflectir a frequência de reacções alérgicas na generalidade de doentes, servindo, até certo ponto, para se poder extrapolar para a população em geral. De facto, com esta abordagem, não se observa o enviesamento de resultados que se poderia observar caso os doentes fossem todos das consultas de Alergologia. Por outro lado, os resultados

obtidos no presente estudo são semelhantes aos obtidos na população em geral da cidade do Porto, num estudo igualmente baseado em questionário (11). Para além disso, como este estudo utiliza um questionário estandardizado e validado para Portugal, irá inserir-se num estudo de maior âmbito, multicêntrico, a nível nacional, que irá permitir comparar dados de frequência e tipos de reacções adversas a medicamentos em diversas regiões de Portugal. Finalmente, este estudo permite caracterizar a realidade regional da Beira Interior, que é diferente da de um estudo prévio, efectuado em Lisboa, igualmente em doentes do ambulatório hospitalar (12).

Um dos problemas do presente estudo é o baixo número de doentes. De facto, por variados motivos, só foi possível recolher 106 questionários em cerca de 30 dias consecutivos, nas consultas externas de algumas especialidades médicas e cirúrgicas. Um segundo problema é que, sendo um estudo retrospectivo, e tendo decorrido algumas das RAM há bastante tempo, parte dos dados relativos a esse episódio já não são recordados pelos doentes. Este é um problema geral de todos os estudos baseados em patologia auto-declarada. De facto, no presente estudo, 32% dos doentes que apresentaram uma ou mais RAM não se recordavam do nome do fármaco em causa. Finalmente, outro problema com este estudo é o facto de ser apenas baseado num inquérito, devendo assim ser complementado por estudos posteriores, que confirmem a existência ou não de reacções adversas, nomeadamente alérgicas nos doentes submetidos ao inquérito.

No presente estudo, a média de idade de ocorrência da RAM foi de 53,2 anos, o que significa que foi mais frequente em doentes de meia-idade. Contudo, a maior parte dos estudos sobre incidência de RAM observou que estas são mais frequentes na população idosa (13, 14, 15,16,17), como demonstrou um estudo realizado por Patel e

tal, decorrido em Inglaterra, que concluiu que 65% dos internamentos hospitalares por RAM eram de indivíduos com mais de 60 anos (13). Outros autores referem ainda que as RAM constituem causas de internamento hospitalar em 3% a 6% para todas as idades, podendo ir até 24% para os idosos (6). Este aumento da incidência com a idade pode estar relacionado com factores de risco como a polimedicação que caracteriza esta faixa etária (15), tanto pela exposição a um maior número de fármacos, de diferentes grupos terapêuticos, como pelas interações entre eles (14). A incidência aumentada de RAM em idosos pode estar ainda relacionada com uma maior prevalência de doenças concomitantes (14), constituindo algumas delas factores de risco para o desenvolvimento de RAM (2). Esta discrepância entre os vários estudos mencionados e o presente estudo poderá ter a ver com diversos factos. Em primeiro lugar, poderia ser devida a uma percentagem exagerada de doentes abaixo dos 65 anos na nossa amostra. Contudo, tal não é verdade uma vez que, embora a distribuição da amostra fosse não normal, havia uma percentagem elevada de doentes idosos. Assim, parece que genuinamente a faixa etária mais frequentemente afectada nesta amostra é a da meia idade. Uma outra causa que pode explicar as diferenças observadas poderá ter a ver com o facto de que a maior parte dos estudos estrangeiros foca casos de RAM mais grave, associadas a doentes que recorreram ao hospital por RAM ou que tiveram RAM quando hospitalizados. Pelo contrário, a amostra do presente estudo incluía apenas doentes do ambulatório e cujas reacções tinham também decorrido em ambulatório. Outra causa para a discrepância poderá ser o facto de poder haver factores genéticos diferentes entre este estudo e os restantes. Finalmente, o pequeno número de doentes envolvidos no presente estudo também poderá contribuir para essa diferença.

No presente estudo, embora cerca de 67% das RAM fossem relatadas por mulheres, não se observou uma diferença significativa na frequência relativa de RAM entre ambos os sexos, uma vez que a frequência de RAM foi de 27,27%, nos homens e 27,03% nas mulheres. Estes resultados são diferentes dos de outros estudos, que observaram sempre uma maior tendência para as RAM serem mais frequentes nos indivíduos do sexo feminino (18), sendo mesmo esta condição considerada como um factor de risco independente de internamento hospitalar por este tipo de reacções (2,6,16). Vários factores poderão justificar estas diferenças observadas entre estudos. Não parece que as mulheres portuguesas tenham algum aspecto genético que as proteja de RAM, uma vez que num estudo efectuado na população em geral da cidade do Porto, o sexo feminino foi aquele que mais frequentemente relatou episódios de RAM (10% das mulheres versus 5% dos homens), muitos dos quais seriam RAGM (11). As diferenças encontradas também não se poderão dever à existência de poucas mulheres no presente estudo, uma vez que, mesmo excluindo as doentes da Consulta de Obstetrícia, havia um claro predomínio do sexo feminino (62%). Assim, as diferenças poderão justificar-se apenas por haver um número não muito elevado de doentes no presente estudo.

No presente estudo, cerca de 25% dos inquiridos relatou ter tido uma RAM prévia. Uma frequência igual foi observada num estudo realizado entre 1999 e 2000, consistindo num inquérito telefónico a 661 doentes de ambulatório em quatro Centros de Saúde de Boston, nos EUA (19). De facto, tem sido amplamente demonstrado que as RAM são comuns, correspondendo a uma importante causa de hospitalização (14,20) e morbidade e mortalidade em todo o mundo (2). Embora as RAM sejam comuns, tem sido difícil determinar a sua verdadeira incidência pela inexistência de meios adequados

e homogeneizados de registo. A maioria dos estudos envolve doentes internados e não doentes de ambulatório, como é o caso do presente estudo. Contudo, é possível extrapolar estas frequências para as da população em geral. Vinte e sete estudos que decorreram em Espanha foram seleccionados de um total de 90 artigos publicados em jornais nacionais e internacionais entre 1974 e 2004. A incidência de RAM em 139.799 doentes foi de 3%, 67% das quais foram classificadas como reacções do tipo A (21). Numa grande meta-análise norte-americana, foram seleccionados 39 estudos de 153 disponíveis sobre a incidência de RAM em doentes internados entre 1966 e 1996 e concluiu-se que a incidência de RAM graves foi de 6,7% (22). Já num estudo que envolveu 2 departamentos de Pneumologia de hospitais franceses, a prevalência de RAM em doentes hospitalizados foi de 12% (23). Num outro estudo recente (2001-2002) que decorreu em dois hospitais ingleses, no qual procederam à análise prospectiva de 18.820 doentes internados, concluíram que a prevalência de RAM foi de 6,5% (24). Deste modo, os valores de frequência destes eventos são muito variáveis de estudo para estudo. Esta variabilidade pode estar relacionada com os métodos e critérios utilizados no diagnóstico da RAM, com o tipo/gravidade de eventos analisados e com a variabilidade de populações estudadas, uma vez que envolvem doentes seguidos em diferentes especialidades, internados ou em ambulatório, e sujeitas a diferentes condicionantes genéticas.

As manifestações clínicas de apresentação das RAM são diversas, podendo variar desde reacções sistémicas a alterações que afectam especificamente determinados órgãos (2) podendo mesmo mimetizar qualquer processo patológico de ocorrência natural (não iatrogénica)(24). No presente estudo, as manifestações mais frequentemente relatadas pelos doentes como associadas às suas RAM foram as GI

(41%) e as cutâneas (31%). De facto, alguns dos estudos que se têm focado nas manifestações gerais de RAM têm detectado as manifestações GI como as mais frequentes, quer em doentes de ambulatório, quer em doentes internados (21,25). Como grande parte da medicação envolvida nas RAM afecta directamente a mucosa gástrica (AINEs) ou a flora bacteriana intestinal (beta-lactâmicos), isso poderá explicar a elevada frequência deste tipo de manifestações. Contudo, as manifestações cutâneas tendem também a ser muito frequentes, em parte devido à actividade metabólica e imunológica da pele (2,4). De facto, quando se avalia de forma mais específica reacções medicamentosas com elevada probabilidade de serem alérgicas (RAGM), a frequência de reacções cutâneas assume grande importância, uma vez que há maior probabilidade de activação de mastócitos cutâneos, para além dos intestinais. Assim, alguns dos estudos sobre RAGM mostraram que manifestações cutâneas foram as mais frequentes (26,29). Por exemplo, no estudo de Gomes et al , a prevalência de manifestações cutâneas em adultos da população em geral da cidade do Porto foi de 63,5% (11).

Á luz da literatura actual, parece haver um consenso quanto à principal classe de fármacos responsável pela maioria das RAM e RAGM. De acordo com inúmeros estudos, os Antibióticos são os agentes causais mais frequentemente envolvidos nestes eventos (26,27). Num estudo Canadano, a frequência da causalidade destes fármacos em relação a RAM foi de 60,4% (28). É ainda relevante o papel dos AINE, que surgem como principal causa num número mais reduzido de estudos (20,29) e como segunda causa noutros (21,23).. Desta forma, o presente estudo vem enfatizar a preponderância dos Antibióticos na causalidade das RAM, pois foi observado que constituíam 18% da totalidade dos agentes causais deste tipo de reacção. Como segunda causa principal, os resultados deste estudo apontaram para os AINEs (11%), dos quais o Ácido

Acetilsalicílico foi o mais referido (7% da totalidade dos fármacos causais). Esta predominância pode dever-se ao facto de o Ácido Acetilsalicílico, bem como outros AINEs, serem comumente prescritos e administrados em ambulatório, muitas vezes por auto-medicação. Quanto aos Antibióticos, sabe-se que muitas vezes estes são sobreprescritos, muitas vezes de forma desnecessária, principalmente no contexto de patologia do tracto respiratório (30), tornando-se imperioso que os clínicos procedam a uma prescrição criteriosa desta classe farmacológica, como forma de prevenir ou reduzir tais eventos. Verificou-se ainda que o principal agente causal individual foi a Penicilina (14%), o que vai de encontro ao estudo de Gomes et al (11), no qual os principais fármacos envolvidos foram também a Penicilina e outros beta-lactâmicos (53%). Os antibióticos Beta-lactâmicos, e principalmente a Penicilina, são muitas vezes referidos como causas de RAM e, particularmente de RAGM (3). Esta propensão para causar reacções imunes pode estar relacionada com o facto destas moléculas não necessitarem de bioactivação para se ligarem covalentemente a proteínas, sendo intrinsecamente reactivas devido à instabilidade do anel beta-lactâmico (3, 31). Neste estudo verificou-se ainda que as principais manifestações causadas pela Penicilina foram pápulas (31%) e prurido (22%), facto corroborado pela literatura, que aponta como reacções mais comuns as reacções maculopapulares do tipo urticariforme (3).

No presente estudo, as RAM ocorreram principalmente mais de 24 horas (37%) e menos de 1 hora (33%) após a administração do fármaco. Isto sugere que dois tipos de mecanismos possam estar envolvidos nessa dicotomia. De facto, as reacções de tipo alérgico tendem a ocorrer poucos minutos ou horas após a administração do fármaco (2). Apenas nos casos em que houvesse um primeiro contacto com o fármaco é que seria de esperar que qualquer reacção de tipo alérgico ocorresse apenas após um

período de exposição de pelo menos 3 dias (4), correspondendo ao período de sensibilização ao antigénio. Contudo, hoje em dia sabe-se que muitas das reacções alérgicas poderão ocorrer pelo mecanismo de reactividade cruzada com outro medicamento ou substância relacionada administrado previamente (4), não implicando obrigatoriamente um período prévio de exposição ao medicamento que é prescrito pela primeira vez. Deste modo, será de esperar que reacções alérgicas ocorram a curto prazo após a administração do fármaco. Esse tipo de reacção (RAGM) poderia explicar os 30% de casos que ocorreram em menos de 1 hora após administração do fármaco. Verificou-se que estas Reacções Precoces foram principalmente induzidas pelos Antibióticos (23%) e pelos AINEs (22%). De todas as reacções causadas por Antibióticos, 44% ocorreram na 1ª hora após a administração do fármaco, sendo este valor de 67% no caso dos AINEs. Deste modo, é possível inferir que provavelmente estes grupos farmacológicos induziram, na sua maioria, RAGM, sendo imprescindível uma confirmação mediante doseamentos serológicos de imunoglobulinas, componentes do complemento e mediadores inflamatórios (ex.histamina), bem como testes cutâneos (31). Também no estudo de Gomes et al (11) , a grande maioria das reacções (78,5%) ocorreram no primeiro dia do tratamento e a maior parte destas eram muito provavelmente reacções alérgicas relacionadas com a toma de antibióticos ou reacções de intolerância relacionadas com a administração de AINEs.

No presente estudo, a grande maioria dos indivíduos que sofreram RAM (70%) descontinuaram a administração do fármaco causal e nunca o retomaram. No estudo de Gomes et al, observaram-se resultados semelhantes, sendo que 86% dos indivíduos acometidos por RAM desse estudo passaram a evitar completamente o fármaco suspeito depois de terem tido a reacção adversa. Esta postura é fundamental

uma vez que a principal atitude terapêutica face a qualquer tipo de RAM é a identificação e suspensão do fármaco responsável pela mesma (2,5). No entanto compete ao Médico avaliar a reacção ocorrida, através da anamnese, exame físico e provas diagnósticas auxiliares, quando necessárias, de forma a poder identificar que se trata de facto de uma RAM, identificar o fármaco responsável e avaliar a sua suspensão ou substituição por outra classe farmacológica adequada.

No presente estudo, observou-se que os doentes que auto-referiam RAM prévia tinham uma frequência de patologia alérgica concomitante significativamente superior à dos doentes do grupo que não relatou tais eventos (59% versus 35%). Estes resultados adquirem maior significância dado que não se verifica o enviesamento que poderia ocorrer caso os doentes integrados no estudo frequentassem a consulta de Alergologia. Estes resultados podem dever-se ao facto de que muitos doentes com determinadas patologias alérgicas, com por exemplo a asma brônquica, que apresentam infecções respiratórias frequentes, serem frequentemente medicados (correcta ou incorrectamente) com Antibióticos. Muitas vezes os doentes com asma e rinite apresentam sinusite associada, sendo assim por vezes medicados com antibioterapia. Contudo, vários estudos demonstraram que os doentes com atopia (rinite, asma, eczema) podem reagir mais facilmente e com maior gravidade a administrações repetidas de Penicilina do que os indivíduos que não apresentam diátese alérgica. (32) Por outro lado, doentes com patologia alérgica, particularmente rinite e asma brônquica, têm um risco acrescido de intolerância aos AINEs (33). Isso também poderá justificar uma frequência mais elevada de associação entre este tipo de patologia e administração deste tipo de medicamentos. Ambos os aspectos referidos em relação aos antibióticos e aos

AINEs sugerem que a prescrição deste tipo de fármacos em doentes com patologia alérgica deverá ser cuidadosamente avaliada.

- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS -

Este estudo mostrou que as RAM auto-relatadas são muito frequentes na população portuguesa. As principais classes farmacológicas responsáveis pelas reacções foram os antibióticos e os AINEs. As reacções gastrointestinais foram as mais frequentemente relatadas.

De futuro, teria interesse alargar o âmbito deste estudo, integrando um maior número de indivíduos avaliados num período mais prolongado de tempo, com aplicação de inquéritos noutros Hospitais do País, abrangendo a Consulta Externa de mais especialidades hospitalares e envolvendo mais profissionais de saúde. Seria ainda relevante comparar os dados auto-relatados com o processo clínico de cada doente, confirmando a ocorrência de RAM, com análise dos critérios diagnósticos, mais concretamente para as RAGM. Isto implicaria efectuar uma avaliação laboratorial, incluindo IgE e IgG específicas dos fármacos (quando possível). Implicaria também efectuar testes de provocação com os principais medicamentos envolvidos, nos casos em que tal estivesse indicado e não houvesse história de anafilaxia como parte da RAM associada.

- REFERÊNCIAS -

1. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. Am. Fam. Physician, 2003, 68:1781-1790. Disponível em:
[URL:http://www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
3. Gruchalla RS. Drug allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 548-559.
4. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. Mayo Clin Proc.,2009, 84:268-272. Disponível em:URL:<http://www.mayoclinicproceedings.com>
5. Gruchalla RS, Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol,2001,108:475-488
6. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). J Am Geriatr Soc. 2002; 50:1962-68.
7. Adkinson FN Jr, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD et al. Task Force Report: Future research needs for the prevention and management of

- immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2003, 109:461-468
8. Ingelman-Sundberg M., Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl J Med*, 2008, 358:637
9. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-316.
10. Borda I, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 1968;205:645-7
11. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34:1597-1601.
12. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Prevalence of drug allergy in an out-patient population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006; 38: 142-5
13. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clinical Pharmacology*, 2007, 7:1-11.
Disponível em: URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/7/9>
14. Passarelli MC, Filho WJ, Adverse drug reactions in elderly patients: how to predict them?., *Einstein*. 2007; 5: 246-251
15. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008; 42:1017- 1025

16. Krahenbuhl-Melcher A, Krahenbuhl S. Hospital drug safety: medication errors and adverse drug reactions. *Praxis (Bern 1994)*, 2005; 94: 1031-8

17. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, 2003; 289: 1107-16

18. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 999-1004.

19. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care, 2003, 348:1556-1564

20. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 505-10

21. Puche Cañas E, Luna Jde D. Adverse drug reactions: an update review of the problem in Spain. *Rev Clin Esp*. 2006;206:336-9

22. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients A Meta-analysis of Prospective Studies, *JAMA*. 1998;279:1200-1205

23. Lecointre K, Duperrin V, Piquet J, Mathieu M, Fabreguettes A, Durand JL, et al. Frequency and type of adverse drug reactions in two Seine-Saint-Denis departments of pneumology. *Therapie*, 2003; 58: 525-9
24. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004, 329: 15-19
25. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 104-10
26. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs.. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 765-70
27. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Porto Alegre, RS, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006; 62: 143-9
28. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 38: 1003-9

29. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Gorecka A, Stawny M. Drug-related hospital admissions--an overview of frequency and clinical presentation. *Acta Pol Pharm*, 2006; 63: 395-9

30. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians *JAMA*. 1997 Sep 17;278:901-4

31. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105:637-644

32. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38 :159-88

33. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 ;9:155-63

