

Testes de provocação com drogas: positividade e segurança*

Drug Provocation Tests: positivity and safety

Marcelo V. Aun^{1,2}, Carla Bisaccioni¹, Laila S. Garro^{1,2,3},
Adriana T. Rodrigues^{1,2}, Luciana K. Tanno^{2,4}, Luis Felipe Ensina^{2,5},
Jorge Kalil⁶, Pedro Giavina-Bianchi⁷, Antonio Abílio Motta⁸

Resumo

Objetivo: O teste de provocação com droga (TPD) é o padrão-ouro para diagnóstico das reações adversas a drogas (RAD). Analisamos resultados de TPD e discutimos os riscos de reações sistêmicas.

Método: Estudo retrospectivo e descritivo no qual foram avaliados os prontuários de 500 pacientes com história de RAD no período de janeiro de 2005 a abril de 2009 e selecionados aqueles submetidos a TPD simples cego placebo controlado. Foram realizados TPD com antibióticos (ATB), anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), anestésicos locais (AL) e outros. Caracterizamos esta população quanto ao sexo, idade, testes positivos e ocorrência de reações graves.

Resultados: Foram realizados 243 TPD em 198 pacientes, 80,8% mulheres e a média de idade de 39,9 anos. Dentre os TPD, realizamos 19 testes com ATB, 26 com AINE seletivos da COX2, 7 com dipirona, 4 com ácido acetil salicílico, 44 com paracetamol, 93 com AL e 17 com outras medicações. Ocorreram 10 TPD positivos (4,1%) e 4 (1,6%) duvidosos. Os testes positivos ocorreram com ATB (2/19), AINE seletivos da COX 2 (2/26), paracetamol (3/44), AL (3/93). Ocorreram 2 reações graves, sendo 1 choque anafilático por cefalexina e 1 anafilaxia sem choque por bupivacaína. Em 4 pacientes (1,6%) houve positividade para o placebo antes da administração da droga ativa.

Conclusões: Testes de provocação com drogas são seguros para realização na prática clínica. Os testes devem ser controlados com placebo e supervisionados por um alergista experiente em provocações com drogas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):58-62: Alergia a droga, reação adversa a droga, teste de provocação com droga, hipersensibilidade.

Abstract

Objective: Drug provocation test (DPT) is considered the gold standard to establish the diagnosis of adverse drug reactions (ADR). We analyzed DPTs results and we discuss severe systemic reactions to them.

Methods: A retrospective analysis was conducted on medical record of 500 patients with ADR history between January of 2005 and April of 2009. Provocation tests, which were single-blind placebo controlled, are reported. There were DPTs with antibiotics, local anesthetics, non-steroidal antiinflammatory drugs, among other drugs. Patient's features, DPT positivity and its severe adverse reactions were analyzed.

Results: The study sample included 243 DPTs in 198 patients (80.8% women) and the mean age was 39.9 years. Ninety-three DPTs were done with local anesthetics, 19 with antibiotics, 44 with acetaminophen, 26 with COX 2 inhibitors, 7 with dipyrone, 4 with aspirin and 17 with other drugs. There were 10 (4.1%) positive and 4 (1,6%) inconclusive tests. The positive tests were due to antibiotics (2/19), COX 2 inhibitors (2/26), acetaminophen (3/44) and local anesthetics (3/93). Two reactions were severe: one anaphylactic shock due to cephalixin and one anaphylaxis without shock due to bupivacaine. Four patients (1,6%) had placebo reaction, before drug administration.

Conclusions: Drug provocation tests are safe to be performed in clinical practice. They should be placebo controlled and done under allergist supervision.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):58-62: Drug allergy, adverse drug reaction, drug provocation test, hypersensitivity.

Introdução

As reações de hipersensibilidade a fármacos são reações adversas a drogas (RAD) imprevisíveis que ocorrem com doses habitualmente bem toleradas pela maioria dos indivíduos. Podem ser imunológicas (alérgicas) ou não imunológicas (não-alérgicas)¹. O diagnóstico das RAD é baseado na his-

tória clínica detalhada e exame físico², complementados por um ou mais dos procedimentos a seguir: testes cutâneos³, exames laboratoriais e teste de provocação⁴⁻⁶.

O teste de provocação com droga (TPD) é a administração controlada de uma droga com o objetivo de diagnosticar rea-

1. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI.
2. Médico colaborador do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP.
3. Pós-graduanda da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
4. Médica assistente do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
5. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro.
6. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
7. Professor Associado Livre-Docente da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
8. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente responsável pelo Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos do HC-FMUSP.

* Trabalho agraciado com o "Prêmio Lain Pontes de Carvalho" no XXXVI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia.

Artigo submetido em 21.02.2010, aceito em 05.05.2010.

ção de hipersensibilidade. O TPD também é conhecido como “desafio” (*challenge*), re-exposição ou teste de tolerância⁵. É considerado o padrão-ouro para estabelecer ou excluir o diagnóstico de hipersensibilidade a alguma droga⁵. Não apenas reproduz os sintomas alérgicos, mas também qualquer manifestação clínica de hipersensibilidade, independente do mecanismo envolvido⁵. Em relação aos outros testes diagnósticos, tem a vantagem de provar a relevância clínica de determinada reação. Entretanto, os TPD só devem ser realizados se nenhum outro método mais seguro permitir a elucidação diagnóstica e se os benefícios superarem os riscos de uma nova reação^{5,7}.

Segundo o grupo europeu de interesse em hipersensibilidade a drogas (European Network for Drug Allergy – ENDA) da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, são quatro as indicações de realização de um TPD: exclusão de reações de hipersensibilidade em casos pouco sugestivos; exclusão de reatividade cruzada; confirmação do diagnóstico no caso de história sugestiva com os demais testes negativos, inconclusivos ou não disponíveis e obtenção de alternativa terapêutica segura⁵.

Os TPD têm como contraindicações relativas principais: gravidez, infecções agudas, doença renal, hepática, cardíaca e asma mal controlada. Já em casos de reações adversas graves potencialmente fatais, como anafilaxia, reações imunocitotóxicas, vasculites, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, síndromes de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia, necrólise epidérmica tóxica, ou doenças autoimunes induzidas por fármacos, a contraindicação é absoluta⁵.

As casuísticas publicadas de TPD são escassas. O objetivo do presente estudo é descrever os resultados de testes de provocação com drogas de pacientes com história sugestiva de hipersensibilidade, bem como aspectos da segurança dos testes, riscos de reações graves e tratamento das reações encontradas.

Casuística e métodos

O presente estudo foi retrospectivo e descreve a experiência com testes de provocação de um ambulatório especializado em RAD. Avaliamos os prontuários de quinhentos pacientes atendidos entre janeiro de 2005 e abril de 2009, com história de reação de hipersensibilidade a droga. Todos os pacientes foram submetidos a questionário diagnóstico sobre reações adversas a drogas, elaborado de acordo com as recomendações da ENDA⁵. As indicações de teste de provocação e o método utilizado foram baseados nas mesmas diretrizes⁵. Incluímos no estudo todos os testes de provocação realizados no período. Todos os pacientes submetidos haviam assinado termo de consentimento livre e esclarecido previamente ao teste.

Os testes simples cego placebo controlados foram realizados no ambulatório de alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi administrada inicialmente uma a duas doses do placebo, seguidas por doses progressivas do fármaco, até que se atin-

gisse a dose terapêutica, ou até ocorrer uma reação adversa objetiva. O intervalo entre cada dose foi de 20 minutos.

Na admissão do paciente e antes de cada dose, foram registrados os sintomas e sinais vitais, além da saturação de oxigênio, do pico de fluxo expiratório e dados de exame físico direcionado. Após atingir a dose terapêutica, os pacientes foram observados por no mínimo uma hora. Todos foram contatados por telefone entre 2 e 24 meses após o TPD para averiguação de reações após o período de observação.

Pacientes com doença alérgica de base (rinite, asma, urticária ou eczema) apresentavam doença estabilizada antes do teste. Os pacientes foram orientados a parar o uso de anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos 7 dias antes do teste. As medicações foram testadas na via pela qual deveriam ser utilizadas.

Pacientes com suspeita de hipersensibilidade a beta-lactâmicos com indicação de TPD foram submetidos a teste cutâneo de punctura e intradérmico, além de pesquisa de IgE específicas para penicilina, amoxicilina e ampicilina previamente à provocação. Nos pacientes com história de reação adversa a anestésicos locais, foi excluída alergia ao látex.

Nos casos de história pouco sugestiva de hipersensibilidade, a provocação foi realizada com objetivo de excluir o diagnóstico, utilizando o fármaco suspeito. Na suspeita de reação imediata a AINE, efetuou-se provocação com fármaco alternativo, ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) com menor incidência de reações, como paracetamol ou benzdamina.

Descrevemos todas as informações disponíveis referentes ao sexo, idade, medicamento utilizado no teste, resultados encontrados, manifestações clínicas e tratamento aplicado.

Resultados

Foram realizados 243 TPD em 198 pacientes, sendo 80,8% mulheres e a média de idade de 39,9 anos (variando de 9 a 84 anos). As principais medicações testadas e os resultados encontrados estão resumidos na Tabela 1. Ocorreram 10 TPD positivos (4,1%) e 4 (1,6%) inconclusivos; em 4 pacientes (1,6%) houve positividade para o placebo antes da administração da droga ativa.

A pele foi o órgão mais acometido (90% dos casos) e ocorreram dois episódios de anafilaxia (Figura 1). A Tabela 2 resume as medicações associadas aos testes positivos e descreve os sinais e sintomas apresentados e o tratamento aplicado em cada caso. Nenhum paciente reportou reação após o período de observação.

Discussão

Os TPD mostraram-se seguros, tendo ocorrido apenas duas reações graves de anafilaxia. Essas duas pacientes foram prontamente tratadas, com êxito, necessitando internação para observação por apenas 24 horas. Também é importante salientar que encontramos reações subjetivas ao placebo antes da aplicação da droga.

Tabela 1 - Testes de provocação realizados e resultados encontrados

Grupo de medicamentos	Medicamentos	Testes (N)	Testes positivos (N)	Testes inconclusivos (N)
Antibióticos	Penicilina V	2	0	0
	Amoxicilina	6	0	0
	Cefalexina	5	1	0
	Cefuroxima	1	0	0
	Azitromicina	1	0	0
	Clindamicina	1	0	0
	Ciprofloxacina	1	0	0
	Sulfametoxazol-trimetoprim	1	0	0
	Cetoconazol	1	1	0
AINEs não seletivos	Dipirona*	7	0 1 placebo	0
	AAS*	4	0	0
	Paracetamol	44	3 1 placebo	1
	Benzidamina	33	0	2
AINEs inibidores seletivos da COX2	Etoricoxibe	24	2	0
	Lumiracoxibe	1	0	0
	Celecoxibe	1	0	0
Anestésicos locais	Bupivacaína	43	2 2 placebo	1
	Lidocaína	47	1	0
	Mepivacaína	3	0	0
Outros	-	17	0	0
Total	-	243	14 (4 placebo)	4

* As medicações dipirona e AAS foram testadas em pacientes sem história sugestiva de hipersensibilidade. Pacientes com história sugestiva de reação de hipersensibilidade imediata aos AINE não seletivos foram submetidos a testes de provocação com medicações alternativas, e não com a droga implicada na reação.

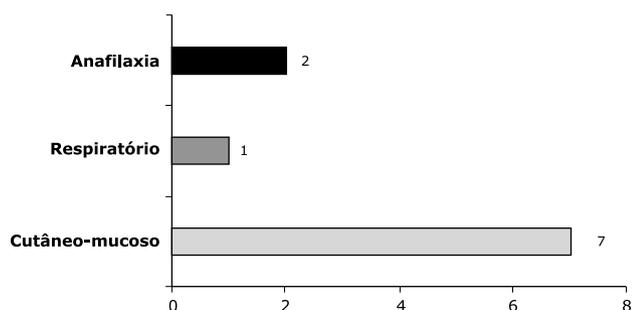


Figura 1 - Órgão acometido na reação observada no teste. Duas anafilaxias foram observadas: uma reação cutâneo-mucosa e respiratória e um choque anafilático com comprometimento cutâneo associado

O TPD é considerado o padrão-ouro para confirmar ou afastar o diagnóstico de hipersensibilidade^{5,8}. Estudos prévios mostraram baixa incidência de testes positivos^{8,9}. Foram en-

contrados 82,4% de testes negativos em um estudo com 898 pacientes, submetidos a 1.372 testes⁹. Em outra casuística, foram realizados 209 TPD em 160 indivíduos e observados apenas 9,6% de testes positivos⁸.

Observamos apenas 4,1% de resultados positivos, 1,6% de resultados duvidosos e outros 1,6% de testes positivos ao placebo. Testes de provocação negativos são importantes porque permitem que o paciente utilize a medicação testada no futuro. Nos TPD, utilizamos principalmente fármacos que seriam alternativas à droga que havia causado a suposta reação. Nesse caso, a possibilidade de teste positivo é menor, mas não exclui o diagnóstico da reação prévia. A utilização da própria droga implicada na reação deve ser restrita aos casos pouco sugestivos e àqueles nos quais os testes alérgicos são negativos ou não disponíveis⁵. Além disso, se a droga implicada não for de uso essencial ao paciente, deve ser substituída por uma alternativa. É importante avaliar o risco benefício do uso do fármaco em questão⁵.

Tabela 2 - Medicações implicadas nos testes positivos, manifestações clínicas encontradas e tratamento realizado após a reação

Paciente	Medicação	Manifestações clínicas	Tratamento
1	Etoricoxibe	Angioedema palpebral	Anti-histamínico
2	Etoricoxibe	Angioedema palpebral	Anti-histamínico
3	Paracetamol	Prurido faríngeo e disфонia	Anti-histamínico
4	Paracetamol	Urticária	Anti-histamínico
5	Paracetamol	Urticária	Anti-histamínico
6	Benzidamina	Urticária	Anti-histamínico
7	Bupivacaína	Anafilaxia sem choque	Adrenalina Corticosteroide Anti-histamínico Internação hospitalar
8	Lidocaína	Laringoespasma	Corticosteroide Anti-histamínico
9	Cefalexina	Choque anafilático Exantema macular	Adrenalina Corticosteroide Anti-histamínico Internação hospitalar
10	Cetoconazol	Urticária Angioedema	Corticosteroide Anti-histamínico

Nossa baixa frequência de provocações positivas pode ser explicada pelo uso de drogas alternativas nos casos de reações adversas a AINEs. Essa classe de fármacos foi a mais frequentemente implicada nas reações adversas relatadas sugestivas de hipersensibilidade. Esses pacientes não foram submetidos a teste de provocação com os medicamentos suspeitos, mas sim com drogas alternativas, menos implicadas em reações, de modo a estabelecer opção terapêutica segura.

Em casuística composta principalmente por crianças, nas quais são poucas as alternativas terapêuticas aos AINEs, encontrou-se 12,2% de testes positivos entre pacientes menores de 15 anos e apenas 4,8% nos mais velhos⁸.

A maioria dos 93 testes de provocação com anestésico local foi realizada em pacientes com história pouco sugestiva de hipersensibilidade, o que justifica a grande porcentagem de testes negativos.

Dentre os 10 pacientes com testes positivos, nove apresentavam manifestações cutâneo-mucosas, sendo que duas pacientes tiveram também sintomas de comprometimento de outros órgãos, configurando anafilaxia. Acometimento cutâneo e mucoso é o mais frequente em reações adversas a drogas. Também em outras casuísticas, a pele foi o órgão mais frequentemente acometido nos testes de provocação positivos^{8,9}. Todas as reações cutâneas e mucosas por nós descritas melhoraram com a administração de corticosteroide e/ou anti-histamínicos.

As únicas reações sistêmicas encontradas ocorreram após teste com cefalexina e bupivacaína, em duas pacientes com antecedentes de reações pouco sugestivas de hipersensibilidade a essas medicações. A paciente que recebeu o antibiótico apresentou os sintomas durante o teste minutos após a administração de 2,5% da dose diária, mas obteve melhora total após cinco minutos da aplicação de adrenalina. Já a paciente com anafilaxia sem choque pelo anestésico bupivacaína apresentava múltiplas reações não características com diferentes classes de fármacos. Apesar de apenas dois casos dentre os 243 terem apresentado reação grave, os TPD devem sempre ser realizados em ambiente hospitalar, com equipe treinada e supervisionada por alergista experiente no procedimento.

A paciente que apresentou choque anafilático com cefalexina já havia realizado testes cutâneos com penicilina e pesquisa de IgE específica para penicilina, amoxicilina e ampicilina, que foram negativos. Estudos sobre a reatividade cruzada entre aminopenicilinas e cefalosporinas têm encontrado resultados controversos¹⁰⁻¹³, e nesta casuística, a paciente não foi submetida ao teste de provocação com aminopenicilina para excluir hipersensibilidade às duas classes de beta lactâmicos.

Assim como previamente reportado, não houve ocorrência de reações tardias⁸. Nesta casuística realizamos testes apenas em pacientes com história de reação de hipersensibilidade imediata, conforme descrito na literatura⁹. Sabe-se

que os TPD buscam avaliar a ocorrência de reação similar à previamente reportada pelo paciente^{5,9}.

Poucas vezes no TPD foi utilizada a medicação implicada na reação relatada, seguindo os princípios da ENDA⁵. Embora improvável, é possível que tenham ocorrido testes falso negativos. Todos os pacientes foram orientados a não utilizar antialérgicos antes dos testes. A ausência de cofatores, como exposição à luz solar, exercício^{5,9} e infecção viral^{1,8} poderia explicar a baixa frequência de resultados positivos. Outras razões, tais como curto tempo de exposição à droga, não devem estar implicadas nos resultados desta casuística. Os pacientes foram observados até uma hora após o fim do teste e orientados a retornar em caso de sinais e sintomas. Nenhum paciente reportou reação após o período de observação.

É sugerido que os TPD devem ser controlados com placebo, na forma simples-cega ou duplo-cega^{5,9}. Por outro lado, em trabalho português⁸ foram realizadas provocações abertas e encontrados resultados semelhantes aos previamente descritos⁹. No entanto, demonstramos que a utilização do placebo é imprescindível. Encontramos alguns testes inconclusivos e mais quatro pacientes com sintomas subjetivos após a administração do placebo. No trabalho realizado em Portugal⁸, a casuística era composta em sua maioria por crianças. Especialmente em adultos o efeito placebo é importante e sintomas subjetivos são frequentemente encontrados. Já foi demonstrado que o efeito placebo pode ser encontrado em 50% dos estudos com desfechos “físicos”, mas em apenas 6% daqueles com parâmetros bioquímicos¹⁴.

Outro estudo avaliou sintomas de ansiedade e depressão durante testes de provocação duplo-cegos placebo-controlados e mostrou que tais sintomas são tão intensos que a validade dos testes fica prejudicada em reações pseudo-alérgicas¹⁵. Além disso, é possível que a metodologia do teste simples-cego, ao invés do duplo-cego, tenha contribuído para a dificuldade diagnóstica nos casos aqui reportados como duvidosos. No entanto, o teste duplo-cego é de mais difícil aplicabilidade prática. O presente estudo é retrospectivo e os testes realizados tiveram como objetivo direcionar a conduta diagnóstica e terapêutica dos pacientes.

Pela dificuldade diagnóstica das reações de hipersensibilidade imediata a drogas, muitos pacientes acabam sendo erroneamente rotulados como alérgicos. Desse modo, apesar do número de testes positivos ser baixo quando a indicação é precisa, sua realização é de extrema importância para confirmação diagnóstica e estabelecimento de opção terapêutica segura.

Conclusões

Testes de provocação com medicamentos são seguros para realização na prática clínica. Os testes devem ser controlados com placebo e supervisionados por um alergista experiente em provocações com drogas.

Referências

1. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:345-56.
2. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
3. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
4. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):37-40.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez P, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
6. Nagao-Dias AT, Teixeira FM, Coelho HL. Diagnosing immune-mediated reactions to drugs. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:98-104.
7. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:2792-802.
8. Palma-Carlos S, Carvalho S, Almeida T, Braga C, Borrego M, Romeira AM, et al. Drug hypersensitivity reactions in an outpatients' hospital: safety of drug provocation tests. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:485-97.
9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
10. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(Suppl 3):13-18.
11. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;48:530-40.
12. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.
13. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
14. Meissner K, Distel H, Mitzdorf U. Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Med* 2007;5:3.
15. Hermes B, Hein UR, Henz BM. Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:800-3.

Correspondência:

Marcelo Vivolo Aun
Av. Brigadeiro Luis Antonio, 4267 – Jd. Paulista
CEP 01401-002 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3887.2740
Cel.: (11) 8308.0404
E-mail: marcelovivoloaun@yahoo.com.br