



Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte II: testes de provocação

In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part II: provocation tests

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

RESUMO

O diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos é baseado na história clínica, seguida pela realização de testes *in vivo*, que podem ser cutâneos ou de provocação. Os testes de provocação são considerados o padrão-ouro no diagnóstico, sendo importantes tanto para a confirmação diagnóstica como para o encontro de opções terapêuticas seguras. Recentemente, assim como os testes cutâneos, as provocações com medicamentos foram aprovadas pela Câmara Técnica da Associação Médica Brasileira para uso no diagnóstico das reações a drogas. Nesta revisão, nosso foco serão as indicações, contraindicações e método dos testes de provocação com medicamentos.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas, diagnóstico, alergia e imunologia.

ABSTRACT

Diagnosis of hypersensitivity drug reactions is based on clinical history, followed by *in vivo* tests, such as skin tests and drug provocation tests. Drug provocation tests are considered the gold standard for diagnosis. They are important both for confirming diagnosis and for finding safe therapeutic options. As for skin tests, provocation tests were recently approved by the Brazilian Medical Association Technical Board to be used in hypersensitivity drug diagnosis. In this review paper, we will focus on indications, contraindications and method of drug provocation tests.

Keywords: Drug hypersensitivity, diagnosis, allergy and immunology.

Introdução

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) são reações do tipo B, imprevisíveis, clinicamente reprodutíveis e não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento^{1,2}. Podem ser classificadas em alérgicas (ou imunológicas) ou não alérgicas (não imunológicas) de acordo com o

mecanismo fisiopatológico envolvido, sendo que as alérgicas a medicamentos são aquelas que envolvem a imunidade adaptativa, ou seja, os linfócitos³.

As RHM são causa importante de procura por assistência por especialistas em Alergia e Imunologia. Estudos mostram que até 10% das pessoas podem

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

Submetido em: 18/02/2019, aceito em 27/02/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(1):7-12.

se intitular “alérgicas” a alguma medicação, mas menos de 20%, quando investigadas adequadamente, confirmam o referido diagnóstico^{4,5}. Esse diagnóstico é baseado na história clínica detalhada e confirmado pelos chamados testes *in vivo*, sejam cutâneos e/ou de provocação. No fascículo anterior dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, publicamos uma revisão sobre os testes cutâneos com medicamentos, bem como suas indicações, contraindicações e técnica para a sua realização adequada⁶. No presente texto, discutiremos em maiores detalhes os testes de provocação com drogas (TPD), de modo que possam ser indicados e realizados com maior precisão e segurança.

Definição dos testes de provocação

Os TPD, também conhecidos como desafio ou desencadeamento, são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico. Visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido (alérgico ou não alérgico)³. Estes testes consistem em administrar a medicação suspeita ao paciente que apresentou a reação, de modo a confirmar ou excluir a hipersensibilidade, uma vez que ele testa a reprodutibilidade da reação⁷. Pode também ser realizado com um outro fármaco relacionado (exemplo: testar uma cefalosporina em um paciente com reação prévia à penicilina), com o objetivo de oferecer uma alternativa segura para uso futuro daquela pelo paciente. Os TPD devem ser sempre realizados por um médico experiente neste procedimento, em ambiente hospitalar preparado para o atendimento de emergência⁷. Como se trata da administração da medicação por sua via terapêutica, a indicação adequada, a definição do número de etapas

a ser utilizado, a supervisão e o monitoramento de sinais e sintomas objetivos, a interpretação de sintomas subjetivos e a capacidade de tratar possíveis reações sistêmicas torna esse um dos procedimentos mais avançados na especialidade⁷.

Indicações testes de provocação com medicamentos

De modo geral, conforme citado acima, os TPD podem ser usados para confirmar (ou excluir) uma RHM ou mesmo para comprovar tolerância a um determinado fármaco e permitir o uso futuro de modo seguro. Em mais detalhes, as indicações dos TPD segundo a *European Network for Drug Allergy* (ENDA) estão descritas na Tabela 1⁷.

De maneira geral, a realização dos TPD segue alguma das quatro indicações sugeridas pela ENDA (Tabela 1). Descreveremos a seguir algumas situações da prática clínica na qual os TPD são utilizados e qual das quatro indicações clássicas foi aplicada.

Exemplos clínicos do uso dos TPD segundo as indicações clássicas na prática diária

Indicação 1

Os anestésicos locais são, com frequência, considerados responsáveis por uma série de reações ditas anafiláticas, sobretudo em consultórios de dentistas. Porém, clinicamente a maioria dessas reações é subjetiva (dispneia referida, perda de consciência e etc.), sem um quadro clinicamente compatível com hipersensibilidade. Por fim, a grande maioria, após investigação completa, com TPD, não confirma hiper-

Tabela 1

Indicações dos testes de provocação com medicamentos segundo a *European Network for Drug Allergy* (adaptado de Aberer W et al.⁷)

1. Excluir hipersensibilidade em pacientes cuja história clínica não é sugestiva (confirmar tolerância)
2. Excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível, mas por droga não quimicamente ou farmacologicamente relacionada a ser usada (confirmar tolerância)
3. Excluir reatividade ou intolerância cruzada em pacientes com hipersensibilidade prévia a droga relacionada a ser testada (confirmar tolerância)
4. Confirmar hipersensibilidade em pacientes com história compatível, testes *in vitro* e *in vivo* negativos ou não disponíveis e ausência de alternativa terapêutica (confirmar ou excluir hipersensibilidade)

sensibilidade⁸⁻¹⁰. Apenas o desencadeamento, seja com o anestésico citado como causador da reação ou com outro a ser usado como alternativa segura, permite comprovar a tolerância e o uso subsequente em segurança por dentistas e outros profissionais.

Indicação 2

Na prática clínica nos deparamos com pacientes que se recusam a utilizar uma medicação prescrita por um antecedente de reação a um fármaco não relacionado química ou farmacologicamente ao prescrito nesse momento. Essa situação ocorre, por exemplo, quando pacientes que apresentaram um episódio de urticária ou exantema após uso de amoxicilina e se recusam a usar qualquer antibiótico, mesmo que não pertença à classe dos betalactâmicos (BLs), por medo de uma nova reação. Embora não haja evidência de aumento real de risco na exposição a um fármaco de outra classe, muitas vezes acabamos tendo que indicar o desencadeamento supervisionado para mostrar ao paciente a tolerância àquela medicação⁷.

Indicação 3

Outra situação na qual utilizamos com frequência os TPD é para encontro de alternativas terapêuticas em pacientes com hipersensibilidade a fármaco relacionado, como por exemplo, provocação com celecoxibe ou paracetamol em pacientes com angioedema/urticária induzidos por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou no desencadeamento com cefalosporina em pacientes com hipersensibilidade prévia a aminopenicilinas, ambos antibióticos da classe dos BLs⁷.

Indicação 4

Por fim, a última indicação é para tentar confirmar ou excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível com hipersensibilidade/alergia à penicilina e com testes cutâneos e IgE específica sérica negativos⁷. Nessa situação, caso o TPD for negativo, o paciente terá o benefício de poder voltar a usar a penicilina e todos os demais BLs, sem a necessidade de investigação suplementar.

Preparo e ambiente para realização

Os TPD, dentre todos os instrumentos para investigação das RHM, são o de maior sensibilidade, mas

devem ser realizados sob condições rigorosamente controladas. A Tabela 2, adaptada do Consenso Internacional (ICON) de Alergia a Drogas³, indica as condições nas quais os TPD podem ser realizados, incluindo indicações e contraindicações.

Protocolos de Testes de Provocação com Drogas

Inicialmente, é recomendado que se aguarde, ao menos, um mês entre a ocorrência da reação e o TPD, em especial se for realizado para confirmar ou excluir o diagnóstico de RHM. Entretanto, não está definido se há um tempo máximo após a reação para o qual o TPD mantenha sua acurácia. Obviamente é recomendável a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido e/ou assentimento, pois se trata de procedimento de risco ao paciente, que deve estar ciente das possíveis intercorrências³.

Embora a via oral seja teoricamente mais segura, recomenda-se testar pela via na qual a droga desencadeou a reação índice, ou na qual a droga substituta será usada no futuro³. Além disso, preferencialmente, o paciente deve estar sem anti-histamínicos ou outras medicações que possam influenciar a interpretação dos testes, como corticosteroides, antileucotrienos, antidepressivos tricíclicos, entre outros. O uso contínuo de betabloqueadores ou inibidores da enzima conversora da angiotensina não contraindica a realização dos TPD, mas em casos de reações com acometimento cardiorrespiratório durante o procedimento, pode levar à maior gravidade. Esses doentes devem estar compensados e serem melhor monitorados⁷.

Não obstante o fato de haver alguns esquemas e protocolos sugeridos na literatura, em particular para alguns grupos de fármacos, como BLs e AINEs, não há um único esquema que se enquadre para as mais diversas RHM. Via de regra, o método geral recomendado é o teste simples-cego, placebo-controlado, no qual apenas o paciente ou familiar não sabe se está recebendo medicamento ativo ou placebo⁷. No nosso meio, o placebo mais utilizado para TPD por via oral tem sido 5 a 10 mL de água filtrada, com açúcar e cloreto de sódio. Caso o medicamento envolvido na reação seja parenteral, uma dose inicial de NaCl 0,9% pela mesma via do teste é recomendada. Porém, a dose inicial do medicamento envolvido, intervalo entre doses, número de etapas e necessidade de prolongamento do teste (manter uso domiciliar por dias após provocação supervisionada

Tabela 2Precauções e contraindicações à realização de testes de provocação com drogas (TPD) (adaptado de Demoly P et al.³)

1. TPD estão contraindicados em RHM não controláveis ou graves:
 - a) Síndrome de Steven Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica, (NET), reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), vasculites
 - b) Reações incluindo órgãos internos ou alterações hematológicas
 - c) Em anafilaxia, TPD pode ser realizado após ampla avaliação risco x benefício

2. TPD não estão indicados quando:
 - a) Medicamento suspeito provavelmente não será necessário novamente e há alternativas não relacionadas eficazes
 - b) Doença concomitante não controlada ou gestação vigente (TPD pode ser indicado quando o medicamento a ser testado é necessário durante aquela condição)

3. TPD devem ser realizados sob estritas condições de segurança
 - a) Pessoal bem treinado em realizar testes, reconhecer sinais e sintomas iniciais de reação e tratar reações graves
 - b) Material de ressuscitação disponível*

* Em nosso meio, TPD devem ocorrer em ambiente hospitalar ou similar a Hospital-Dia; em casos selecionados (anafilaxia, por exemplo), podem necessitar ambiente de terapia intensiva.

inicial) não estão definidos¹¹. O que recomenda-se é que, antes de cada etapa, se reavalie o paciente, com questionamento sobre sinais e sintomas e exame físico direcionado, incluindo sinais vitais, pico de fluxo expiratório e oximetria¹².

Quanto a sugestões de protocolos a serem seguidos para os TPD, não há um único que seja aplicável a todas as drogas e padrões de reação⁷. Certamente as medicações com maior gama de informações na literatura são os AINEs e os BLs, mas mais do que a classe de drogas, acreditamos que o protocolo escolhido depende do padrão de reação (imediate x não imediata, grave ou não grave).

Para reações imediatas, os primeiros dados brasileiros publicados sugeriam a realização de cinco etapas, com placebo, seguido de 10%, 20%, 30% e 40% da dose terapêutica (total 100%), com intervalos de 20 a 30 minutos entre as doses e observação mínima por 60 minutos ao final¹². Contudo, discute-se hoje se muitas etapas poderiam aumentar o risco de uma dessensibilização parcial, o que levaria a testes falso-negativos, e maior duração do protocolo. Atualmente, em reações imediatas não anafiláticas, o esquema mais usado tem sido com três etapas, sendo a primeira de placebo, seguida por 10 e 90% da dose, com intervalos de 30 minutos. Esse

esquema já se mostrou seguro e eficaz em publicação recente¹³. Em situações especiais, como nos TPD para confirmação diagnóstica em reações mais graves, como anafilaxia, a tendência é aumentarmos uma etapa inicial (1%, 9% e 90%).

Já para as RHM não imediatas, o exemplo prático mais frequente de utilização dos TPD é com BLs (aminopenicilinas ou cefalosporinas) em exantemas leves, especialmente na população pediátrica. Nessa população, em casos de reações não imediatas leves, atualmente recomenda-se realizar o desencadeamento diretamente, sem a necessidade de teste cutâneo prévio, haja vista que os testes cutâneos são menos sensíveis nessa população, e podem ser de difícil aplicação¹⁴.

Nessas reações, a maioria envolvendo linfócitos T, é razoável imaginar que uma única dose da medicação pode não ser suficiente para desencadear a reação, ou seja, para configurar um desencadeamento positivo. Assim, tem-se sugerido que os testes sejam iniciados no ambiente hospitalar, até seguindo os protocolos de RHM imediatas, mas devem ser estendidos por período de 3 a 7 dias, a princípio em dose e posologia terapêuticas, de modo a aumentar a positividade da provocação. Mesmo com esse uso mais prolongado, esses esquemas têm se

mostrado seguros, praticamente não havendo relatos de reações graves nessa situação¹⁵, obviamente desde que eles tenham seguido as indicações e contra-indicações padrão.

Positividade e segurança dos testes de provocação com medicamentos

Embora vários serviços acadêmicos de Alergia e Imunologia do Brasil já realizem TPD na assistência e ensino há anos, a divulgação científica dessa experiência no nosso meio ainda é restrita. Estudo brasileiro avaliou a positividade dos TPD em um serviço público terciário¹². Analisando retrospectivamente os resultados de mais de 200 TPD com diversos fármacos de classes variadas, os autores encontraram menos de 5% de testes positivos e 2% de pacientes que reagiram ao placebo, com apenas duas reações graves (anafiláticas) induzidas pelos TPD, e tratadas rapidamente, sem complicações. Concluiu-se no referido estudo que, utilizando as quatro indicações clássicas da ENDA, os TPD são seguros e a positividade é baixa¹².

Aspectos econômicos – estudos de custo-efetividade

Assim como citado no manuscrito anterior sobre testes cutâneos com medicamentos⁶, não há estudos nacionais bem desenhados sobre a custo-efetividade dos TPD. O custo direto dos TPD envolve o uso do leito hospitalar com suporte de enfermagem, em geral por poucas horas, insumos como seringas, agulhas, ampolas de diluente, uma unidade da medicação em questão e honorário médico, sugerido em 2018 pela AMB como portes 7A e 7B (para TPD oral ou injetável, respectivamente).

Além disso, mais do que não se tratar de procedimento que envolva alto custo em comparação com novas tecnologias disponíveis hoje para diagnóstico de diversas doenças, o impacto indireto sugere grande economia em médio e longo prazos pelo paciente e fontes pagadoras. No caso dos antibióticos, por exemplo, um desencadeamento negativo com um BL permitiria não se fazer substituição desnecessária por outra classe, como quinolonas, glicopeptídeos, lincosaminas, notadamente de maior custo e maior risco de indução de resistência bacteriana. Está bem documentado que isso reduz, inclusive, as taxas de internação hospitalar, por exemplo¹⁶.

Conclusões

Os TPD são o padrão-ouro no diagnóstico das RHM, e permitem não só confirmar ou excluir o diagnóstico, como orientar opções seguras para uso futuro. Porém, devem ser indicados e realizados por especialistas experientes, após análise dos riscos e benefícios, pois podem levar a risco de reações, inclusive anafiláticas. A recente aprovação desses procedimentos pela Câmara Técnica da AMB deu maior robustez à indicação dessa ferramenta pelos médicos alergistas, e uma futura inclusão da tecnologia pela ANS e pelo SUS fora dos serviços acadêmicos levará ao aumento dos diagnósticos corretos e orientações adequadas aos pacientes com reações a medicamentos.

Referências

1. Gruchalla RS. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;S548-59.
2. Greenberger PA. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;S464-70.
3. Demoly P, Adkinson, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69:420-37.
4. 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.
5. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):476.
6. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GRS, Rodrigues AT, et al. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(4):390-8.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58:854-63.
8. Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years' experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: genuine allergy is rare. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):2051-8.
9. Berkum Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience in 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:342-5.
10. Helmut G, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:933-7.
11. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and contra: provocation tests in drug hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1437.
12. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:301-6.
13. Iammatteo M, Ferastraoaru D, Koransky R, Alvarez-Arango S, Thota N, Akenroye A, et al. Identifying allergic drug reactions through placebo-controlled graded challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:711-7.
14. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-61.

15. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:84-9.
16. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of Penicillin Allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.

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

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