

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

ACURÁCIA DOS TESTES DE PROVOCAÇÃO COM MEDICAMENTOS NO DIAGNÓSTICO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS

ELABORAÇÃO

- Prof Dr Marcelo Vivolo Aun

REVISÃO TÉCNICA

- Profa Dra Norma de Paula Motta 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 de provocação com medicamentos têm acurácia no diagnóstico das reações de hipersensibilidade ou alérgicas a medicamentos?

- Recomendação quanto ao uso da tecnologia: favorável.

Os testes de provocação, desafio ou desencadeamento com medicamentos são considerados o padrão-ouro por toda a comunidade científica internacional para o diagnóstico da hipersensibilidade/alergia a medicamentos. Claramente 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 um número restrito de medicamentos e apenas para reações mediadas pelo anticorpo IgE. Por fim, o teste de provocação, quando negativo, é de resultado definitivo e permite a liberação do uso da medicação testada, bem como de outras da mesma classe que pudessem estar inadequadamente excluídas.

- População-alvo: pacientes com suspeita clínica de hipersensibilidade ou alergia a medicamento, que tenham indicação médica para investigação diagnóstica e cujo teste cutâneo tenha sido negativo ou não seja disponível
- Tecnologia: testes de provocação supervisionada 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) consideram os testes de provocação como o padrão-ouro no algoritmo diagnóstico para reações de hipersensibilidade a medicamentos. Essas mesmas entidades já não mais consideram o exame vigente hoje no Brasil (dosagem sérica de IgE específica) como parte desse algoritmo, haja vista que é um exame menos disponível e tem baixa sensibilidade.
- Qualidade da evidência: alta

Os desfechos sensibilidade e especificidade são de difícil avaliação, pois não há comparador superior, uma vez que essa é a ferramenta considerada “padrão-ouro”.

- 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 ao aumento da resistência bacteriana e de hospitalizações.

1. Contexto

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM), também conhecidas como “alergias a medicamentos” são frequentes na população geral e são uma importante causa 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.

As RHM são reações adversas a fármacos classificadas como do tipo B, ou seja, imprevisíveis, que são clinicamente reprodutíveis e não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento¹. São 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 linfócitos¹. O Consenso Internacional (ICON) de Alergia a Drogas, publicado em 2014, sugere que só utilizemos o termo “alergia a medicamento” quando o mecanismo fisiopatológico envolvido foi demonstrado, como casos em que o teste cutâneo adequado foi positivo¹. Em casos que não foi possível demonstrar o mecanismo, deve-se usar o termo reação de hipersensibilidade, de forma geral¹.

A investigação diagnóstica das RHM 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 padronizados e realizados 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 tem 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 *in vivo* (testes cutâneos de puncture, intradérmico e testes de provocação), ainda não foram incluídos. Todos esses testes foram incluídos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) em 2018, após

análise da Câmara Técnica da AMB. Os testes de provocação receberam os códigos 2.01.01.38-4 (medicamentos via oral) e 2.01.01.39-2 (medicamentos via parenteral/injetável). Agora, os testes de provocação serão objeto de análise do presente Parecer Técnico Científico (PTC).

1.1. Objetivo e motivação

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) foi avaliar as evidências científicas disponíveis para a incorporação dos testes de provocação com medicamentos no algoritmo diagnóstico das RHM.

2. Introdução

O presente PTC visou avaliar o papel dos testes de provocação no diagnóstico das RHM. Conforme citado acima, não há comparador disponível no Brasil atualmente para a maioria dos medicamentos, pois apenas exames de laboratório para poucos fármacos são hoje disponíveis. Dessa forma, este PTC utilizou o exemplo da dosagem sérica de IgE específica para penicilina como comparador aos testes de provocação com penicilina ou amoxicilina. 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 de provocação com penicilina ou amoxicilina	Dosagem sérica de IgE específica para penicilina	Acurácia (sensibilidade, especificidade, VPP e VPN)

VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

Pergunta: Os testes de provocação com medicamentos têm acurácia no diagnóstico das reações de hipersensibilidade ou alérgicas a medicamentos?

2.1. População

A princípio, toda a população de indivíduos com suspeita de hipersensibilidade a medicamento e que tem acesso aos sistemas de saúde suplementar é elegível para a realização de testes de provocação. Claramente muitos casos ocorrem por medicações facilmente substituíveis, sem necessidade de investigação adicional após a história clínica. Além disso, a recomendação inicial Segundo o ICON é a de realizar teste cutâneo antes da provocação e, se teste cutâneo for positivo, a provocação se torna desnecessária¹. Por fim, pacientes vítimas de reações graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pneumonite, nephrite, hepatite, citopenias, não são elegíveis, pois são consideradas uma contra-indicação para o procedimento^{3,4}. Como não há dados epidemiológicos separando 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 hipersensibilidade ou 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 pois 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 inglês⁵. Dessa forma, acabamos incluindo uma única metanálise, publicada por um grupo português em 2017⁶, 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, encontrando uma prevalência de 8,3% (variação de 0,7 a 38,5%) de auto-relato de alergia a medicamento⁶.

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, avaliava a prevalência de auto-relato de alergia a medicamento pelos participantes. Os autores entrevistaram uma população de 1.015 estudantes universitários e descreveram uma prevalência de 12,11%, sendo que anti-inflamatórios não-esteroidais e antimicrobianos foram as classes mais citadas pelos indivíduos⁷.

Desse modo, concluímos que a população que pode vir a se beneficiar da inclusão dos testes cutâneos com medicamentos pode chegar a um valor máximo de 8,3 a 12,1%, mas esse número tende a se 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 157 hospitais gerais no território nacional que tem acreditação em alguma das instâncias nacionais ou internacionais⁸. Esse parece ser o universo de locais seguros para a realização desses testes, ou seja, apenas pacientes com suspeita de alergia a medicamentos (8,3 a 12,1% da população) e que tenham acesso a essas entidades, em particular aquelas onde houver esses profissionais habilitados a realizar testes com medicamentos, serão a população-alvo.

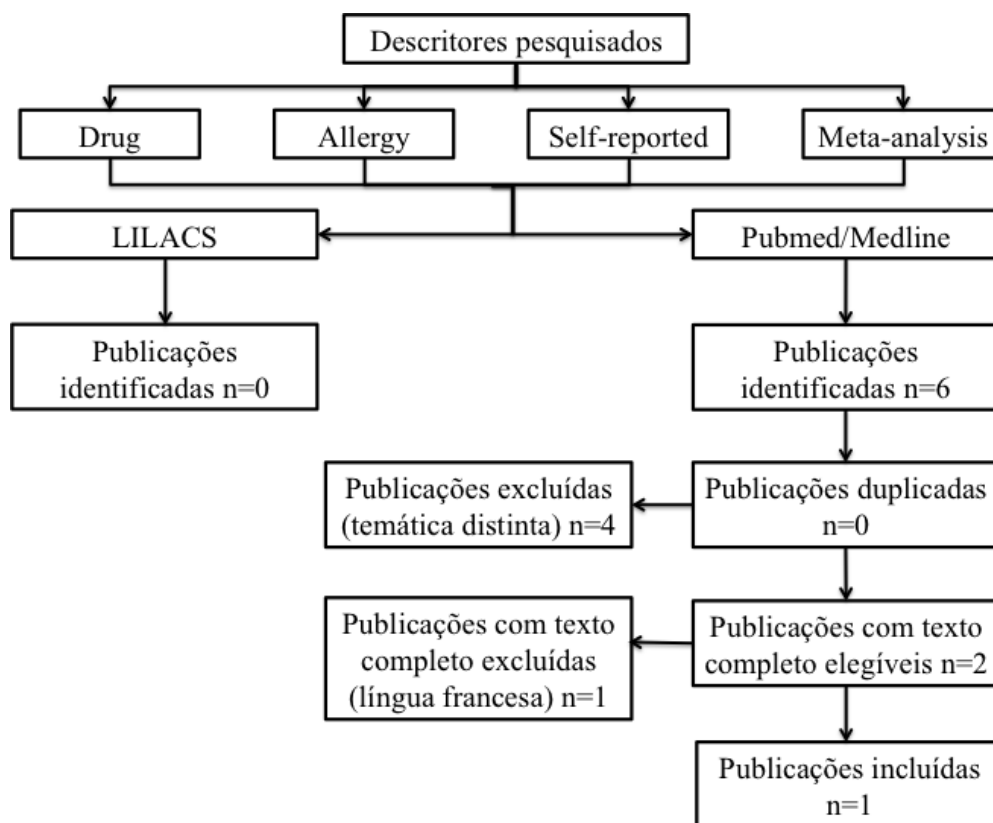


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos nas bases Pubmed/Medline e LILACS utilizando as palavras-chave “drug” & “allergy” & “self-reported” & “meta-analysis”.

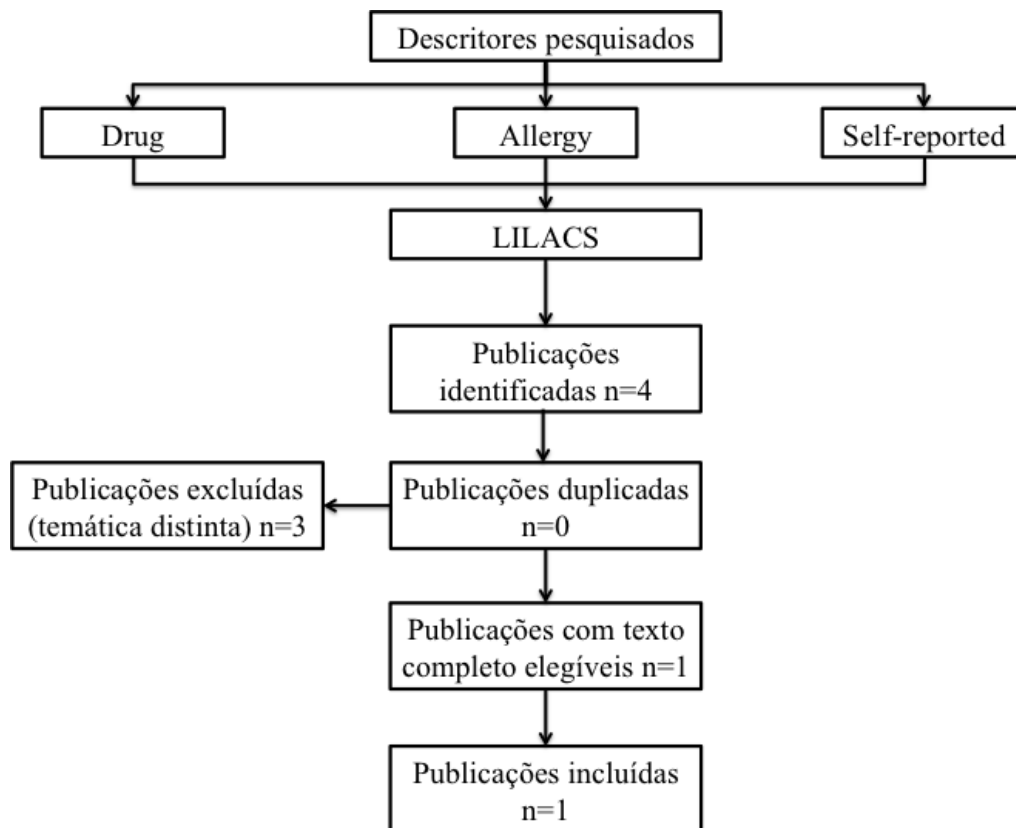


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos na base LILACS utilizando as palavras-chave “drug” & “allergy” & “self-reported”.

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 uma sensibilização alérgica ao agente testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo¹. Já os testes de provocação, desafio ou desencadeamento, são considerados o padrão-ouro no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido, uma vez que comprovam a reprodutibilidade da reação, ou seja, a repetição dos sintomas quando da re-exposição¹⁻⁴.

Teste de provocação com medicamento é a administração da medicação em investigação em doses progressivas sob supervisão médica de modo a confirmar ou excluir uma reação de hipersensibilidade. Por definição, a hipersensibilidade é reprodutível, ou seja, a reação tende a se repetir em caso de re-exposição. A não recorrência da reação durante o teste sugere que aquele medicamento não foi o causador, ao menos de forma isolada, da reação inicial. Desse modo, essa medicação, cujo teste de provocação for negativo, pode voltar a ser usada com bom perfil de segurança^{1,3,4}.

Os testes de provocação devem ser realizados por médicos experientes e bem treinados nestes procedimentos, pois a análise das indicações e contra-indicações pode ser complexa e esses 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^{1,4}.

2.2.2. Indicações dos testes de provocação com medicamentos

Os testes de provocação são considerados o padrão-ouro no diagnóstico, pois comprovam a tolerância ou reatividade à substância testada e, com isso, permitem o futuro uso seguro dessa droga. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica recomenda a utilização dos testes de provocação com fármacos em quatro situações clínicas principais⁴:

- Excluir hipersensibilidade em pacientes cuja história clínica não é sugestiva (confirmar tolerância);
- Excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível, mas por droga não quimicamente ou farmacologicamente relacionada a ser usada (confirmar tolerância);
- Excluir reatividade ou intolerância cruzada em pacientes com hipersensibilidade

prévia a droga relacionada a ser testada;

- Confirmar hipersensibilidade em pacientes com história compatível, testes *in vitro* e *in vivo* negativos ou não disponíveis e ausência de alternativa terapêutica.

As indicações supracitadas e aplicadas internacionalmente na prática há mais de 15 anos foram reiteradas com a publicação do primeiro consenso internacional (ICON *Drug Allergy*), que formulou um algoritmo diagnóstico para as RHM¹. Esse algoritmo recomenda que, quando disponível, o teste cutâneo seja realizado antes da provocação. Porém, quando o teste cutâneo é negativo ou não está disponível (RHM não-imunológica, medicação irritativa para aplicação na pele etc), pode-se indicar a provocação diretamente. O algoritmo proposto pelo ICON *Drug Allergy* está demonstrado na figura 3¹.

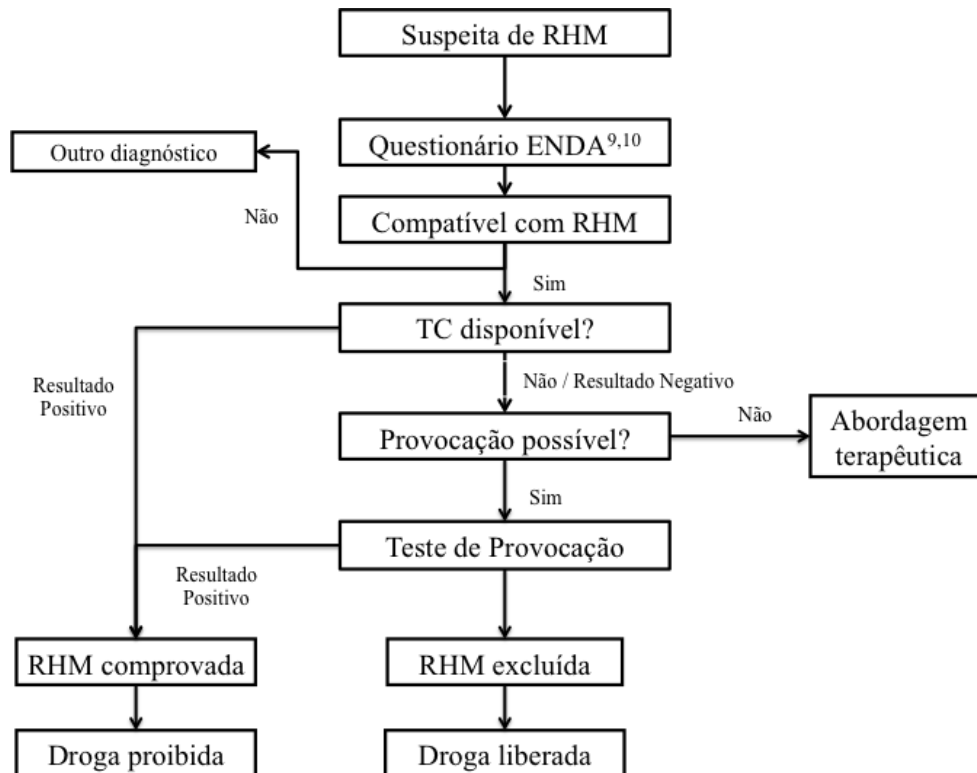


Figura 3. Algoritmo sugerido para investigação dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a medicamento. Adaptado de #ref 1.

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

A história clínica detalhada pode ser guiada pelo questionário sugerido pela academia europeia^{9,10}, e é imprescindível para levar à indicação do teste correto. 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 adequado, se indicado.

Na sequência, se for optado por um teste cutâneo e ele for negativo, o teste de provocação é a etapa seguinte da investigação. Em caso de teste de provocação negativo, a hipersensibilidade está excluída e a medicação, liberada para uso^{1, Aberer}. A desvantagem da provocação é que o paciente volta a utilizar a medicação pela mesma via na qual a reação índice ocorreu, sob supervisão médica, mas há risco potencial de reações, inclusive sistêmicas⁴.

2.2.3. Precauções e contra-indicações aos testes de provocação

O mesmo *ICON Drug Allergy* reitera que os testes de provocação são a ferramenta de maior sensibilidade do diagnóstico das RHM, mas desde que realizados sob condições controladas rigorosas¹. As precauções e contra-indicações à realização desses testes estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2. Precauções e contra-indicações à realização de testes de provocação com medicamentos (Adaptado de Demoly P et al¹).

1. Testes de provocação estão contra-indicados em RHM não controláveis ou graves: a) SSJ, NET, DRESS, AGEP, vasculites b) Reações incluindo órgãos internos ou alterações hematológicas c) Em anafilaxia, desencadeamento pode ser realizado após ampla avaliação risco x benefício
2. Testes de provocação 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 (desencadeamento pode ser indicado quando o medicamento a ser testado é necessário durante aquela condição)
3. Testes de provocação 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, os testes de provocação devem ocorrer em ambiente hospitalar ou similar a Hospital-Dia; em casos selecionados (anafilaxia, por exemplo), podem necessitar ambiente de terapia intensiva.

2.2.4. Metodologia e protocolos para realização dos testes de provocação

É recomendado que se aguarde, ao menos, um mês entre a ocorrência da reação e o desencadeamento, em especial se for realizado para confirmar ou excluir o diagnóstico de uma RHM. Entretanto, não está definido se há um tempo máximo após a reação para o qual o teste de provocação mantenha sua acurácia. É também recomendada a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, pois se trata de procedimento de risco ao paciente, que deve estar ciente das possíveis intercorrências¹.

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 futuro¹. Além disso, preferencialmente, o paciente deve estar sem anti-histamínicos ou outras medicações que possam influenciar a interpretação dos testes, como corticoides, antileucotrienos, antidepressivos tricíclicos etc. O uso contínuo de beta-bloqueadores ou inibidores da enzima conversora da angiotensina não contra-indica a realização dos TPM, mas em casos de reações com acometimento cardio-respiratório durante o procedimento, pode levar à maior gravidade. Esses doentes devem estar compensados e ser melhor monitorados⁴.

Embora haja 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 placebo⁴. Caso o medicamento envolvido na RH 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 inicial) não estão definidos e variam entre medicamentos diferentes e padrões diferentes de reações¹¹.

Com relação aos protocolos de testes de provocação para a penicilina, o mais frequentemente utilizado é a provocação oral, pela sua maior segurança. A droga utilizada é a Penicilina V Oral, administrada em doses crescentes, com intervalos de 30 minutos em cada etapa. A primeira etapa é realizada com a administração de placebo, e em seguida nas concentrações de 10%, 20%, 30% e 40% da dose total, somando ao fim do TPO uma dose cumulativa de 100% da dose terapêutica..

Por fim, recomenda-se que, antes de cada etapa, se reavalie o paciente, com exame físico direcionado para os sinais e sintomas de manifestações alérgicas e aferição de sinais vitais, pico de fluxo expiratório e oximetria¹².

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 e de provocação 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. 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 inferior à dos testes *in vivo*, tanto cutâneos como de provocação^{13,14}. A utilidade prática de exames laboratoriais no diagnóstico etiológico das alergias a drogas é tão pequena que o *ICON Drug Allergy* nem inclui essa modalidade no algoritmo geral de diagnóstico, que está publicado no respectivo consenso¹ e replicado em português neste PTC (Figura 3). O referido documento sugere que, na suspeita de hipersensibilidade a uma droga, avenge-se a possibilidade de se realizar apenas testes *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^{15,16}. 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^{15,16}.

De qualquer forma, como há poucos testes laboratoriais disponíveis para serem usados como comparador aos testes cutâneos, usaremos a dosagem sérica de IgE específica para penicilina em comparação aos testes de provocação com penicilina para preencher os critérios técnicos desse PTC, tanto em relação ao desfecho (*outcome*) quando para informações econômicas.

2.4. Outcome (desfecho)

Como os testes de provocação são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico das RHM, foi muito difícil encontrar estudos que tenham conseguido definir a sensibilidade e especificidade dessa ferramenta. Além disso, salientamos que a maioria dos estudos que avaliaram o comparador citado neste PTC (dosagem sérica de IgE específica para penicilina) utilizaram como padrão-ouro o desencadeamento com penicilina ou amoxicilina, já mostrando que a acurácia do exame laboratorial é inferior à da ferramenta em análise no presente documento.

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 diferenças metodológicas muito grandes, que podem justificar a ampla variabilidade dos resultados. Na 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 betalactâmicos variava de 0 a 85% e a especificidade, de 52 a 100%¹⁷. 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 encontrados uma sensibilidade muito baixa, de 0 a 25%, com especificidade de 83,3 a 100% com a técnica de ensaio imunoenzimático, a mais aceita hoje¹⁴. Essa baixa sensibilidade do teste laboratorial parece explicar a posição do grupo redator do Consenso Internacional, que sugere que a realização dos testes cutâneos e/ou de provocação em detrimento da dosagem sérica de IgE específica¹.

Para o cálculo da sensibilidade e especificidade dos testes de provocação, usamos a seguinte estratégia de busca para encontrar publicações: na base de dados Pubmed/Medline, utilizamos os descritores “drug allergy”, “provocation test”, “sensitivity” e “specificity” nos últimos 10 anos, apenas incluindo ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e *guidelines*. Foram encontrados 72 estudos, mas apenas 1 estudo citava valor de sensibilidade e especificidade do teste de provocação com amoxicilina (Figura 4). A sensibilidade citada foi de 88% e a especificidade, de 100%¹⁸.

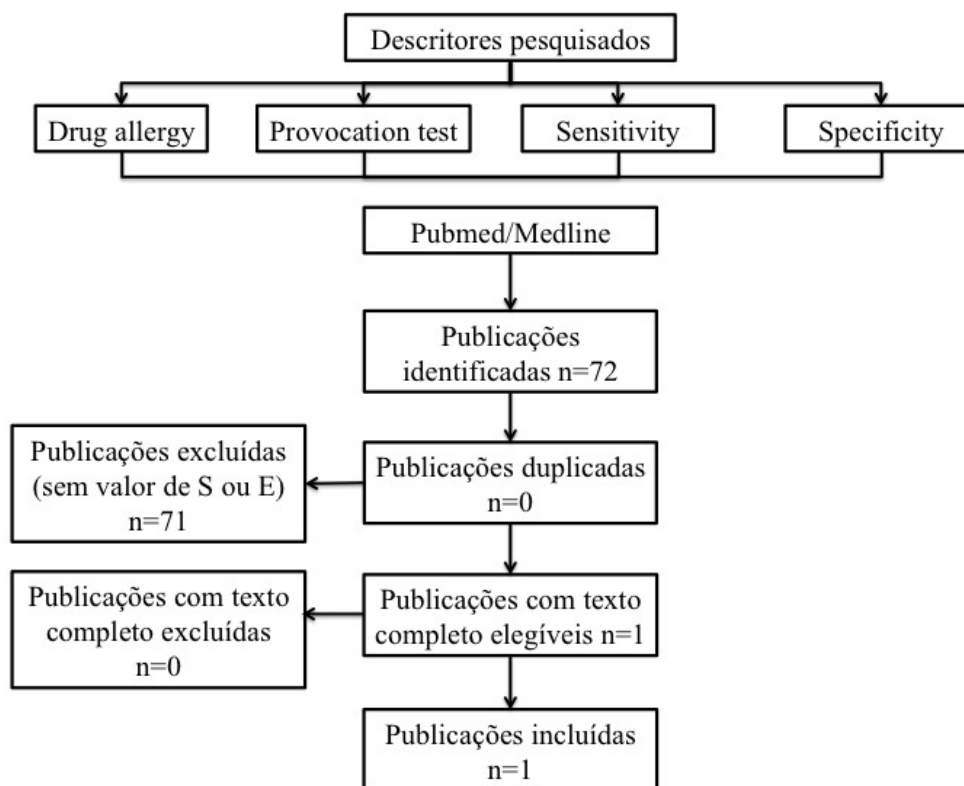


Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos na base Pubmed/Medline utilizando as palavras-chave “drug allergy” & “provocation test” & “sensitivity” & “specificity”, publicados nos últimos 10 anos, em inglês. Apenas artigos filtrados como ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises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

Dentro do mesmo grupo de 72 estudos referido na estratégia descrita na figura 4, procuramos estudos que citassem os valores preditivos dos testes de provocação com medicamentos. Encontramos 7 estudos, a maioria utilizou o seguimento do paciente (“follow up”), seguido por um segundo teste de provocação, quando necessário. Todos avaliaram o valor preditivo negativo do desafio, que variou de 89,1% a 98,6%, mas apenas o estudo de Mill avaliou o valor preditivo positivo, que foi de 100%¹⁸⁻²⁴. Os valores preditivos negativos e as medicações avaliadas nos sete estudos citados acima estão compilados na Tabela 2.

Tabela 2. Valor preditivo negativo dos testes de provocação citados nos estudos encontrados pela estratégia detalhada na figura 4

Medicação avaliada	Valor preditivo negativo (%)	Referência
Betalactâmicos	89,1	Mill, 2016 ¹⁸
Betalactâmicos	97,2	Capanoglu, 2016 ¹⁹
Anti-inflamatórios não esteroidais	96,4	Jakic, 2016 ²⁰
Anti-inflamatórios não esteroidais	96,9	Bommarito, 2014 ²¹
Diversas classes	95,6	Misirlioglu, 2014 ²²
Anti-inflamatórios não esteroidais	98,6	Defrance, 2011 ²³
Betalactâmicos	94,0	Demoly, 2010 ²⁴

2.4.1. Informações econômicas

Não foram encontrados estudos nacionais bem desenhados sobre a custo efetividade dos testes de provocação 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 antibioticoterapia 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 paciente²⁵.

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 negatividade²⁶. 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 investigação²⁶.

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 baixos²⁷.

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 de provocação 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 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 1 dose de ciprofloxacino intravenoso varia de R\$109,00 a R\$141,00 e o de 1 dose de vancomicina varia de R\$51,49 a R\$105,96²⁸. 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 de provocação, poise les são considerados o padrão-ouro. 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”⁶.

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 de provocação com medicamentos na investigação diagnóstica das RHM. 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 pontuam que os testes de provocação são o padrão-ouro na investigação das RHM e, portanto, recomendam sua utilização no diagnóstico das hipersensibilidades e alergias a medicamentos, conforme mostrado na Tabela 3.

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

Nacionalidade	Temática da diretriz	Posicionamento sobre testes de provocação	Ano de publicação	Referência
Europeia	Testes de provocação nas RHM	A favor	2003	#4
Europeia	Diagnóstico das reações aos BLs	A favor	2004	#29
Norte-americana	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2010	#2
Europeia	Manejo da hipersensibilidade aos AINEs	A favor	2011	#30
Internacional (ICON)	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2014	#1
Britânicas	Manejo das alergias a BLs	A favor	2015	#31
Alemãs	Manejo das alergias a medicamentos	A favor	2015	#3

RHM, reações de hipersensibilidade a medicamentos; BLs, beta-lactâmicos; AINEs, anti-inflamatórios não-esteroidais.

4. Recomendação e qualidade da evidência

Após o levantamento de todos os estudos acima detalhados e o compilamento dos mesmos, esse PTC é a favor da inclusão dos testes de provocação no algoritmo diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos. Os testes de provocação têm sua indicação baseada no conceito de hipersensibilidade definido pela Organização Mundial de Alergia, que é a reação clinicamente reprodutível, ou seja, que se repete quando o paciente é re-exposto ao estímulo. Por esse motivo, esses testes são considerados o padrão-ouro no diagnóstico e, portanto, não há revisões sistemáticas de sua acurácia.

Além disso, 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. Entretanto, salientamos que os testes de provocação devem seguir diretriz de utilização e serem realizados em ambiente hospitalar, por profissional treinado e capacitado nessa ferramenta.

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

5. Considerações finais

Os testes de provocação (desafio ou desencadeamento) com medicamentos são utilizados e recomendados mundialmente como a ferramenta padrão-ouro para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos. Embora sejam realizados no meio acadêmico no Brasil há vários anos, ainda não estão contemplados na saúde suplementar. Porém os dados da literatura e da comunidade científica internacional sugerem que são testes seguros quando realizados após indicação correta e de elevada acurácia. Quando negativos, permitem ao paciente voltar a usar a medicação testada com elevado grau de segurança.

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

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 Oct;105(4):259-273.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Mar;30(3):246-63.
6. 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 Oct;119(4):362-373.
7. 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.
8. <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.
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. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).
12. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:301-6.
13. 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.
14. 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.
15. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019 Jan

12;393(10167):183-198.

16. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188-199.
17. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttebroek 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.
18. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun 6;170(6):e160033.
19. Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M et al. Additional provocation testing in patients with negative provocation test results with beta-lactam antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jan;116(1):82-3.
20. Jakič M, Jager M, Košnik M. Predictive value of a negative oral provocation test in patients with hypersensitivity to analgesic. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2016 Jun;25(2):27-30.
21. Bommarito L, Zisa G, Riccobono F, Villa E, D'Antonio C, Calamari AM et al. Avoidance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after negative provocations tests in urticarial/angioedema reactions: Real-world experience. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):303-6.
22. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Nov;25(7):685-90.
23. Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011 Nov;66(11):1410-4.
24. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010 Mar;65(3):327-32.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1153-60.
30. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):818-29.
31. 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.