

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

ACURÁCIA DOS TESTES CUTÂNEOS COM MEDICAMENTOS NO DIAGNÓSTICO DAS ALERGIAS A MEDICAMENTOS

ELABORAÇÃO

- Prof Dr Marcelo Vivolo Aun

REVISÃO TÉCNICA

- Profa Dra Norma De Paula Rubini
- Prof Dr Dirceu Solé

São Paulo – SP

2019

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores representam uma sociedade científica de especialidades, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, entidade sem fins lucrativos, e o fazem de forma voluntária, sem qualquer recebimento de honorários. Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

- Pergunta: Os testes cutâneos com medicamentos têm acurácia para o diagnóstico das alergias a medicamentos?

- Recomendação quanto ao uso da tecnologia: favorável.

Os testes cutâneos com medicamentos têm maior sensibilidade do que o exame disponível hoje na saúde suplementar, a dosagem sérica de IgE específica. Além disso, o teste atual vigente está disponível para muito poucas medicações e apenas para reações mediadas pelo anticorpo IgE. Por fim, o teste cutâneo, quando positivo, permite a confirmação diagnóstica e a evicção de submeter o paciente a um teste de provocação ou desencadeamento, que, embora seja considerado o padrão-ouro, é de maior risco.

- População-alvo: pacientes com suspeita clínica de alergia a medicamento, que tenham indicação médica de uso da medicação em questão
- Tecnologia: testes cutâneos (de punctura e intradérmico) com medicamentos
- Comparador: dosagem sérica de IgE específica para medicamento
- Local de utilização da tecnologia: hospitalar
- Processo de busca e análise de evidências científicas: bases de dados Pubmed/Medline e LILACS
- Resumo dos resultados dos estudos selecionados: as diretrizes americanas e europeias e internacionais (consenso internacional) incluem os testes cutâneos no algoritmo diagnóstico para reações alérgicas a medicamentos e já não mais consideram o exame vigente hoje no Brasil (dosagem sérica de IgE específica), haja vista que este último é menos disponível e tem menor sensibilidade.

- Qualidade da evidência: moderada

Os desfechos sensibilidade e especificidade foram avaliados em estudos do tipo “séries de casos”, com desenhos experimentais bastante heterogêneos.

- Síntese de informações econômicas: a melhora no diagnóstico das alergias a medicamentos pode levar à retirada de falsos rótulos de alergia, o que poderia acarretar grande redução de custos pela substituição desnecessária de medicamentos por outros mais caros. Além disso, no caso dos antibióticos, a troca equivocada está associada a aumento da resistência bacteriana e de hospitalizações.

1. Contexto

As reações de hipersensibilidade a medicamentos, também conhecidas como “alergias a medicamentos” são frequentes na população geral e são causa importante de procura por assistência médica, tanto de emergência como ambulatorial, e leva à substituição da medicação causadora da reação por outra, que nem sempre tem o mesmo perfil de eficácia e segurança. Porém, a maioria dos pacientes que se intitula “alérgico” a determinado fármaco não é verdadeiramente alérgico quando investigado adequadamente por médico especialista¹.

A investigação diagnóstica da hipersensibilidade a medicamentos envolve inicialmente uma história clínica detalhada, seguida por testes complementares, que podem ser *in vitro* (laboratoriais) ou *in vivo* (no próprio paciente). São poucos os exames laboratoriais disponíveis mundialmente que permitem confirmar ou excluir uma alergia a um medicamento. No Brasil, até o momento, apenas a dosagem sérica de imunoglobulina (Ig) E específica para penicilina, ampicilina, amoxicilina, insulina e morfina são padronizadas e realizadas por laboratórios de análises clínicas. Por outro lado, os testes *in vivo* são considerados de maior acurácia que os testes *in vitro* para esse diagnóstico e ainda têm maior disponibilidade na prática clínica, pois usam os próprios medicamentos, nas suas apresentações comerciais, diluídos ou não. Para esses testes, não há, na maioria das vezes, nenhum “kit” comercial disponível. Portanto, a princípio, qualquer medicamento poderia ser testado *in vivo*, mas não *in vitro*^{1,2}.

Nos últimos cinco anos, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), junto à Associação Médica Brasileira (AMB) conseguiu a inclusão dos testes cutâneos de contato com medicamentos no Rol da ANS 2018, recebendo o código da Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) número 41401794. Porém, os demais testes cutâneos, chamados de punctura e intradérmico, que são diferentes dos testes de contato e têm indicações distintas para casos distintos, ainda não foram incluídos. Esses testes foram incluídos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) em 2018, após

análise da Câmara Técnica da AMB, recebendo o código 2.01.01.37-6. Agora, os testes de punctura e intradérmico serão objeto de análise do presente Parecer Técnico-Científico (PTC).

1.1. Objetivo e motivação do PTC

O objetivo deste PTC foi avaliar as evidências científicas disponíveis para a incorporação dos testes cutâneos com medicamentos no algoritmo diagnóstico das alergias a medicamentos.

2. Introdução

O presente PTC visou avaliar o papel dos testes cutâneos no diagnóstico das alergias a medicamentos. Conforme citado acima, não há atualmente no Brasil comparador disponível para a maioria dos medicamentos, pois apenas exames de laboratório para poucos fármacos são disponíveis. Dessa forma, este PTC utilizou o exemplo da dosagem sérica de IgE específica para penicilina como comparador aos testes cutâneos com penicilina. Além disso, a penicilina é um bom exemplo, uma vez que é a medicação mais comumente citada pelos pacientes como causadora de uma alergia prévia. Porém, é necessário salientar que, para quase todas as demais classes de medicamentos, não há qualquer comparador disponível no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ou mesmo no Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico-Científico

População	Intervenção	Comparador	Outcome (desfecho)
Pacientes com suspeita de alergia à penicilina	Teste cutâneo (punctura e intradérmico) com penicilina	Dosagem sérica de IgE específica para penicilina	Acurácia (sensibilidade e especificidade)

Pergunta: Os testes cutâneos com medicamentos têm acurácia para o diagnóstico das alergias a medicamentos?

2.1. População

A princípio, toda a população de indivíduos com suspeita de “alergia a medicamento” e que tem acesso aos sistemas de saúde suplementar é elegível para a realização de testes diagnósticos. Claramente muitos casos ocorrem por medicações facilmente substituíveis, sem necessidade de investigação adicional após a história clínica. A investigação de uma reação a medicamento deve ser realizada em pacientes que necessitarão usar novamente aquele fármaco.

Além disso, muitas reações não são passíveis de serem investigadas por testes cutâneos, como as reações não-imunológicas¹. Por fim, há reações que são causadas por agentes não passíveis de serem utilizados na pele pela possibilidade de causarem irritação primária³. Como não há dados epidemiológicos que separem cada uma dessas variáveis, levantamos estudos sobre a epidemiologia das alergias a medicamentos disponíveis na literatura.

Supondo que todo paciente com suspeita própria, ou seja, um “auto-diagnóstico” de alergia a medicamento pudesse ter acesso ao algoritmo diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos, realizamos uma busca nas bases de dados Pubmed/Medline e LILACS sobre a prevalência de auto-relato dessa condição (figuras 1 e 2). Para tal, utilizamos os seguintes termos: “drug”, “allergy”, “self-reported” e “meta-analysis”. Na base Pubmed/Medline, foram encontrados 6 estudos, sendo que 4 foram excluídos por não abordar a temática em análise. Dessa forma, restaram 2 estudos, sendo que um foi excluído por se tratar de estudo em língua francesa, sem sequer resumo em inglês⁴. Dessa forma, acabamos incluindo uma única metanálise, publicada por um grupo português em 2017⁵, como demonstrado na figura 1.

Na referida revisão sistemática, os autores incluíram 53 estudos publicados entre 1973 e 2016, que englobavam mais de 126 mil indivíduos e observaram prevalência de 8,3% (variação de 0,7 a 38,5%) de auto-relato de alergia a medicamento⁵.

Já na base LILACS, não encontramos nenhum estudo que incluísse os quatro descritores (figura 1). Quando o termo “meta-analysis” foi suprimido, encontramos 4 estudos (figura 2). Dentre eles, apenas um manuscrito, que era de um grupo

brasileiro, avaliou a prevalência de auto-relato de alergia a medicamento pelos participantes. Os autores entrevistaram uma população de 1015 estudantes universitários e descreveram prevalência de 12,11%, sendo que anti-inflamatórios não-esteroidais e antimicrobianos foram as classes mais citadas pelos indivíduos⁶.

Desse modo, concluímos que a população que pode vir a se beneficiar com a inclusão dos testes cutâneos com medicamentos pode chegar a um valor máximo de 8,3% a 12,1%, mas esse número tende a reduzir muito se as indicações de cada teste pelo médico assistente forem precisas. Além disso, como se trata de procedimento a ser realizado em ambiente hospitalar e por especialistas treinados, o acesso pode vir a ser um pouco dificultado a qualquer indivíduo. Encontramos na página da ANS 158 hospitais gerais no território nacional que tem acreditação em alguma das instâncias nacionais ou internacionais⁷. Esse parece ser o universo de locais seguros para a realização desses testes, ou seja, apenas pacientes com suspeita de alergia a medicamentos e que tenham acesso a essas entidades, em particular aquelas onde houver esses profissionais habilitados a realizar testes com medicamentos, serão a população-alvo.

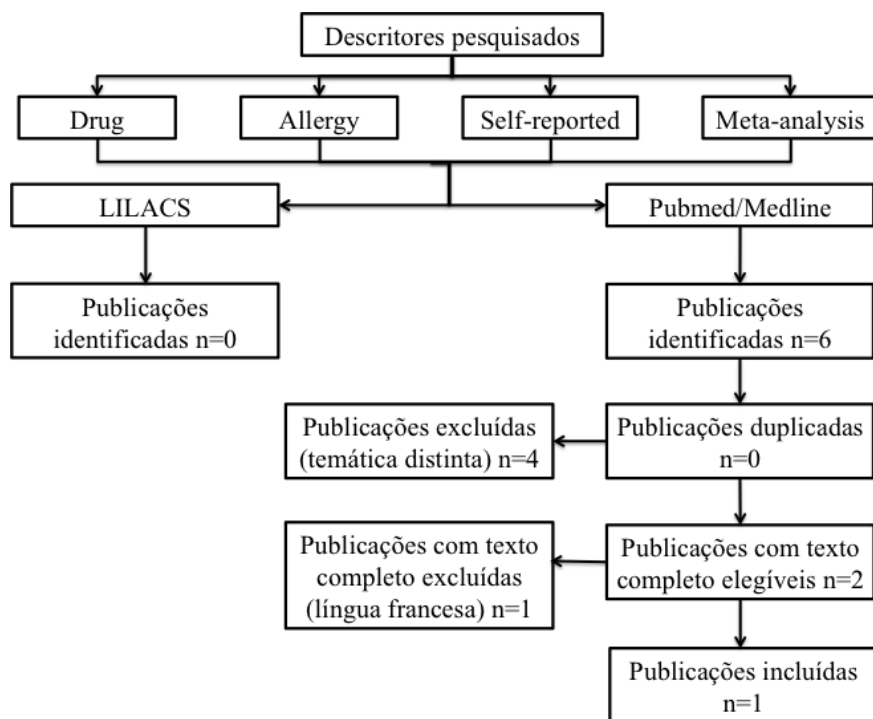


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos nas bases Pubmed/Medline e LILACS utilizando as palavras-chave “drug” & “allergy” & “self-reported” & “meta-analysis”.

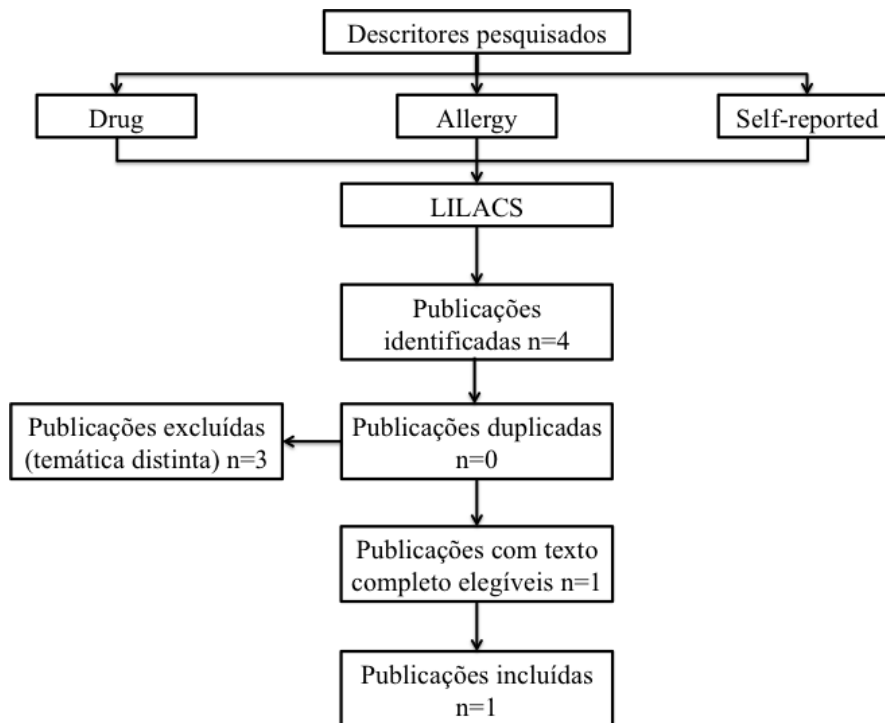


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos na base LILACS utilizando as palavras-chave “drug” & “allergy” & “self-reported”.

2.2. Intervenção

2.2.1. Definição de testes *in vivo* nas reações a medicamentos

Os testes *in vivo* podem ser divididos em testes cutâneos e testes de provocação. Os testes cutâneos visam documentar a presença de sensibilização alérgica ao agente testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo¹. Já os testes de provocação, considerados o padrão-ouro no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido^{1,2,8}. 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")³. Os testes *in vivo* devem ser realizados por 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 o paciente é exposto à substância suspeita de ter ocasionado a reação índice³. Nos testes cutâneos, uma pequena quantidade da medicação diluída é aplicada sobre a pele do paciente (em geral no antebraço), ao passo que na provocação, a medicação é administrada em dose terapêutica e pela mesma via de seu uso clínico^{1,3}. Como os testes de contato já constam do Rol da ANS desde 2018, detalharemos apenas a metodologia dos testes de punctura e intradérmico.

2.2.2. Indicações dos testes cutâneos com medicamentos

Os testes cutâneos, além de ajudarem a compreender o mecanismo fisiopatológico envolvido na reação, são mais seguros do que os testes de provocação, pois não se está administrando a medicação na íntegra e pela via terapêutica que desencadeou a reação³. 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 considerados o padrão-ouro, pois comprovam a tolerância ou reatividade à substância testada e, com isso, permitem o futuro uso seguro dessa droga^{1-3,8}. 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 anafiláticas^{1,2,8}. É recomendado que, quando disponível, o teste cutâneo seja realizado antes da provocação, conforme demonstrado no algoritmo diagnóstico sugerido pelo Consenso Internacional sobre Alergia a Drogas (figura 3)¹.

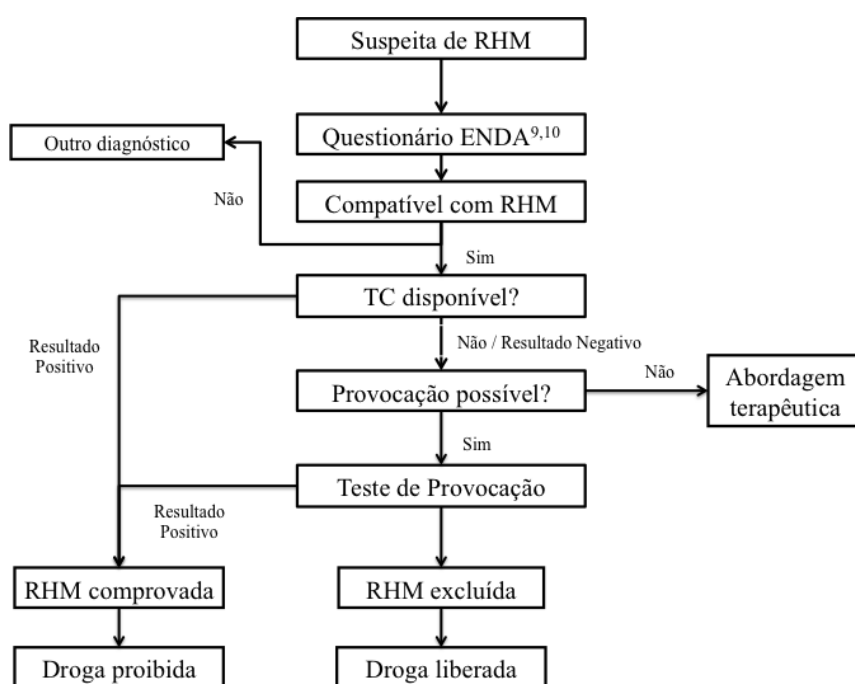


Figura 3. Algoritmo sugerido para investigação dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a medicamento. Adaptado de #ref 1.

RHM, reação de hipersensibilidade a medicamento; ENDA, European Network dor Drug Allergy; TC, teste cutâneo.

A realização dos testes de punctura e intradérmico com drogas não é um procedimento considerado difícil, mas, diferentemente dos demais testes já disponíveis no Rol usados em Alergia e Imunologia, as medicações necessitam ser diluídas adequadamente pelo médico assistente e a interpretação do resultado necessita de experiência técnica, aliada a conhecimento científico e prático e tem

relação 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 o 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 índice^{3,11}.

A história clínica cuidadosa, podendo ser guiada pelo questionário sugerido pela academia 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. No entanto, o resultado negativo não exclui aquele fármaco como causa da reação³. A vantagem dos testes cutâneos é que têm menor risco e menores custos que os testes de provocação. Nos testes cutâneos, 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^{3,11,12}. Os testes de contato, que já constam do Rol ANS, 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, ainda não incluídos no Rol e sob solicitação de inclusão aqui neste documento, 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 semi-tardia (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^{3,11,12}. A realização do teste inadequado ou da leitura em tempo inapropriado pode acarretar falsos-negativos.

Contudo, nem todos esses testes têm diluição já bem padronizada para medicamentos. A academia europeia publicou há alguns anos um artigo sugerindo esquemas de diluições para testes cutâneos com vários grupos farmacológicos³. 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). A classe de drogas mais bem avaliada e detalhada na literatura é a dos antibióticos beta-lactâmicos e que é considerada uma das maiores causas de RH, em especial anafilaxia¹³.

Os testes cutâneos com penicilina estão previstos e recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil na investigação desses casos. Foi desenvolvido 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 satisfatórias¹⁴.

Outra indicação muito bem definida dos testes cutâneos em reações a drogas é quando a provocação é notadamente contra-indicada, 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 opção⁸. 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 extensa 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 grupo¹⁴.

2.2.3. 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 avaliar simultaneamente grande número de substâncias, eventualmente até oito antígenos, a depender da extensão do membro. A área não deve ter pêlos, 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 puntos de 1mm (plástico ou metal), ou mesmo agulhas de aplicação subcutânea (6mm), para fazer com que o líquido atravessasse apenas a camada córnea da pele.

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). O local de aplicação do teste deve ser limpo com solução de éter e álcool etílico (solução de Hoffman) e em seguida ser suavemente seco com gaze. Não deve ser usado álcool puro pois este pode causar irritação local. Durante a realização 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°. Como há risco potencial de reações sistêmicas, inclusive 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. 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 urtica, que quando está com diâmetro de, pelo menos, 3mm acima da pápula induzida pelo controle negativo, é considerada positiva.

2.2.4. Metodologia do teste intradérmico¹¹

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 aplicação das substâncias e fazer simultaneamente grande número de substâncias, eventualmente até oito antígenos, a depender da extensão do membro. A área não deve ter pêlos, 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 obrigatoriamente substâncias líquidas estéreis, que são injetadas na pele em volumes de 0,03 a 0,05mL, de modo a formar uma pápula inicial descrita como em “casca de laranja” e cuja circunferência deverá ser prontamente demarcada com caneta.

No caso dos testes com medicamentos, só deverão ser usadas as apresentações parenterais dos mesmos, e devem ser diluídas 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 teste.

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. Por fim, para as reações do tipo IV (exantemas, dermatites, farmacodermias graves, como Stevens-Johnson e DRESS),

a leitura ocorre 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 investigada.

O local de aplicação do teste deve ser limpo com solução de éter e álcool etílico (solução de Hoffman) e em seguida ser suavemente seco 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°. Como há risco potencial de reações sistêmicas maior que o teste 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.

2.2.5. Diretriz de Utilização

1. O teste cutâneo com medicamento está indicado para o diagnóstico de alergia a um medicamento nas seguintes condições:

- Medicamento suspeito (ou outro da mesma classe farmacológica) será necessário utilizá-lo novamente e não há alternativas terapêuticas não relacionadas a ele que são eficazes;
e
- História clínica é sugestiva de alergia ao medicamento a ser testado (ou a outro da mesma classe farmacológica);
e
- Mecanismo fisiopatológico provavelmente envolvido na reação alérgica foi de hipersensibilidade do tipo I (reação imediata ou IgE-mediada), tipo III (reação por imunocomplexo) ou tipo IV (reação tardia ou celular);
e
- Medicamento a ser testado tem apresentação parenteral (injetável);
e

- Existe diluição padronizada ou não-irritativa sugerida pela literatura para teste cutâneo com aquela medicação.
2. O teste cutâneo com medicamento deverá ser realizado particularmente nas seguintes situações:
- Suspeita de reação alérgica a um antibiótico beta-lactâmico;
 - ou
 - Reações alérgicas intraoperatórias.
3. O teste cutâneo com medicamento só poderá ser realizado nas seguintes condições:
- Indicado e realizado por médico bem treinado em realizar testes cutâneos com medicamentos, capacitado a indicar, preparar as medicações, aplicar o teste e interpretar o resultado;
 - e
 - Indicado e realizado por médico capacitado a reconhecer sinais e sintomas iniciais de uma possível reação sistêmica e tratar reações graves, como anafilaxia;
 - e
 - Ambiente hospitalar ou similar a Hospital-Dia, pois material de ressuscitação cardiopulmonar deve estar prontamente disponível; em casos selecionados (anafilaxia, por exemplo), podem necessitar ambiente de terapia intensiva.
4. O teste cutâneo com medicamento não está indicado nas seguintes situações:
- Medicamento suspeito provavelmente não será necessário novamente e há alternativas não relacionadas a ele e que são eficazes e seguras
5. O teste cutâneo com medicamento está contraindicado nas seguintes condições:
- Reações que não acometeram a pele, mas que incluíram órgãos internos (hepatite, nefrite, pneumonite, cardite) ou alterações hematológicas
 - ou
 - Não há definição de qual é a diluição adequada e segura para a realização do teste;
 - e
 - Reação apresentada foi grave, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), vasculites

2.3. Comparador

Até o presente momento, não há tecnologia no Rol verdadeiramente útil para o diagnóstico etiológico da hipersensibilidade a medicamentos. Na saúde pública, instituições de ensino já realizam testes cutâneos com medicamentos há vários anos. 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 pode ser utilizado nas reações alérgicas IgE-mediadas, que são a minoria das RHM. Além disso, no Brasil, esse exame só está disponível (saúde suplementar e/ou pública), de forma padronizada, para os seguintes fármacos: penicilina, ampicilina, amoxicilina, morfina e insulina. Dessa forma, tanto em reações mediadas por IgE causadas por outras medicações como em reações não-imediatas/tardias causadas por quaisquer drogas, a dosagem sérica de IgE-específica não está indicada¹. Um último dado muito relevante é o de que a sensibilidade desses testes *in vitro* no diagnóstico das reações imediatas por esses agentes é inferior à dos testes cutâneos^{15,16}. 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 neste documento (Figura 3). O referido documento sugere que, na suspeita de hipersensibilidade a uma droga, avenge-se a possibilidade de se realizar algum teste *in vivo* (Figura 3)¹.

Por fim, encontramos dois artigos de revisão publicados em 2019 em dois dos principais periódicos do meio médico, Lancet e JAMA, sobre alergia a antibióticos e, mais especificamente, beta-lactâmicos^{17,18}. Em nenhum dos dois manuscritos a dosagem sérica de IgE específica é sequer citada como ferramenta diagnóstica na alergia a esses medicamentos, mas ambos os textos dissertam sobre os testes *in vivo*, tanto testes cutâneos como de provocação^{17,18}.

De qualquer forma, como há poucos testes laboratoriais disponíveis para serem usados como comparadores aos testes cutâneos, usaremos a dosagem sérica de IgE específica para penicilina em comparação aos testes cutâneos com penicilina

para preencher os critérios técnicos desse PTC, tanto em relação ao desfecho (*outcome*) quando para informações econômicas.

2.4. Outcome (desfecho)

Não há até o momento estudos multicêntricos que tenham estabelecido definitivamente a sensibilidade e a especificidade dos testes cutâneos nas reações alérgicas a medicamentos³. Segundo um “Position Paper” da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica sobre testes cutâneos com medicamentos, publicado em 2013, a sensibilidade desses testes parece ser maior nas reações imediatas do que nas não-imediatas e, em particular, maior para as classes dos betalactâmicos, drogas usadas no perioperatório, heparinas, sais de platina e contrastes radiológicos do que com outros grupos farmacológicos³. Como apenas no caso dos beta-lactâmicos existe um comparador (dosagem sérica de IgE específica) no nosso meio, levantamos estudos sobre acurácia dos testes cutâneos com beta-lactâmicos, em particular, penicilinas. E novamente salientamos que essa comparação não é plenamente fidedigna, haja vista que a dosagem sérica de IgE específica só é útil na suspeita de reação imediata e mediadas pelo anticorpo IgE contra esse antibiótico.

Encontramos artigos de revisão que levantaram estudos sobre sensibilidade e especificidade da dosagem sérica de IgE específica ao longo dos anos, mas esses estudos tinham grande heterogeneidade com relação à metodologia, que podem justificar a ampla variabilidade dos resultados. Revisão mais recente publicada e indexada na base Pubmed/Medline, os autores encontraram dados de que a sensibilidade desse teste para diagnóstico da alergia a beta-lactâmicos variava de 0 a 85% e a especificidade, de 52% a 100%¹⁹. Porém, conforme citado acima, algumas das casuísticas não utilizavam o padrão-ouro (teste de provocação) para os cálculos corretos. Encontramos um estudo espanhol de 2007, no qual os autores estudaram pacientes com alergia confirmada por teste de provocação ou história clínica positiva associada à ocorrência de teste cutâneo positivo. Foram observadas sensibilidade muito baixa, de 0 a 25%, com especificidade de 83,3% a 100% com a técnica de ensaio imunoenzimático, a mais aceita hoje¹⁶. Essa baixa sensibilidade do teste laboratorial parece explicar a posição do grupo redator do Consenso

Internacional, que sugere a realização dos testes cutâneos em detrimento da dosagem sérica de IgE específica¹.

Por outro lado, os testes cutâneos com penicilina são realizados há mais de 50 anos, mas também com desenho experimental e resultados variados. 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 positivo¹⁴. 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 pelo teste cutâneo, que impediu a realização do desencadeamento e evitou uma segunda reação, mais perigosa e danosa ao paciente²⁰.

Como os resultados de estudos são variados e há poucos ensaios controlados usando o padrão-ouro (provocação) para cálculo da sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos, usamos a seguinte estratégia de busca para encontrar publicações: na base de dados Pubmed/Medline, utilizamos os descritores “drug allergy”, “skin test”, “sensitivity” e “specificity” nos últimos 10 anos, apenas incluindo ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e *guidelines*. Foram encontrados 55 estudos, mas apenas 7 estudos citavam valores de sensibilidade ou especificidade dos testes cutâneos (Figura 4), sendo que nenhum tinha critérios técnicos para revisão sistemática ou metanálise^{3,21-26}. A sensibilidade variou de 54,5 a 98% e a especificidade, de 90 a 100%. Os dados citados nos 7 estudos estão detalhados na tabela 2.

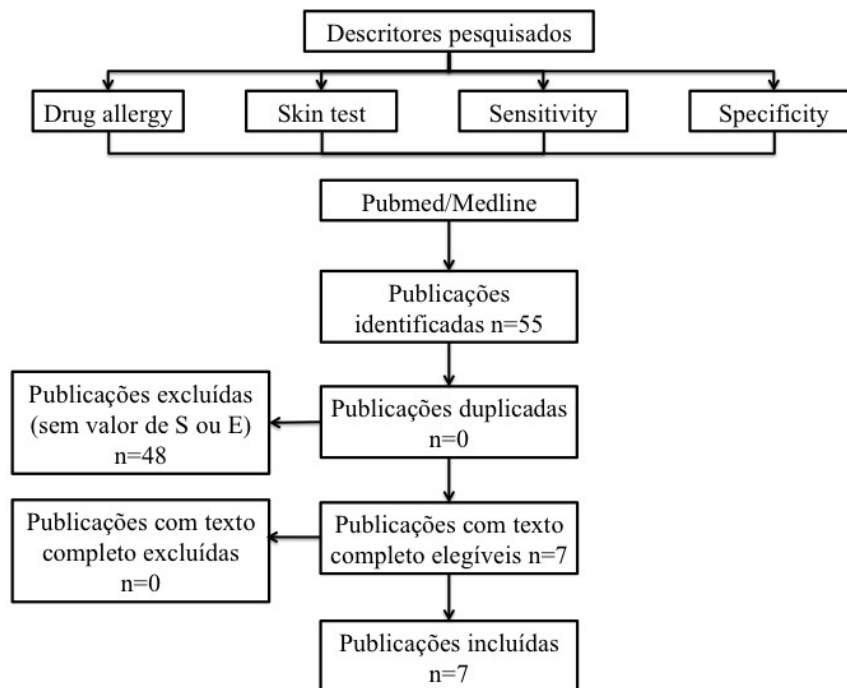


Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos na base Pubmed/Medline utilizando as palavras-chave “drug allergy” & “skin test” & “sensitivity” & “specificity”, publicados nos últimos 10 anos, em inglês. Apenas artigos filtrados como ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e *guidelines* foram inicialmente selecionados.

Formatado: Português (Brasil)

Tabela 2. Valores de sensibilidade e especificidade de testes cutâneos citados nos estudos encontrados pela estratégia detalhada na figura 4

Medicação avaliada	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Referência
Penicilina	98	80	Adkinson, 2018 ²¹
Betalactâmicos	54,5	100	Manuyakorn, 2016 ²²
Macrolídeos	75	90	Solensky, 2014 ²³
Quinolonas	50	93	
Betalactâmicos	66,7	91,5	Romano, 2014 ²⁴
Penicilina	61,4	100	Fernandez, 2013 ²⁵
Diversas classes	NR	> 95%	Brockow, 2013 ³
Penicilina	70	97 a 100	Kränke, 2009 ²⁶

2.4.1. Informações econômicas

Não foram encontrados estudos nacionais bem desenhados sobre a relação custo efetividade dos testes cutâneos com medicamentos, mas dados internacionais, notadamente norte-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 antibioticoterapia e que referiam alergia à 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 paciente²⁷.

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 negatividade²⁸. O mais interessante foi que a investigação negativa levou a 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 investigação²⁸.

Quanto aos custos diretos dos testes, estudo recente publicado pela *Harvard Medical School* mostrou que a média de custo variou entre US\$220,00 e US\$540,00 por teste e, como os estudos mostram que mais de 80% dos pacientes que se intitulam “alérgicos à 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 baixos²⁹.

Também não foram encontrados dados nacionais sobre impacto orçamentário da inclusão dos testes cutâneos no Rol, direto ou indireto. Como a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia organizou um estudo do impacto orçamentário direto da inclusão dos testes cutâneos no Rol utilizando o teste com penicilina como exemplo e a dosagem sérica de IgE específica para penicilina, documento que será submetido no campo adequado do Formulário, procuramos para a redação deste PTC uma avaliação indireta da substituição de um antibiótico por outro baseada na suspeita de uma alergia não confirmada. 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 profilaxia antimicrobiana 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\$105,96³⁰. 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.

3. Bases de dados, estratégias de busca e seleção de estudos

Para o levantamento dos dados foram utilizadas as bases Pubmed/Medline e LILACS, apenas artigos em português e inglês, que tratassem cada item da busca, como descrito nos itens 2.1 e 2.4, figuras 1, 2 e 4.

Conforme citado anteriormente, são poucos os ensaios clínicos avaliando a acurácia dos testes cutâneos e, portanto, não há revisões sistemáticas, com ou sem metanálises. O que encontramos foi uma metanálise sobre levantamentos epidemiológicos da prevalência da entidade clínica “alergia a medicamentos”⁵.

Os dados disponíveis na literatura são baseados em séries de casos, algumas com casuísticas grandes, e opinião de especialistas. Para averiguar opiniões de especialistas, utilizamos diretrizes (*guidelines* e *position papers*) americanas, europeias ou mesmo internacionais (ICON-consenso internacional) sobre o uso dos testes cutâneos com medicamentos na investigação diagnóstica das alergias a medicamentos. Por fim, incluímos artigos de revisão publicados em revistas de alto impacto sobre o tema.

3.1. Posicionamento das sociedades internacionais de especialistas

De maneira unânime, as sociedades internacionais de Alergia e Imunologia clínica recomendam a utilização dos testes cutâneos no diagnóstico das alergias a medicamentos. Também de forma indiscutível, todas pontuam que os testes cutâneos têm maior acurácia do que a dosagem sérica de IgE específica para medicamentos e, por fim, que é um método mais seguro do que os testes de provocação. As principais diretrizes encontradas estão compiladas na Tabela 3.

Tabela 3. Principais diretrizes internacionais que debatem a indicação dos testes cutâneos na investigação das alergias a medicamentos.

Nacionalidade	Temática da diretriz	Posicionamento sobre testes cutâneos	Ano de publicação	Referência
Norte-americana	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2010	#2
Europeia	Testes cutâneos nas alergias a drogas	A favor	2013	#3
Internacional (ICON)	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2014	#1
Britânicas	Manejo das alergias a betalactâmicos	A favor	2015	#14
Alemãs	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2015	#8

4. Recomendação e qualidade da evidência

Após o levantamento de todos os estudos acima detalhados e o compilamento dos mesmos, este PTC é a favor da inclusão dos testes cutâneos no algoritmo diagnóstico das alergias a medicamentos. Embora não haja claras evidências baseadas em ensaios clínicos e revisões sistemáticas da acurácia dessa ferramenta, os dados existentes parecem claros quanto à insuficiência da propedêutica disponível hoje na saúde suplementar (história clínica e dosagem sérica da IgE específica) para o diagnóstico das reações a medicamentos. Além disso, os testes cutâneos, quando positivos, podem evitar a realização de um teste de provocação. Embora os testes de provocação sejam considerados o padrão-ouro, eles podem acarretar o reaparecimento da reação prévia e, em casos de reações graves, estão contra-indicados.

- **Recomendação do PTC: a favor**
- **Qualidade da evidência: moderada**

5. Considerações finais

Os testes cutâneos (de punctura e intradérmico) são utilizados e recomendados mundialmente como ferramenta importante para o diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos. No caso da penicilina, o teste cutâneo é recomendado pelo manual do Ministério da Saúde desde 1999.

Embora os testes cutâneos com drogas sejam realizados no meio acadêmico no Brasil há vários anos, ainda não estão contemplados na saúde pública. Porém, os dados da literatura e as recomendações sugeridas pela comunidade científica internacional indicam que são testes seguros e de razoável a boa acurácia, mas que podem evitar a necessidade de um teste de provocação, de melhor perfil de acurácia (considerados o padrão-ouro), mas pior perfil de segurança.

Portanto, este PTC sugere que essa tecnologia seja incorporada ao Rol da ANS, após análise de evidências, cuja qualidade foi classificada como moderada.

6. Referências Bibliográficas.

1. Demoly P, Adkinson, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
2. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, Bloomberg GR, Castells MC, Mendelson LM et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259-273.
3. 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.
4. Moneret-Vautrin DA, Codreanu F, Drouet M, Plaud B, Karila C, Valfrey J et al. Allergologic screening and management of patients with previous self-reported hypersensitivity reactions. Société française d'anesthésie et réanimation. Société française d'allergologie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):246-63.
5. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362-373.
6. Ensina LFC, Amigo MHL, Koch T, Guzman E, Paoli R, Nunes ICC. Drug hypersensitivity in students from São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(10):1009-11.
7. <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/qualidade-de-hospitais-clinicas-laboratorios-e-profissionais-de-saude>, baixado em 22 de março de 2019.
8. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: *Allergo J Int.* 2015;24(3):94-105.

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. Bernd LAG. Alergia a Medicamentos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005;28(3):125-32.
13. 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.
14. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/testes_sensibilidade.pdf, baixado em 22 de março de 2019
15. 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.
16. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47-52.
17. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-198.
18. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199.
19. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttbroek A, Faber M et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D*. 2017;17(2):265-278.
20. Hjørtlund 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.

21. Adkinson NF Jr, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):537-544.
22. Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Rerkpattanapipat T, Sasisakulporn C et al. Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(3):242-247.
23. Solensky R, Khan DA. Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(9):459.
24. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):3-12.
25. Fernández J, Torres MJ, Campos J, Arribas-Poves F, Blanca M; DAP-Diater Group. Prospective, multicenter clinical trial to validate new products for skin tests in the diagnosis of allergy to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(6):398-408.
26. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):503-16.
27. 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.
28. 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):1288-1296.
29. 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):1019-1027.
30. http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-01-26.pdf/21a9b762-f2df-4715-bbb7-a588ddb9642d, baixado em 22 de março de 2019.