



Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos

In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part I: skin tests

Marcelo Vivolo Aun^{1,2}, Maria Fernanda Malaman³, Mara Morelo Rocha Felix^{4,5},
Ullissis Pádua Menezes⁶, Gladys Reis e Silva de Queiroz⁷, Adriana Teixeira Rodrigues⁸,
Carolina Sanchez Aranda^{9,10}, Inês Cristina Camelo-Nunes⁹, Dirceu Solé⁹, Norma de Paula M. Rubini¹¹

RESUMO

As reações de hipersensibilidade a medicamentos são frequentes na prática clínica e são consideradas problema de saúde pública. O diagnóstico inclui, após detalhada história clínica, a realização de testes *in vivo*: cutâneos ou de provocação. Recentemente, estes testes foram aprovados pela Câmara Técnica da Associação Médica Brasileira para inclusão tanto no SUS, como na Saúde Suplementar, o que facilitará o acesso dos pacientes a estas ferramentas. Nesta revisão, abordaremos com mais detalhes as indicações, técnica e impacto da utilização dos testes cutâneos com fármacos na prática clínica.

Descritores: Alergia a medicamentos, hipersensibilidade, diagnóstico, testes cutâneos.

ABSTRACT

Hypersensitivity drug reactions are frequent in clinical practice and are considered an important public health issue. Diagnosis includes a detailed clinical history, followed by *in vivo* tests, such as skin tests and drug provocation tests. Those tests were recently approved by the Brazilian Medical Association Technical Board to be included in both public and private practice, which will facilitate investigation with those tools. In this review paper, we will address in more detail the indications, technique, and impact of the use of skin tests to drugs in clinical practice.

Keywords: Drug allergy, hypersensitivity, diagnosis, skin tests.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como uma reação adversa a droga “qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças”¹. As reações adversas a medicamentos (RAM) ou fármacos são classificadas como: previsíveis, re-

acionadas aos efeitos diretos do medicamento, que podem ocorrer em qualquer indivíduo (p. ex., superdosagem, efeitos colaterais, efeitos secundários e interações medicamentosas) e imprevisíveis, não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento, como as reações de intolerância, idiosincrasia e hipersensibilidade^{1,2}.

1. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Disciplina Agente Hospedeiro - São Paulo, SP.
2. Universidade de São Paulo (FMUSP), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP.
3. Faculdade de Medicina da Universidade Tiradentes, Clínica Médica - Aracaju, SE.
4. Faculdade Souza Marques, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ.
5. Hospital Federal dos Servidores do Estado, Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ.
6. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMUSP-Ribeirão Preto), Disciplina de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP.
7. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Departamento Materno-Infantil - Recife, PE.
8. Hospital do Servidor Público de São Paulo (IAMSPE), Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP.
9. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP.
10. Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Clínica de Alergia - São Paulo, SP.
11. UNIRIO-EMC, Disciplina de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro - RJ.

Submetido em: 18/12/2018, aceito em 21/12/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(4):390-8.

A Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization* - WAO) define como hipersensibilidade qualquer reação iniciada por um estímulo definido e que possa ser reproduzida². Dessa forma, as reações de hipersensibilidade a medicamentos podem ser subdivididas em:

- Alérgicas ou imunológicas: são reações de hipersensibilidade mediadas por um mecanismo imunológico;
- Não alérgicas ou não imunológicas: são reações muito semelhantes clinicamente às reações alérgicas, porém desencadeadas por outros mecanismo.

Os termos “alergias a medicamentos, drogas ou fármacos” deveriam ficar restritos às hipersensibilidades alérgicas. Contudo, diversas RAM, principalmente as de hipersensibilidade não alérgica, acabam sendo taxadas equivocadamente como “alergia”. Essa diferenciação é importante na hora de definir uma orientação futura ao paciente. O último consenso internacional sobre alergia a medicamentos sugere que o termo “alergia” fique restrito às reações nas quais foi possível comprovar um mecanismo imunológico, seja via teste *in vivo* ou *in vitro*. Caso não tenha havido tal demonstração, deve-se priorizar o termo “reação de hipersensibilidade a medicamento (RHM)”³.

O quadro clínico das RHM é muito variado, podendo simular, praticamente, todas as doenças ou síndromes conhecidas. As manifestações cutâneas são as mais comuns, tanto de forma isolada quanto em associação às manifestações sistêmicas⁴. Embora a maioria das reações seja de baixa morbidade, acometendo apenas a pele e com evolução em poucos dias a semanas, algumas reações são graves, como a anafilaxia e a síndrome de Stevens-Johnson, e podem levar à morte^{1,2}. Além disso, é descrito que o risco de desfecho letal é ainda maior numa segunda reação. Se uma primeira reação de hipersensibilidade é, por definição, imprevisível, a única forma de evitar uma segunda reação é fazer o diagnóstico correto e orientação adequada ao paciente.

Epidemiologia das reações de hipersensibilidade a medicamentos

Estudos mais antigos sugeriam que as reações adversas aos medicamentos ocorriam em 15 a 30% dos pacientes internados, levando ao óbito cerca de 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos pacientes cirúrgicos, e que, de todas as reações adversas, 10 a 15% correspondiam às RHM⁵. Porém, dados recentes

mostram que a frequência de RHM é muito maior do que previamente descrita, e hoje é considerada um problema de saúde pública. Particularmente as duas classes de medicamentos mais associadas a hipersensibilidade e alergia, os antibióticos beta-lactâmicos e os anti-inflamatórios não esteroidais, acometem até 8% e 2% da população, respectivamente. Outras drogas também são descritas como causadoras de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em 1,5% das pessoas⁶.

Nos Estados Unidos, 8% das pessoas que procuraram assistência médica referem alergia à penicilina. Por outro lado, menos de 10% das pessoas que referem alergia à penicilina são verdadeiramente alérgicas quando submetidas à investigação adequada com testes cutâneos e de provocação⁷. Esse diagnóstico incorreto de alergia à penicilina num paciente que não é verdadeiramente hipersensível, conhecido como “superdiagnóstico”, também é deletério e acarreta, entre outros danos, uso de antibióticos de mais amplo espectro desnecessariamente, seleção de agentes resistentes como o *Clostridium difficile*, prolongamento injustificado de internações hospitalares e, comprovadamente, um aumento muito grande dos custos aos pacientes e aos sistemas de saúde público e privado. Estudos recentes têm mostrado que o uso de testes adequados pode minimizar esses riscos e acabam por ser custo-efetivos⁸.

Diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos

O diagnóstico de uma RHM deve se basear, inicialmente, na anamnese e no exame físico¹⁻³. A história clínica é de importância fundamental e inclui a relação de todos os medicamentos utilizados pelo paciente no momento da reação e nos dias antecedentes ao quadro. As drogas utilizadas devem ser organizadas de forma cronológica, procurando relacionar o tempo e o momento do uso com o início dos sintomas, formando uma “linha de tempo”. Em geral, o fármaco introduzido mais recentemente é a droga envolvida. Quando um paciente está em tratamento com inúmeras drogas e apresenta uma reação, os medicamentos de uso esporádico são, em geral, os mais implicados. De acordo com as manifestações clínicas, é possível suspeitar de mais de uma droga. Por exemplo, o angioedema é mais frequentemente causado por AINEs, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antibióticos. Por outro lado, a síndrome de Stevens-Johnson é mais frequente com o uso de anticonvulsivantes e sulfonamidas. Muitas

vezes, existe uma grande dificuldade em determinar o agente causal da reação, mas a combinação de dados da história, com características do exame físico, permite a exclusão de determinado medicamento e a maior suspeita de outros. O grupo europeu de interesse em RHM padronizou um questionário para facilitar a anamnese desses casos e o publicou em 1999⁹. Esse questionário está traduzido e publicado em português desde 2001¹⁰.

Quanto ao diagnóstico etiológico de qual foi o medicamento causador da reação, a história e o exame físico não são suficientes³. Nesses casos, testes *in vivo* e *in vitro* poderiam ajudar a afastar ou confirmar os fármacos suspeitos. Porém, os testes *in vitro*, em geral, têm pouco valor na prática clínica, haja vista a pequena gama de exames disponíveis comercialmente e baixa sensibilidade³. Dessa forma, o diagnóstico etiológico envolve quase que exclusivamente história clínica e testes *in vivo*. Os testes *in vivo* podem ser divididos em testes cutâneos ou testes de provocação. Os testes cutâneos visam documentar a presença de uma sensibilização alérgica ao agente testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo, e os testes de provocação, considerados o padrão ouro no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido³.

Até 2016, nenhum dos testes *in vivo* com medicamentos estava incluído na lista de procedimentos aprovados pela Associação Médica Brasileira (AMB), tampouco no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), o que dificultava a realização dos mesmos e cobrança, pelos profissionais, dos custos e honorários envolvidos nesses procedimentos. Com isso, ficavam restritos, quase sempre, aos serviços acadêmicos formadores de especialistas. Em 2016/2017, a ASBAI conseguiu incluir os testes de contato com medicamentos, tanto no Rol da ANS, como a aprovação pela Câmara Técnica da AMB. Em 2018, conseguimos a aprovação dos testes de punctura e intradérmico e de provocação com medicamentos na AMB. Os passos seguintes serão tentar incluir esses procedimentos no Rol da ANS e todos os testes *in vivo* na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (SUS). Isso facilitará a realização desses procedimentos pelos profissionais habilitados. Nessa revisão, abordaremos com mais detalhes as indicações, técnica e impacto da utilização dos testes cutâneos com fármacos.

Testes cutâneos com medicamentos

Os testes cutâneos com medicamentos visam confirmar a alergia a determinado fármaco e, ainda, definir qual foi o mecanismo imunológico envolvido na reação. São eles: teste de punctura (*prick test*), teste intradérmico, e teste de contato (*patch test*). A realização dos testes cutâneos é reservada para médicos experientes e bem treinados nestes procedimentos, pois a técnica de preparo e diluição é complexa, e alguns testes têm o potencial de levar a reações sistêmicas, uma vez que você expõe o paciente à substância suspeita de ter ocasionado a reação índice. Quanto a medicamentos de uso sistêmico que podem interferir com os resultados, salientamos que, para os testes de leitura imediata, anti-histamínicos devem ser suspensos por mais de 96 horas antes do procedimento¹¹. Para os de leitura tardia, anti-histamínicos estão liberados, mas o paciente deve, preferencialmente, estar sem corticosteroides e imunossupressores sistêmicos por 30 dias antes do teste¹¹.

Metodologia do teste de punctura ou *prick test*¹¹

Local do teste: geralmente prefere-se a região volar do antebraço, pela possibilidade de se apoiar o membro em uma superfície ou braçadeira para a colocação das substâncias e fazer simultaneamente grande número de substâncias, eventualmente até oito antígenos, a depender da extensão do membro. A área não deve ter pelos, nem deve ser usado hidratante ou produto oleoso no local da aplicação do teste. Algumas vezes, a parte superior dos braços também pode ser utilizada para aplicação dos testes. São utilizadas, em geral, substâncias líquidas, que são colocadas em áreas demarcadas com caneta e puntores de 1 mm (plástico ou metal), ou mesmo agulhas de aplicação subcutânea (6 mm), para fazer com que o líquido atravesse apenas a camada córnea. Os medicamentos usados são, em geral, na apresentação parenteral, tendo, ou não, que ser diluídos em solução salina para alcançar concentração não irritativa para a pele. Após a punctura, aguarda-se tempo de 15 a 20 minutos para a leitura, e é medida a pápula formada em mm. Como controles, utiliza-se, ainda, solução salina (controle negativo) e histamina (controle positivo)¹¹.

O local de aplicação do teste deve ser limpo com uma solução de éter e álcool etílico (solução de Hoffman) e em seguida, suavemente secas com gaze. Não deve ser usado álcool puro, pois este pode causar irritação local. Durante a aplicação do teste, o

paciente deve sentar-se ereto e com o membro superior apoiado sobre superfície plana, como braçadeira de punção venosa, de modo a manter o antebraço com inclinação de 0°¹¹.

Este procedimento é indicado para diagnosticar alergia a drogas resultantes de reação de hipersensibilidade do tipo I da classificação de Gell e Coombs. É um teste *in vivo* capaz de reproduzir uma reação pelo contato epicutâneo com a substância e formando uma pápula ou urtiga, que quando está com diâmetro de, pelo menos, 3 mm acima da pápula induzida pelo controle negativo, é considerada positiva¹¹.

Metodologia do teste intradérmico¹¹

O teste intradérmico também é, preferencialmente, realizado na superfície volar do antebraço, assim como os de punctura. São utilizadas obrigatoriamente substâncias líquidas estéreis, que são injetadas na pele em volumes de 0,03 a 0,05 mL, de modo a formar uma pápula inicial descrita como em “casca de laranja” e cuja circunferência deverá ser prontamente demarcada com caneta. É recomendável a realização de controle negativo, com aplicação de solução salina para descartar a presença de dermatografismo. No caso dos testes com medicamentos, só deverão ser usadas as apresentações parenterais dos mesmos, e devem ser diluídos em solução salina de modo a chegar a concentrações não irritativas para a pele. Essas concentrações variam de acordo com a droga testada, e devem ser checadas na literatura. O teste intradérmico permite a investigação das reações de hipersensibilidade do tipo I, III e IV, a depender do padrão de reação que o paciente apresentou inicialmente. A diferença na interpretação varia com o tempo de leitura do teste¹¹.

Para as reações do tipo I (anafilaxia, urticária imediata, angioedema), após a aplicação, aguarda-se tempo de 20 minutos para a leitura, e é medida a diferença formada entre a pápula inicial e a final, em mm. Quando a pápula dobra de diâmetro em relação à inicial, o teste é considerado positivo. Para as reações do tipo III (vasculites, doença do soro, etc.), a leitura deve ocorrer entre 6 e 8 horas após a aplicação, e é medida a endureção em mm (Reação de Arthus). Por fim, para as reações do tipo IV (exantemas, dermatites, farmacodermias graves, como Stevens-Johnson e DRESS), a leitura ocorre 48 a 72 horas após a aplicação, na qual se mede o nódulo, em mm. Essa última é semelhante ao PPD, ou teste de Mantoux, chamado de teste de hipersensibilidade tardia, feito para tuberculose. Porém, aqui se é utilizada a droga

a ser investigada¹¹. Em casos de farmacodermias graves, o intradérmico só poderá ser realizado caso a medicação testada tenha concentração bem definida em acurácia e segurança, como penicilina e cefalosporinas. Caso não se conheça bem a diluição e seu perfil de segurança, a droga não deve ser testada via intradérmica, pelo potencial risco de absorção e de reação à distância ou sistêmica.

Como há risco potencial de reações sistêmicas maior que o teste por punctura, inclusive reações anafiláticas, o ambiente deve ser equipado para tratar tais reações, e o profissional deve ter experiência na técnica do teste e no manejo da anafilaxia.

Metodologia do teste de contato¹¹

Local do teste: geralmente prefere-se a região dorsal (escapular e infraescapular), pela possibilidade de se fazer simultaneamente grande número de substâncias. A área não deve ter pelos, nem deve ser usado hidratante ou produto oleoso no local da aplicação do teste. Algumas vezes, a parte superior dos braços também pode ser utilizada para aplicação dos testes. São utilizadas câmaras especiais (*Finn Chambers*) preferencialmente com diâmetros de 12 mm nos testes com medicamentos¹¹.

Preferencialmente se utiliza apresentações pastosas dos medicamentos, como comprimidos diluídos em vaselina petrolada (*petrolatum*), em concentrações variáveis. Aplica-se 5 mm de cada substância nas câmaras (em discos individuais), ou 1 gota (suficiente para embeber o disco de papel filtro) em caso de medicamentos líquidos¹¹.

O adesivo deve ser mantido por 48 horas a não ser que ocorra alguma reação grave e, nessa data, o paciente deverá ser reavaliado. No total, três visitas consecutivas com o médico deverão ocorrer para a realização do teste de contato¹¹.

- Visita 1: aplicação do teste de contato. Essas substâncias deverão ficar aderidas as suas costas até sua próxima visita em 48 horas.
- Visita 2 (48 horas após a colocação do adesivo): o adesivo é removido e a região é examinada, sendo feita a primeira leitura. Os locais das substâncias são marcados com canetas marcadoras de pele.
- Visita 3 (96 horas após a colocação do adesivo): o médico responsável irá examinar o local do teste e realizar a leitura final, que será comparada com a primeira (visita 2).

Os resultados devem ser anotados conforme a graduação a seguir¹¹:

- (-) negativo.
- (?) duvidoso; eritema leve mal definido, sem edema.
- (+) positivo fraco; eritema + edema, infiltração e raras vesículas.
- (++) positivo forte: eritema, infiltração, pápulas, vesículas isoladas.
- (+++)
positivo muito forte; eritema, infiltração, pápulas, vesículas agrupadas ou bolhas.

De forma geral, o teste é considerado positivo quando ocorre resultado positivo na 2ª leitura (visita 3), particularmente se tal resultado for de intensidade igual ou maior do que na 1ª leitura (visita 2). Porém, em caso de redução da intensidade da positividade entre as visitas 2 e 3, a tendência é considerar o resultado como negativo, sugestivo de irritação primária¹¹.

Testes *in vitro* para diagnóstico da hipersensibilidade a medicamentos na prática clínica

Até o presente momento, não há tecnologia no rol verdadeiramente útil para o diagnóstico etiológico da hipersensibilidade a medicamentos. Conforme citado acima, o único método disponível é uma modalidade de teste *in vitro*, que se trata da dosagem sérica de IgE específica, exame tradicionalmente conhecido como RAST. Porém, esse exame só poderia ser utilizado nas reações alérgicas IgE-mediadas, que são a minoria das RHM. Além disso, no Brasil só está disponível comercialmente de forma padronizada para os seguintes fármacos: penicilina, ampicilina, amoxicilina e insulina; ou seja, tanto em reações mediadas por IgE causadas por outras medicações como em reações não-imediatas/tardias causadas por quaisquer drogas, esses testes não seriam úteis. E um último dado muito relevante é o de que a sensibilidade desses testes *in vitro* no diagnóstico das reações imediatas por esses agentes é excessivamente baixa, não alcançando 25% nos casos de alergia à penicilina¹². A utilidade prática de exames laboratoriais no diagnóstico etiológico das alergias a drogas é tão pequena que o Consenso Internacional de Alergia a Drogas nem inclui essa modalidade no algoritmo geral de diagnóstico, que está publicado no respectivo consenso³ e replicado em português nesse documento (Figura 1). O referido documento sugere que, na suspeita de hipersensibilidade a uma droga, avenge-se a possibilidade de se realizar algum teste *in vivo*. (Figura 1)³.

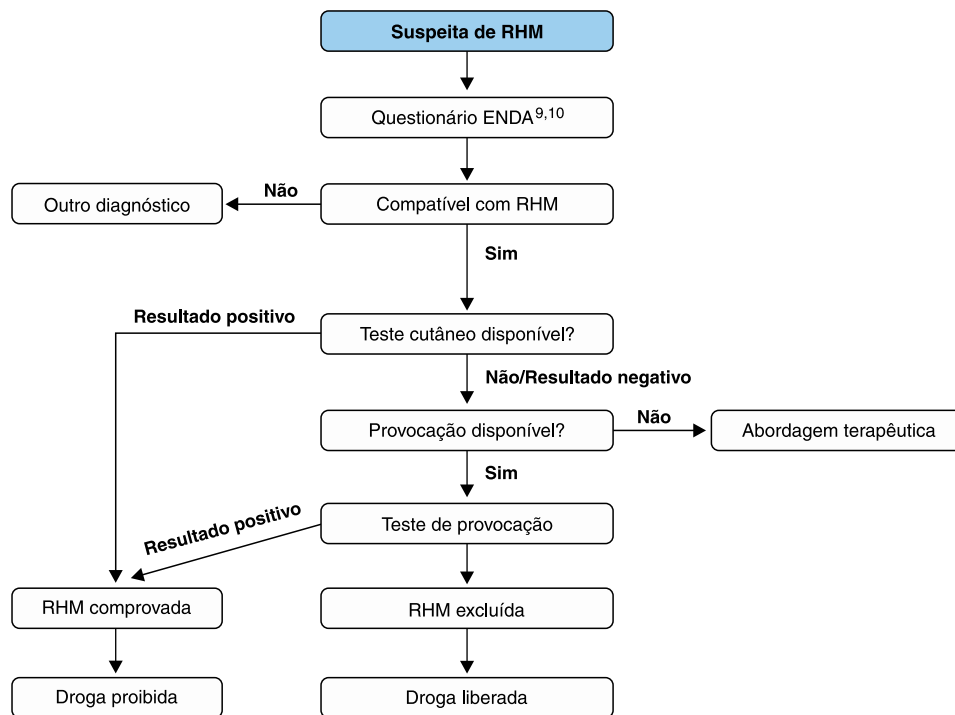
Preparo das medicações para os testes cutâneos

Nem todos esses testes com medicamentos têm diluição já bem padronizada. A academia europeia publicou há alguns anos um artigo sugerindo esquemas de diluições para testes cutâneos com vários grupos farmacológicos¹³. Os testes de leitura imediata para a penicilina, por exemplo, são padronizados e estão disponíveis comercialmente na Europa, incluindo tanto o determinante principal (peniciloil - responsável pela maior parte das reações) quanto os determinantes menores (responsáveis pelas reações mais graves). No Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu um protocolo para a investigação de reações imediatas à penicilina, que utiliza a penicilina G potássica para a realização dos testes cutâneos de leitura imediata, com sensibilidade e especificidade satisfatórias¹⁶. Em casos de medicamentos dos quais as diluições não irritativas para testes não são conhecidas, é necessário fazer pesquisa mais profunda na literatura para procurar descrições de experiências prévias com tais drogas. A diluição sugerida para realização dos testes de punctura, intradérmico e contato com algumas classes de drogas já disponíveis na literatura e sugeridas pela academia europeia estão resumidas na Tabela 1¹³.

Indicações e contraindicações dos testes cutâneos com medicamentos

A vantagem dos testes cutâneos é que, além de ajudarem a compreender o mecanismo fisiopatológico envolvido na reação, são mais seguros, pois não se está administrando a medicação na íntegra e pela via terapêutica que desencadeou a reação. Existe um risco potencial de reações sistêmicas por testes cutâneos, mas a frequência é inferior a 10% dos testes positivos. Já os testes de provocação são o padrão ouro, pois comprovam a tolerância ou reatividade à substância testada e, com isso, permitem o futuro uso seguro dessa droga. Porém, podem ocasionar reações sistêmicas, inclusive graves, pois o paciente está sendo exposto à medicação em dose terapêutica e pela mesma via de uso terapêutico, o que necessita experiência no procedimento e no tratamento de reações, inclusive anafiláticas¹¹.

A realização dos testes de punctura e intradérmico com drogas não é tecnicamente difícil, mas as medicações necessitam ser diluídas adequadamente pelo médico assistente, e a interpretação do resultado necessita de experiência técnica, aliada a com conhecimento científico e prático, e tem uma relação



RHM = reação de hipersensibilidade a medicamento, ENDA = *European Network for Drug Allergy*.

Figura 1

Algoritmo sugerido para investigação dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a medicamento. Adaptado de Demoly P et al.³, e Brockow K et al.¹⁹

muito direta com o grau de suspeita do agente etiológico investigado durante a história clínica. Além disso, é necessário que se escolha adequadamente as medicações a serem testadas, bem com as diluições, concentrações e tempo adequado de leitura do resultado. Por exemplo, o resultado de um teste intradérmico com medicamento pode ser averiguado após 20 minutos, 6 a 8 horas ou até 72 horas após a aplicação, a depender da reação clínica reportada pelo paciente na ocasião da reação índice¹¹⁻¹³. Claramente a história clínica cuidadosa, podendo ser guiada pelo questionário da rede europeia^{9,10} é imprescindível para levar à indicação do teste correto e para relacionar o resultado do teste cutâneo com a etiologia do quadro clínico. Só então será realizada a orientação adequada do paciente no sentido de evitar o contato com os medicamentos causadores da reação alérgica, ou mesmo de prosseguir a investigação com o teste de provocação, se indicado.

Contudo, apesar de ter alta especificidade e alto valor preditivo positivo, a sensibilidade dos testes cutâneos na RHM não é tão elevada, e, sem dúvida,

o resultado negativo não exclui aquele fármaco como causa da reação¹³. A vantagem dos testes cutâneos é que têm menor risco do que os testes de provocação, pois a quantidade (dose) da substância suspeita utilizada é baixa, e se aplica em área pequena da pele, diferente da provocação, na qual o paciente volta a utilizar a medicação pela mesma via na qual a reação índice ocorreu, mas sob supervisão médica.

A escolha do tipo de teste cutâneo a ser realizado depende, basicamente, do mecanismo imunopatológico suspeito para aquele tipo de reação. Isso exige conhecimento profundo dos mecanismos de hipersensibilidade de Gell & Coombs e da apresentação clínica das doenças que cada mecanismo pode acarretar^{11,13,14}. Os testes de contato são indicados para diagnóstico das reações de hipersensibilidade tardia, do tipo IV e, ocasionalmente, para as reações do tipo II. Já os testes de punctura e intradérmico abrangem os demais mecanismos. Uma reação anafilática pode envolver o mecanismo IgE-mediado, conhecido como hipersensibilidade do tipo I, e para tal, tanto os testes de punctura, como intradérmico

de leitura imediata (20 minutos) podem ser utilizados. As reações do tipo III, conhecidas como doenças por imunocomplexo, podem ser diagnosticadas pelo teste intradérmico de leitura semitardia (6 a 8 horas),

conhecida como reação de Arthus. Por fim, o teste intradérmico de leitura tardia (48 a 72 horas após aplicação) também é indicado para as reações tardias do tipo IV^{3,14,15}. A realização do teste inadequado ou

Tabela 1

Concentrações não irritativas sugeridas para realização de testes cutâneos de punctura e intradérmico com medicamentos¹³

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
PPL	5x10 ⁻⁵ mM	5x10 ⁻⁵ mM	NA
MDM	2x10 ⁻² mM	2x10 ⁻² mM	NA
Benzilpenicilina	10.000 UI/mL	10.000 UI/mL	5%
Amoxicilina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Ampicilina	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Cefalosporinas*	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Tiopental	25 mg/mL	2,5 mg/mL	NA
Propofol	10 mg/mL	1 mg/mL	NA
Quetamina	10 mg/mL	1 mg/mL	NA
Etomidato	2 mg/mL	0,2 mg/mL	NA
Midazolam	5 mg/mL	0,5 mg/mL	NA
Fentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL	NA
Alfentanil	0,5 mg/mL	0,05 mg/mL	NA
Sulfentanil	0,005 mg/mL	0,0005 mg/mL	NA
Remifentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL	NA
Morfina	1 mg/mL	0,01 mg/mL	NA
Atracúrio	1 mg/mL	0,01 mg/mL	NA
Cisatracúrio	2 mg/mL	0,02 mg/mL	NA
Mivacúrio	0,2 mg/mL	0,002 mg/mL	NA
Rocurônio	10 mg/mL	0,05 mg/mL	NA
Vecurônio	4 mg/mL	0,4 mg/mL	NA
Pancurônio	2 mg/mL	0,2 mg/mL	NA
Suxametônio	10 mg/mL	0,1 mg/mL	NA
Heparina	Puro	1/10	Puro
Heparinoides	Puro	1/10	Puro
Carboplatina	10 mg/mL	1 mg/mL	NA
Oxaliplatina	1 mg/mL	0,1 mg/mL	NA
Cisplatina	1 mg/mL	0,1 mg/mL	NA
Pirazolonas	0,1 a 2 mg/mL	0,1 a 2 mg/mL	10%
Outros AINEs	0,1 mg/mL	0,1 mg/mL	10%
Adalimumabe	50 mg/mL	50 mg/mL	Puro
Etanercepte	25 mg/mL	5 mg/mL	NA
Infliximabe	10 mg/mL	10 mg/mL	NA
Omalizumabe	1,25 µg/mL	1,25 µg/mL	NA
Anestésicos locais	Puro	1/10	Puro
Contrastes iodados	Puro	1/10	Puro
Gadolíneo	Puro	1/10	NA
Azul patente	Puro	1/10	NA
Azul de metileno	–	1/100	NA
Fluoresceína	Puro	1/10	Puro
IBP	Puro	40 mg/mL	10%
Anticonvulsivantes	NA	NA	10%
Clorexidine	5 mg/mL	0,002 mg/mL	1%

* Dados mais recentes sugerem que cefalosporinas devem ser testadas a 20 mg/mL, com exceção do cefepime, que deve ser diluído a 2 mg/mL.

PPL = peniciloil poli-lisina (determinante maior da penicilina), MDM = mistura de determinantes menores da penicilina, NA = não aplicável ou não recomendável, AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais, IBP = inibidores de bomba de prótons.

da leitura em tempo inapropriado podem acarretar resultados falso-negativos.

Embora as diluições descritas na Tabela 1 sejam consideradas não irritativas, a sensibilidade e especificidade, bem como o valor preditivo positivo e negativo de cada uma não está bem determinado. A classe de drogas mais bem avaliada e detalhada na literatura é a dos antibióticos beta-lactâmicos, que é considerada uma das maiores causas de RH, em especial anafilaxia. Segundo as diretrizes britânicas de reações aos beta-lactâmicos, mesmo para essa classe, o cálculo da sensibilidade não é possível, pois o teste de provocação, considerado o padrão ouro, não deve ser realizado em pacientes com teste cutâneo positivo¹⁷. Mesmo assim, o teste cutâneo mostra-se eficaz no diagnóstico e para evitar a provocação. Um estudo europeu avaliou 342 pacientes com suspeita de hipersensibilidade a algum beta-lactâmico atendidos durante um ano. Ao final da investigação, que incluiu testes de provocação quando indicados, apenas 98 pacientes (28,7%) tiveram seu diagnóstico confirmado, sendo 35 através do teste cutâneo, que impediu a realização do desencadeamento e evitou uma segunda reação, mais perigosa e danosa ao paciente¹⁸.

Outra indicação muito bem definida dos testes cutâneos em reações a drogas é quando a provocação é notadamente contraindicada, seja pela gravidade da reação inicial, seja pela classe de drogas suspeita. Segundo as diretrizes alemãs de hipersensibilidade a drogas, essa é uma indicação precisa, por exemplo, em casos de reações intraoperatórias, em que vão ser investigados os bloqueadores neuromusculares (“curares”). Por questões éticas e de segurança, ainda não há forma de fazer desencadeamento com tais fármacos e, portanto, os testes cutâneos são a única opção¹⁹.

Por fim, os testes cutâneos podem ser usados na investigação da reatividade cruzada entre antibióticos beta-lactâmicos. Mesmo nos poucos pacientes verdadeiramente alérgicos à penicilina ou a algum outro beta-lactâmico, essa classe toda de antimicrobianos raramente precisa ser excluída. Em revisão ampla e bastante completa publicada nas diretrizes britânicas de alergia aos beta-lactâmicos, foi descrito que a reatividade cruzada entre penicilina e cefalosporinas de primeira e segunda geração é de no máximo 10%, entre 2 e 3% comparando penicilina com as cefalosporinas de terceira geração, e menor que 1% em comparação aos carbapenêmicos. Essa reatividade cruzada é baseada na estrutura química

de cada beta-lactâmico e, portanto, a investigação da reatividade cruzada entre essas drogas é tão relevante que pode levar à exclusão de poucos antibióticos da classe e consequente liberação dos demais do mesmo grupo¹⁷.

O fluxograma com as indicações dos testes cutâneos nas RHM adaptado do consenso internacional e das diretrizes alemãs está detalhado na Figura 1.

Aspectos econômicos - estudos de custo e efetividade

Não há estudos nacionais bem desenhados sobre custo e efetividade dos testes cutâneos com medicamentos, mas dados internacionais, notadamente americanos, e em relação particularmente aos antibióticos, sugerem grande benefício econômico dessa intervenção.

Um estudo de Nova Jersey publicado em 2016 mostrou que pacientes internados para antibioterapia e que referiam alergia a penicilina, quando investigados com testes cutâneos e de provocação, com readequação do esquema antibiótico após testes negativos, levaram a uma redução média de US\$ 297,00 por paciente²⁰. Em 2017, um grupo da Mayo Clinic publicou uma revisão sistemática avaliando publicações sobre desfechos clínicos após investigação de alergia à penicilina e mostraram que, dos 24 estudos incluídos, 18 utilizaram testes cutâneos com penicilina e provocação oral com amoxicilina, com total de 95,1% de negatividade²¹. O mais interessante foi que a investigação negativa levou a um aumento na prescrição de aminopenicilinas e cefalosporinas, e queda no uso de fluorquinolonas e vancomicina. Além disso, a readequação nas prescrições foi mais comum nos ambientes de terapia intensiva, com 78% de ajustes. A conclusão é que, tanto pela redução de antibióticos de mais amplo espectro e com potencial deletério como pelos custos diretos da readequação dos tratamentos, os custos foram bastante reduzidos pelo uso dos testes na investigação²¹.

Quanto aos custos diretos dos testes, um estudo recente publicado pela Harvard Medical School mostrou que a média de custo é de US\$ 220,00 a US\$ 540,00 por teste e, como os estudos mostram que mais de 80% dos pacientes que se intitulam “alérgicos a penicilina” têm testes negativos e poderiam voltar a usar a droga em detrimento de outras classes, mais caras e com maior potencial de induzir resistência bacteriana, concluiu-se que os custos são comparativamente bastante baixos²².

Levando-se em consideração um exemplo simples da prática clínica atual nacional, pacientes rotulados como alérgicos à penicilina que são submetidos a cirurgias ditas “limpas” e que receberiam cefalosporinas de primeira geração (cefazolina ou cefalotina) como antibioticoprofilaxia teriam seu esquema modificado, principalmente para uma fluorquinolona ou vancomicina. Segundo dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, órgão vinculado à ANVISA, a cefazolina, por exemplo, tem custo do frasco-ampola variando de R\$ 8,40 a R\$ 12,62, ao passo que o custo de uma dose de ciprofloxacino intravenoso varia de R\$ 109,00 a R\$ 141,00, e o de uma dose de vancomicina varia de R\$ 51,49 a R\$ 105,96²³. Assim sendo, notadamente verifica-se que, além do benefício microbiológico de evitar antibióticos de mais amplo espectro e com potencial maior de indução de resistência antimicrobiana, o custo econômico direto é reduzido drasticamente com a administração de beta-lactâmicos de primeira geração, liberados após a retirada de um falso rótulo de alergia. Em casos de tratamento completo, por 7 a 14 dias, mesmo em regime ambulatorial, a economia seria, obviamente, ainda maior.

Conclusões

Os testes *in vivo* com medicamentos são ferramentas valiosas no diagnóstico dessa frequente entidade clínica e permitem uma correta orientação aos pacientes. Nesse contexto, os testes cutâneos são seguros, de fácil realização e permitem inferir o mecanismo envolvido na patogênese das reações. Contudo, a sensibilidade ainda é relativamente baixa em comparação com testes cutâneos para outras doenças alérgicas, e muitos fármacos ainda carecem de melhor padronização quanto à diluição a ser aplicada nos testes. A recente aprovação desses procedimentos na Câmara Técnica da AMB permitirá um aumento na realização desses procedimentos, o que melhorará o diagnóstico e aumentará a experiência dos alergistas brasileiros na técnica desses testes.

Referências

1. Gruchalla RS. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):S548-59.
2. Greenberger PA. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):S464-70.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-37.
4. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:411-9.

5. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):299-303.
6. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1597-601.
7. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):476.
8. Macy E, Shu YH. The effect of penicillin allergy testing on future health care utilization: a matched cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):705-10.
9. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.
10. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Hipersensibilidade a fármacos: questionário. *Rev Port Imunoalergol*. 2001;8(4):231-5.
11. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005;28(3):73-83.
12. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47-52.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
14. Bernd LAG. Alergia a Medicamentos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005;28(3):125-32.
15. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):299-303.
16. Ministério da Saúde. Testes de sensibilidade a penicilina - manual, 1999. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.
17. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):300-27.
18. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057-64.
19. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergy and Immunology, the German Academy of Allergy and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int*. 2015;24(3):94-105.
20. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):67-71.
21. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(9):1288-96.
22. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):1019-27.
23. http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-01-26.pdf/21a9b762-f2df-4715-bbb7-a588ddb9642d

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Marcelo Vivolo Aun
E-mail: marcelovivoloaun@gmail.com