

Curso Avançado de Alergologia e Imunologia Clínica

Módulo Diagnóstico e Tratamento em Alergia

Dr. Luiz Piaia Neto
2022

Diagnóstico e Tratamento em Alergia

1. Sistema Imune
2. Imunodeficiências
3. Diagnóstico e Tratamento em Alergia
4. Reação a veneno de Insetos himenópteros
5. Dermatite Atópica
6. Reações Adversas a Drogas
7. Urticária e Angioedema
8. Anafilaxia
9. Dermatite de Contato
10. Alergia Alimentar
11. Rinite Alérgica

12. Conjuntivite Alérgica
13. Asma
14. ABPA
15. Pneumonites
16. Alergia Ocupacional
17. Alergia ao Látex
18. Bebê Chiador
19. Vasculites
20. Imunoterapia
21. Asma – GINA
22. Asma – DPOC - ACO
23. O que é um Alergologista

Reações Adversas a Drogas (medicamentos)

Definição

❑ “Qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças.”

OMS

❑ As reações adversas a medicamentos (RAM) ou fármacos são classificadas como: previsíveis, relacionadas aos efeitos diretos do medicamento, que podem ocorrer em qualquer indivíduo (p. ex., superdosagem, efeitos colaterais, efeitos secundários e interações medicamentosas) e **imprevisíveis**, não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento, como as reações de intolerância, idiossincrasia e hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade a medicamentos e Alergia

Definição

- ❑ A Organização Mundial de Alergia (World Allergy Organization - WAO) define como hipersensibilidade qualquer reação iniciada por um estímulo definido e que possa ser reproduzida. Dessa forma, as reações de hipersensibilidade a medicamentos podem ser subdivididas em:
 - Alérgicas ou imunológicas: são reações de hipersensibilidade mediadas por um mecanismo imunológico
 - Não alérgicas ou não imunológicas: são reações muito semelhantes clinicamente às reações alérgicas, porém desencadeadas por outros mecanismo

- ❑ O último consenso internacional sobre alergia a medicamentos sugere que o termo “**alergia**” fique restrito às reações nas quais foi possível comprovar um **mecanismo imunológico**, seja via teste in vivo ou in vitro. Caso não tenha havido tal demonstração, deve-se priorizar o termo “reação de hipersensibilidade a medicamento (RHM)”

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS

RHM

CLASSIFICAÇÃO

❑ IMPREVISÍVEIS

❑ Hipersensibilidade: (Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos-RHM)

- **Alérgicas:** desencadeadas por mecanismo imunológico (independentes de ser IgE mediados)
- Ex: anafilaxia pela penicilina
- **Não alérgicas:** reações semelhantes às alérgicas, desencadeadas por outro mecanismo
- Ex: reações a contrastes iodados

❑ RHM

- Imprevisíveis, clinicamente **reprodutíveis** e não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento. Podem ser classificadas em **alérgicas (ou imunológicas)** ou **não alérgicas (não imunológicas)** de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido

Hipersensibilidade (RHM)

Classificação



Tipos de Reações de Hipersensibilidade Alérgica

(Classificação de Gell e Coombs)

Tipo I	Imediata	urticária, angioedema, anafilaxia
Tipo II	Citotóxica	citopenias, nefrite
Tipo III	Imunocomplexo	doença do soro, febre, vasculite
Tipo IV	Celular	dermatite de contato, eritema multiforme, erupções máculo-papulares

Reações de hipersensibilidade não alérgica

- ❑ **Ativação direta de mastócitos (codeína, morfina, contrastes iodados)**
- ❑ **Alteração do metabolismo do ácido araquidônico (AAS, dipirona, AINHs)**
- ❑ **Acúmulo de bradicinina (iECA)**

REAÇÕES ADVERSAS A DROGAS (medicamentos)

INCIDÊNCIA

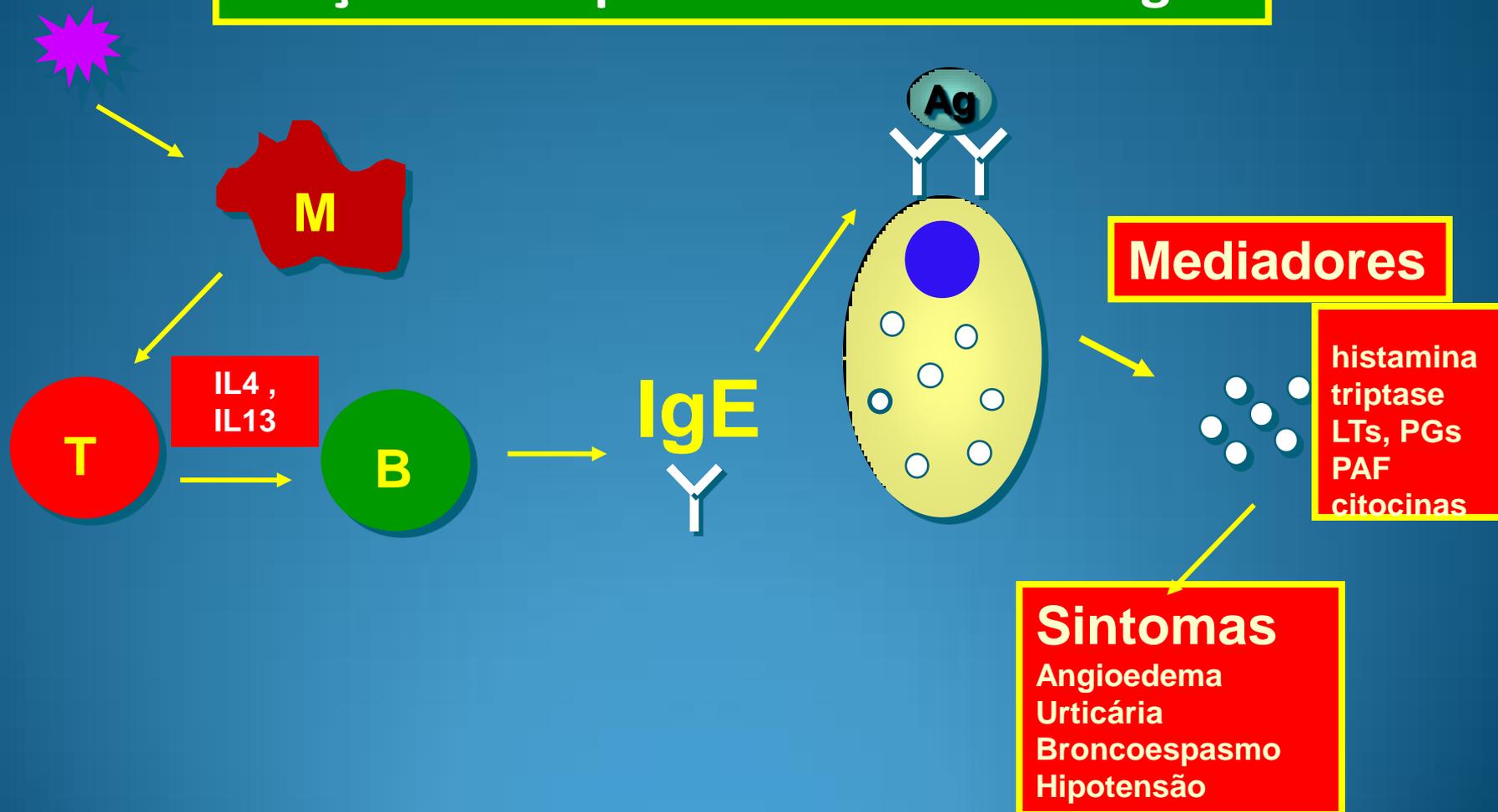
- ❑ Até 30% dos pacientes internados
- ❑ Quanto maior o número de drogas em uso, maior a incidência de RAD
- ❑ Até 10% das reações são intituladas RHM
- ❑ Menos que 20% das RHM quando investigadas adequadamente confirmam o diagnóstico

❑ Reações Adversas q Drogas: “Qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças. (OMS)

- ❑ As reações adversas a medicamentos (RAM) são classificadas como: **previsíveis**, relacionadas aos efeitos diretos do medicamento, que podem ocorrer em qualquer indivíduo (p. ex., **superdosagem**, **efeitos colaterais**, **efeitos secundários** e **interações medicamentosas**) e **imprevisíveis**, não relacionadas diretamente aos efeitos do medicamento, como as reações de **intolerância**, **idiosincrasia** e **hipersensibilidade (RHM)**

Alergia tipo 1 (IgE mediada)

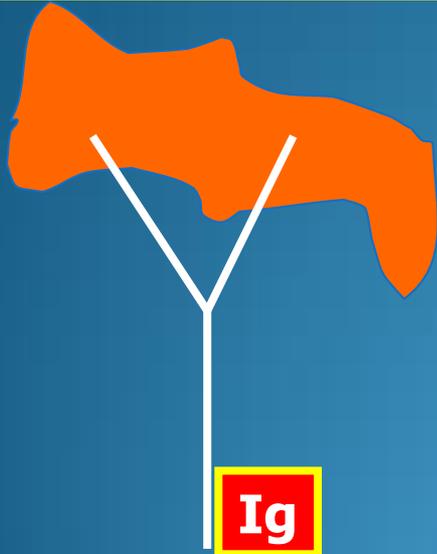
Reações de Hipersensibilidade Alérgica



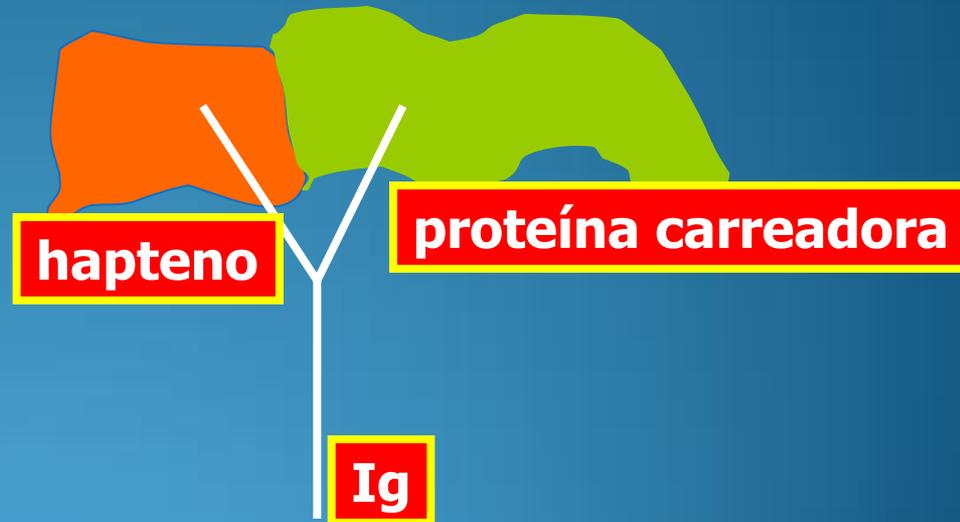
REAÇÕES ADVERSAS A DROGAS

ANTÍGENOS E HAPTENOS

☐ Insulina, estreptoquinase, soros heterólogos



☐ Drogas: penicilina, sulfas, AINH, metabólitos, aditivos



Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos

Quadro clínico

- ❑ **Muito variado**
- ❑ **Manifestações cutâneas são as mais comuns, tanto isoladas como associadas a manifestações sistêmicas**
- ❑ **Até 10% das pessoas podem se intitular “alérgicas” a alguma medicação, mas menos de 20%, quando investigadas adequadamente, confirmam o referido diagnóstico, que é baseado na história clínica detalhada e confirmado pelos chamados testes in vivo, sejam cutâneos e/ou de provocação.(in vitro ImmunoCap ?)**

Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos

Quadro clínico

☐ Manifestações pulmonares

Asma:

ácido acetilsalicílico

☐ Manifestações hematológicas

Anemia hemolítica:

metildopa, cefalosporinas

Agranulocitose:

dipirona

Eosinofilia:

hidantoínas

Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos

Quadro clínico

☐ Manifestações hepáticas

colestase:	fenotiazinas (clorpromazina – ampicilil)
lesão hepato-celular :	isoniazida

☐ Reações Sistêmicas

anafilaxia:	penicilina, ag.diagnósticos, hormônios
doença do soro:	penicilina, soros heterólogos
febre:	penicilina
vasculite:	penicilina, sulfonamidas

REAÇÕES ADVERSAS A DROGAS (RHM)

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

1. Erupções exantemáticas (máculo papulares) (46%)
2. Urticária e angioedema (23%)
3. Erupção (eritema) fixa à droga (10%)
4. Vasculites (0,5%)
5. Fotossensibilidade (fotodermatites) (2,5%)
6. Eritema multiforme (5,4%)
7. Síndrome de S. Johnson
8. Necrolise epidérmica tóxica (S. Lyell)
9. DRESS

RHM

1. Erupções exantematosas ou maculo papulares (mais comum)

- ❑ Forma mais comum de hipersensibilidade por drogas em crianças (reação tipo IV predominante)
- ❑ Geralmente se inicia entre o 5º e 14º dia de tratamento, ou até 1 a 2 dias após o término do mesmo.
- ❑ Entre 5 e 10% das crianças que usam amoxicilina desenvolvem exantema
- ❑ Drogas (AINH, Penicilinas, Anticonvulsivantes, sulfonamidas)

RHM

Erupções exantematosas ou maculo papulares
(mais comum)

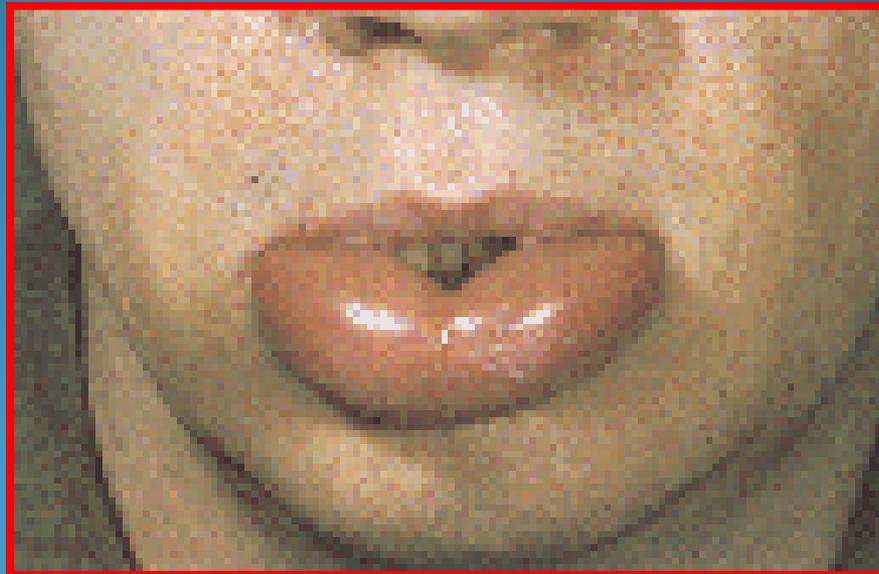


RHM

2. Urticária

❑ Ocorre por **desgranulação de mastócitos** por meio de:

- **Mecanismo IgE mediado:** ATB beta lactâmicos
- **Outros mecanismos:** AINH



RHM

3. Eritema Fixo por Droga

- ❑ Ocorre em qualquer parte da pele, reaparecendo exatamente no mesmo local quando a droga causadora é readministrada
- ❑ A lesão aparece entre 30 min e até 2 meses após a ingestão da droga
- ❑ Caracterizada por uma ou poucas pápulas ou placas eritematosas arredondadas e bem delimitadas, algumas vezes com bolha no centro da lesão e frequentemente com prurido

❑ Pode envolver mucosas, principalmente lábios e genitais.

❑ Relacionado com:

- ATB (sulfonamidas)
- Barbitúricos
- Tetraciclinas
- Carbamazepina (Tegretol)
- Fenitoínas (Hidantal)
- AINH



RHM

4. Vasculites

- ❑ Síndromes em que ocorre **inflamação e necrose da parede vascular** podendo afetar **vasos de diversos calibres**
- ❑ Pertencem a um grupo de **doenças pouco conhecidas e diagnosticadas**
- ❑ Ocorre a participação de **imunocomplexos** que se depositam na **parede dos vasos**
- ❑ As vasculites estão **associadas a processos primários e secundários** (outras doenças, infecções, drogas, etc)



RHM

5. Fotodermatites

- ❑ **Reação cutânea quando um químico presente na pele modifica-se pela ação da luz UV.**
- ❑ **Mecanismos fisiopatológicos parecidos aos da DCI e da DCA, porém requerem a ação de luz ultravioleta (fótons) para a absorção do antígeno através da pele**
- ❑ **Exemplos de dermatites fotoalérgicas são alguns medicamentos como a prometazina e vários cosméticos e produtos de limpeza**
- ❑ **Exemplos de dermatites fototóxicas (fotoirritantes) são alguns medicamentos como AINH (piroxicam), plantas (limão).**



RHM

6. Eritema Multiforme

- ❑ Lesão primária característica **em alvo**, compreendendo 3 zonas: **zona de eritema**, **halo mais claro** e **centro mais elevado**, podendo conter bolha
- ❑ **Envolvimento de mucosa** ocorre na maioria dos casos, entretanto é limitado para mucosa oral e tipicamente não é grave
- ❑ Geralmente **associado com infecção viral** (especialmente relacionados ao herpes simples e ao micoplasma), **seguido de drogas**
- ❑ **Geralmente autolimitada**, permanecendo por 1 -4 semanas



RHM

7. Síndrome de Stevens Johnson

- ❑ Erupção mucocutânea difusa, grave, envolvendo 2 ou mais superfícies mucosas, com ou sem envolvimento visceral
- ❑ Maioria dos casos ocasionados por drogas:
 - Sulfonamidas
 - Carbamazepina (Tegretol)
 - Fenitoína (Hidantal)
 - Acetaminofen
 - Ácido valpróico (Depakene)
 - Alopurinol
 - Penicilinas
 - AINHs
 - Fluorquinolonas
 - cefalosporinas

RHM

7. Síndrome de Stevens Johnson

- ❑ Incidência: **1 a 3 casos por milhão de habitantes ao ano**
- ❑ Geralmente inicia-se **7 a 21 dias após início da droga**
- ❑ Se **reexposição**: início mais rápido: **1 a 2 dias**
- ❑ Pode acometer **mucosa oral, genito-urinário, respiratório e gastrointestinal**
- ❑ **~69%** tem acometimento **ocular**
- ❑ **10 a 30%** dos casos ocorrem com **febre, lesões no TGI e respiratório**
- ❑ **Uso precoce de corticóide**



RHM

8. Necrólise epidérmica tóxica - NET

- ❑ Caracterizada por **extenso destacamento da epiderme** secundária a necrose (> 30% da superfície corporal)
- ❑ **Reação a droga mais grave**
- ❑ **90%** de relação com drogas
- ❑ **1956: Lyell** – introduz o termo “necrólise epidérmica tóxica”
- ❑ Em **25% dos casos**: acometimento do **trato respiratório**

- ❑ Tem como **características iniciais** sintomas inespecíficos, influenza-símile, tais como **febre, dor de garganta, tosse e queimação ocular**, considerados como manifestações prodrômicas que **precedem** em 1 a 3 dias o **acometimento cutâneo-mucoso**
- ❑ **Envolvimento de mucosa extenso: >90%** dos casos
- ❑ Também chamado de **Síndrome de Lyell**

RHM

8. Necrólise epidérmica tóxica - NET

❑ Drogas mais envolvidas:

- Sulfas
- Fenobarbital
- Carbamazepina (Tegretol)
- Dipirona
- Piroxicam
- Aminopenicilinas (Amoxicilina)
- Alopurinol

❑ Mortalidade: 30%

❑ Terapia:

- Medidas de suporte
- **Não é indicado corticóide** (pelo aumento do catabolismo e o risco de infecções)



RHM

SD SJ / NET

- ❑ São distúrbios mediados pelas células T, com células T citotóxicas (CD8/Natural Killer) sendo responsáveis pela necrose da epiderme, via apoptose de queratinócitos
- ❑ Biópsia: para confirmação diagnóstica
- ❑ UTI
- ❑ ATB

RHM

Classificação clínica da SJS / NET

Categoria	Lesão	Descolamento da epiderme (% superfície corporal)
SJS	Disseminada, máculas com bolhas ou lesões em alvo típicas, erosão de mucosas	< 10
Sobreposição SJS-NET	Disseminada, máculas com bolhas ou lesões em alvo típicas, erosão de mucosas	10 a 30
NET	Disseminada, máculas com bolhas ou lesões em alvo típicas, erosão de mucosas	> 30

RHM

9. DRESS

Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

- Reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos**
- Reação a droga aguda, grave**
- Presença de**
 - **febre**
 - **erupções cutâneas**
- Achados sistêmicos**
 - **Linfonodos aumentados**
 - **Alteração da função hepática**
 - **Alteração da função renal**
 - **Infiltrados cardíacos ou pulmonares**
 - **Alteração hematológica (principalmente hipereosinofilia e linfocitose)**

RHM

9. DRESS

Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

- ❑ Manifestações clínicas ocorrem tipicamente dentro de 2 a 6 semanas após o início da medicação e em muitos casos, resolvem quando a droga é descontinuada, sem sequelas
- ❑ Entretanto: 10 - 40% podem ser fatais
- ❑ Representa a principal causa de hospitalização de complicações dermatológicas em pacientes tratados com anticonvulsivantes

RHM

9. DRESS

Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

- Síndrome rara
- Incidência exata não conhecida pela variabilidade da apresentação, falta de critérios diagnósticos precisos e casos não relatados
- Comum em homens negros idosos
- Mecanismos ainda não elucidados completamente
- Pacientes que apresentam hepatite têm risco aumentado de mortalidade, >50%

RHM

9. DRESS

Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Critérios diagnósticos para DRESS

1- Erupção maculopapular que se desenvolve em até 3 semanas após início do tratamento com número limitado de drogas

2-Linfadenopatia

3-Febre > 38oC

4-Leucocitose

a) Linfocitose atípica

b)Eosinofilia

5-Hepatite

6-Reativação de herpes vírus

O diagnóstico é confirmado na presença de 5 dos 6 critérios

RHM

9. DRESS

Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

☐ Tratamento:

- **Sintomáticos** (corticóide EV ou VO e tópicos; antiH1, manutenção de fluidos e balanço de eletrólitos)
- **Retirar imediatamente a droga suspeita, embora a DRESS pode progredir apesar da suspensão da medicação**
- **Não tratar pacientes com reação a anticonvulsivantes com CBZ (Tegretol), fenitoína (Hidantal) ou fenobarbital (Gardenal) pelo risco de reação cruzada entre anticonvulsivantes aromáticos**
- **Terapia alternativa:** valproato (Depakene), benzodiazepínico (Rivotril), gabapentina (Neurotin)

RHM

Classificação clínica da SJS / NET / DRESS

	SJ	NET	DRESS
Acometimento de mucosas	>90%	>90%	<30%
Destacamento epiderme	<10% sup corporal	>30% sup corporal	—
Hiperqueratose	—	—	Comum
Neutropenia	—	30%	—
Eosinofilia	—	—	90%
Linfócitos atípicos	—	—	30 a 40%
Fígado	Hepatite 10%	10%	60%
Coração	—	—	Miocardite
Linfonodos aumentados	—	—	comum

RHM

Avaliação do Paciente com suspeita de RHM

Anamnese

RAST (ImmunoCap)

Teste cutâneo

Provocação (padrão ouro)

RHM

Diagnóstico (História Clínica)

- ❑ **Histórico** de administração da **droga suspeita**
 - ❑ Início da administração e reação, **exposição prévia**
 - ❑ História de **outras reações a medicamentos**
 - ❑ **Uso intermitente, datas de administração e suspensão**
-
- ❑ Listagem de **todas as drogas utilizadas** no momento da reação e nos dias que antecederam o quadro
 - ❑ Geralmente a **droga** envolvida é a que foi utilizada ou **introduzida mais recentemente**
 - ❑ Quando **múltiplas drogas**: a **droga** envolvida geralmente é a **de uso esporádico**
 - ❑ **Angioedema** é mais frequentemente causado por **AINEs, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antibióticos**
 - ❑ **Síndrome de Stevens – Johnson** é mais frequente com o uso de **anticonvulsivantes e sulfonamidas**

RHM

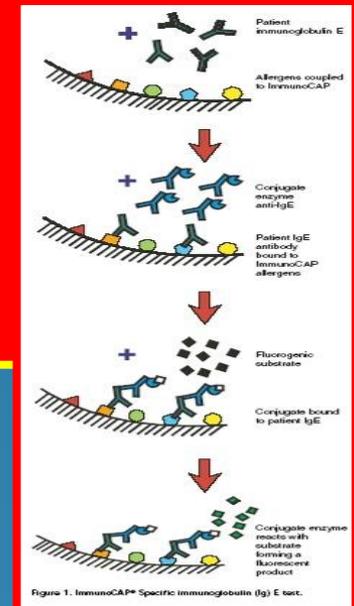
Diagnóstico (Testes in vivo e in vitro)

Tipo de reação	Tipo de teste	
Imediata	In vitro	Dosagem de IgE específica (quando possível) (Poucos exames disponíveis e baixa sensibilidade)
	In vivo	Teste cutâneo de puntura e ID de leitura imediata Teste de provocação
Não imediata	In vitro	Teste de ativação de linfócitos ???
	In vivo	Teste intradérmico de leitura tardia ??? Teste de provocação Teste de Contato

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica in vitro)

- ❑ Disponíveis a número restrito de medicações
- ❑ Restrita a reações IgE-mediadas (RAST – ImmunoCap)
- ❑ Baixa sensibilidade: resultados obtidos falso-negativos frequentes
- ❑ Reações IgE mediadas a medicamentos são a minoria



RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica in vitro)

- ❑ No Brasil, temos disponível comercialmente para:
 - Penicilina
 - Amoxicilina
 - Ampicilina
 - Penicilina G e V
 - Cefalexina
 - Insulina
 - etc
- ❑ Baixa Sensibilidade
- ❑ Não está incluído no algoritmo geral de diagnóstico no Consenso Internacional de Alergia a Drogas
- ❑ No caso da penicilina está disponível apenas para Ac contra os determinantes principais. Causam reações urticarianas mas não anafiláticas que estão relacionadas a determinantes secundários

RHM

Diagnóstico (Pesquisa **in vivo**)

- Testes cutâneos** documentam uma **sensibilização alérgica ao fármaco testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo**
- Teste de puntura (prick test)**
- Teste intradérmico**
- Teste de contato (patch test)**
- Reservado para médicos experientes (diluição, reações sistêmicas)**
- Testes de leitura imediata suspender anti – histamínicos**
- Testes de leitura tardia suspender corticóides**

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*)

Método Prick Test

- ❑ Região **volar** do antebraço
- ❑ Possibilidade de **realização simultânea com mais fármacos ?**
- ❑ O local da aplicação do teste deverá ser limpo com uma **solução de éter e álcool etílico (solução de Hoffman)** e em seguida seco com gaze. (álcool puro pode causar irritação local)
- ❑ Os medicamentos usados, são em geral, na **apresentação comercial**, tendo que ser **diluídos ou não**, em solução salina para não provocar irritação sobre a pele
- ❑ É realizada a **demarcação da pele**, e após a **puntura**, aguarda-se **15 a 20 minutos** para a leitura (**formação de pápula com leitura em mm**)
- ❑ Utiliza-se como controle, **histamina (controle positivo)** e **solução salina (controle negativo)**
- ❑ Este **método** serve para diagnosticar **alergia a medicamentos com reação de hipersensibilidade tipo I de Gell e Coombs**
- ❑ Teste é **considerado positivo**, quando ocorre a formação de uma **pápula com diâmetro de, pelo menos 3mm, acima da pápula induzida pelo controle negativo**

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*) Método Intradérmico

- ❑ Região **volar** do antebraço
- ❑ Injetadas **substâncias líquidas estéreis** em volumes de **0,03 ml**, formando uma **pápula inicial** que deve ser demarcada
- ❑ Realização de **controle negativo**, com aplicação de **solução salina**
- ❑ Usar **apresentações parenterais** dos medicamentos, que deverão ser **diluídos** ou não em **solução salina** para não provocar irritação cutânea (procurar na literatura)
- ❑ Teste Intradérmico investiga **reações de hipersensibilidade do tipo I, III e IV**. A diferença ficará no tempo de leitura
- ❑ **Reação tipo I** (anafilaxia, urticária, etc), aguarda-se tempo de **20 minutos**. Se a **pápula dobrar de tamanho** em relação a inicial, é considerado positivo
- ❑ **Reação tipo III** (vasculites, etc), a leitura será realizada **após 6 a 8 hs**. Será medida a **enduração em mm** (Reação de Arthus)
- ❑ **Reação tipo IV** (exantemas, Stevens-Johnson, DRESS, etc), a leitura ocorrerá **após 48 a 72 hs**, Será medido o **nódulo em mm** (semelhante ao PPD, ou teste de Mantoux)
- ❑ Em **farmacodermias graves**, este teste só deverá ser realizado, se a **medicação testada** tiver **concentração e segurança bem definida** (penicilina e cefalosporinas)
- ❑ Há **risco potencial de reações sistêmicas**, portanto o **ambiente deve ser equipado** para tratar essas reações, bem como o **profissional deverá ter experiência** na técnica do teste e manejo da anafilaxia

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica **in vivo**)

Método Teste de Contato

- Aplicado na **região dorsal** do paciente
- São utilizados **câmaras contensoras especiais** chamadas Finn Chambers ou Alergo Chambers
- A utilização de **substâncias pastosas** é preferida (diluição em vaselina petrolada)
- Após 48 hs** será removido o adesivo com primeira leitura
- Após 72 ou 96 hs** será realizada a leitura final
- Teste é considerado **positivo** quando ocorre **positividade na segunda leitura**

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*) Preparo das medicações para testes cutâneos

- ❑ Não são todos os testes com medicamentos que tem diluição já padronizada
- ❑ Testes com leitura imediata para penicilina estão disponíveis na Europa , tanto para o determinante principal (peniciloil – responsável pela maior parte das reações), quanto para determinantes menores (reações mais graves)
- ❑ No Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu um protocolo para investigação de reações imediatas à penicilina, utilizando penicilina G potássica para realização dos testes, com resultado satisfatório
- ❑ No caso de outros medicamentos, onde não se sabe quais são as diluições não irritativas, é necessário pesquisar na literatura diluições já conhecidas
- ❑ A Academia Europeia sugere diluições para testes de puntura, intradérmico e de contato para alguns medicamentos, estando os mesmas, disponíveis para consulta

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*) Indicações e Contra Indicações para testes cutâneos

- ❑ Além de ajudarem a compreender o mecanismo fisiopatológico envolvido na reação, são mais seguros, pois não se está administrando a medicação na íntegra e pela via terapêutica que desencadeou a reação.
- ❑ Existe um risco potencial de reações sistêmicas por testes cutâneos, mas a frequência é inferior a 10% dos testes positivos
- ❑ A realização dos testes de puntura e intradérmico com drogas não é tecnicamente difícil, mas as medicações necessitam ser diluídas adequadamente pelo médico assistente, e a interpretação do resultado necessita de experiência técnica
- ❑ 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
- ❑ A história clínica cuidadosa, pode ser guiada por um questionário e é imprescindível para levar à indicação do teste correto e para relacionar o resultado do teste cutâneo com a etiologia do quadro clínico

FIGURA 1 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Você já tomou algum medicamento que causou uma reação?

- Sim
 Não

Descreva a reação que você teve:

- Reação alérgica**
- Anafilaxia
 - Falta de ar
 - Urticária
 - Angioedema
 - Comichão
 - Erupção cutânea / Outra reação grave à pele
 - Outros: _____
- Outras manifestações clínicas***
- Tontura
 - Desconforto / Dor muscular
 - Desconforto / Dor de estômago
 - Sonolência
 - Náusea
 - Vômito
 - Dor de cabeça
 - Inchaço (outro)
 - Diarreia
 - Fraqueza
 - Outros: _____
 - Não recorda / Relato insuficiente

Como você tomou este medicamento?

- Inalado
- Injeção
- Pela boca
- Na pele
- Outros: _____
- Não recorda / Relato insuficiente

Quanto tempo após o início do medicamento a reação aconteceu?

- ___ Horas
- ___ Dias
- ___ Semanas
- ___ Mês
- ___ Anos
- ___ Não recorda / Relato insuficiente

Há quanto tempo essa reação aconteceu?

- Menos de 5 anos atrás
- 5 a 10 anos atrás
- Mais de 10 anos atrás
- Não recorda / Relato insuficiente

Você procurou atendimento médico para a reação?

- Sim
- Não

a. Você foi atendido no:

- Pronto-atendimento
- Consultório médico
- Já estava no hospital

b. O medicamento foi interrompido por um médico?

- Sim
- Não
- Não recorda / Relato insuficiente

Você já tomou este medicamento ou outro semelhante novamente?

- Sim
- Não
- Não recorda / Relato insuficiente

Se sim, você teve o mesmo problema?

- Sim
- Não

RHM

ENDA
(European Network of Drug Allergy)

European Academy of Allergy and
Clinical Immunology, EAACI

Hipersensibilidade a Fármacos

Investigador:

Nome: _____ Serviço: _____

Endereço: _____ Tel/Fax/E-mail: _____

Identificação do doente:

Nome: _____ Data de nascimento: _____ Idade: _____ anos

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Profissão: _____ Naturalidade: _____ Sex: M F

Grupos de risco: Pessoal Médico Indústria Farmacêutica Agricultores outros/especificar _____

História

actual: _____

Reacção ao fármaco: _____

Data da reacção: _____

(Pode assinalar várias; sublinhar a mais importante se necessário; a cronologia pode ser indicada através de números)

■ MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS:

- Exantema Maculopapular
- Exantema Macular
- Exantema Urticariforme
- Pustulose aguda generalizada
- Exantema eczematiforme
- Eritema multiforme
- Exantema Bolhosa
- Síndrome de Stevens Johnson / NET (S. Lyell)
- Erupção Fixa por drogas
- Purpura -> Contagem de plaquetas: _____

palpável hemorrágica/necrotizante

Com envolvimento visceral: _____

Dermatite de Contacto Causa tópica Causa sistémica

Vasculite Urticariforme

Prurido Isolado

Urticária

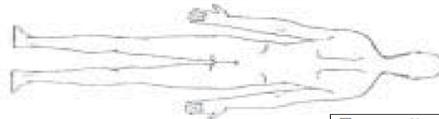
Angioedema/Localização: _____

Conjuntivite

Outras/Especificar: _____

Morfologia/Localização: _____

■ EFLORESCÊNCIA: Distribuição / Dinâmica (↑ ↓)



generalizada



■ SINTOMAS DIGESTIVOS E RESPIRATÓRIOS:

- Náuseas/Vómitos
- Diarreia
- Dor abdominal

Tosse

Disfonia

Dispneia DEMI ou VEMS: _____

Pieira/Broncospasmo

Rinite

Rinorreia

Espirros

Obstrução nasal

Outras/Especificar: _____

■ SINTOMAS PSÍQUICOS:

Medo/Reacção de pânico Vertigem

Sensação de desmaio

Parestesias/Hiperventilação

Sudorese

Outros/Especificar: _____

■ DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:

■ FACTORES ASSOCIADOS:

Infecções Viricas: Síndrome Grial Outro: _____

Febre

Suspeita de fotossensibilidade? Não Sim Desconhecida

Stress

Exercício

Outras/Especificar: _____

■ EVOLUÇÃO:

Intensidade



■ SINTOMAS ASSOCIADOS:

Envolvimento: Hepático Renal Outros/Especificar _____

Febre _____ °C

Mal estar

Dor/Queimor Localização/s: _____

Edema Localização/s: _____

Artralgia/Mialgia Localização/s: _____

Linfadenopatias

Outras/Especificar: _____

■ SINTOMAS CARDIOVASCULARES:

Taquicardia Pulso: _____/min

Hipotensão TA: _____ mmHg

Choque

Arritmia

Outras/Especificar: _____

■ ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS:

(ex. neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, citopenia, etc.)

RHM

ENDA (European Network of Drug Allergy)

European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI

■ EVOLUÇÃO CLÍNICA: _____

■ Referir todos os fármacos incluindo automedicação, produtos naturalistas e alimentos contendo aditivos usados aquando da reacção:

■ FÁRMACOS SUSPEITOS:

Nome genérico ± aditivos / Indicação:	Dose diária / Via de administração / Duração do tratamento:	Intervalo entre a dose e a reacção	Tratamento prévio com a mesma droga:
1.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
2.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
3.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
4.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
5.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
6.	_____ mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____

TRATAMENTO ACTUAL: _____ Antihistaminicos _____

β-Bloqueantes _____

■ ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA APÓS A REACÇÃO AGUDA:

Sem tratamento

Suspendeu o fármaco suspeito No. _____

Antihistaminicos tópico sistémico

Corticosteróides tópico sistémico

Broncodilatador tópico sistémico

Tratamento do choque Adrenalina Espansores do plasma Outros: _____

Mudança para fármaco alternativo/s:

Tipo/Nome: _____

Tolerância: _____

Outras/Especificar: _____

Diminuição da dose (fármaco nº _____)

Outras/Especificar _____

HISTÓRIA PESSOAL:

1) TEVE SINTOMAS SEMELHANTES SEM A ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS SUSPEITOS? Sim Não Desconhece

2) HISTÓRIA MÉDICA:

Asma Doença Autoimune (Sjögren, Lupus, etc.) Urticária pigmentosa / mastocitose sistémica

Polipose nasal Linfoproliferativa (LLA, LLC, Hodgkin, etc.) Urticária crónica

Fibrose Quística Cirurgia por patologia discal HIV positivo

Diabetes Hepática: _____ Renal: _____

Outras/Especificar: _____

3) DOENÇAS ALÉRGICAS:

(ex. polinose, dermatite atópica, alergia alimentar, alergia ao veneno de himenopteros, alergia ao látex, etc.)

4) REACÇÕES A DROGAS DURANTE CIRURGIAS PRÉVIAS: _____ Dentária Anestesia Local Anestesia Geral (Nº _____)

5) REACÇÕES A IMUNIZAÇÕES PRÉVIAS: _____ Polio Tétano Rubéola Sarampo Hepatite B

Difteria Outra: _____ Desconhecida

HISTÓRIA FAMILIAR: Alergias / Alergias a fármacos: _____

NOTAS:

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*) Indicações e Contra Indicações para testes cutâneos

- ❑ Apesar de ter **alta especificidade e alto valor preditivo positivo**, a sensibilidade dos testes cutâneos na RHM não é tão elevada (**resultado negativo não exclui aquele fármaco como causa da reação**)
- ❑ A vantagem dos **testes cutâneos** é que têm **menor risco** do que os testes de provocação
- ❑ **Leitura em tempo inapropriado** podem acarretar **resultados falso-negativos**.
- ❑ A **sensibilidade e especificidade**, bem como o **valor preditivo positivo e negativo** de cada droga não está bem determinado
- ❑ A classe de **drogas mais bem avaliada** e detalhada na literatura é a dos **antibióticos 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 positivo)
- ❑ **Estudo europeu** avaliou **342 pacientes** com suspeita de hipersensibilidade a algum beta-lactâmico. A investigação, que incluiu **testes de provocação** quando indicados, apenas **98 pacientes (28,7%)** tiveram seu diagnóstico confirmado, sendo **35** através do teste cutâneo, que **impediu a realização do desencadeamento** e evitou uma segunda reação, mais perigosa

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*) Indicações e Contra Indicações para testes cutâneos

- ❑ **Indicação bem definida dos testes cutâneos em reações a drogas é quando a provocação é contraindicada, seja pela gravidade da reação inicial, seja pela classe de drogas suspeita. (por exemplo, em casos de reações intraoperatórias, em que vão ser investigados os bloqueadores neuromusculares, chamados “curares”. Por questões éticas e de segurança, ainda não há forma de fazer desencadeamento com tais fármacos)**
- ❑ **Testes cutâneos podem ser usados na investigação da reatividade cruzada entre antibióticos beta-lactâmicos.**
- ❑ **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 (imipenem, etc). A investigação da reatividade cruzada entre essas drogas pode levar à exclusão de poucos antibióticos da classe e consequente liberação dos demais do mesmo grupo**

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica *in vivo*)

Aspectos econômicos

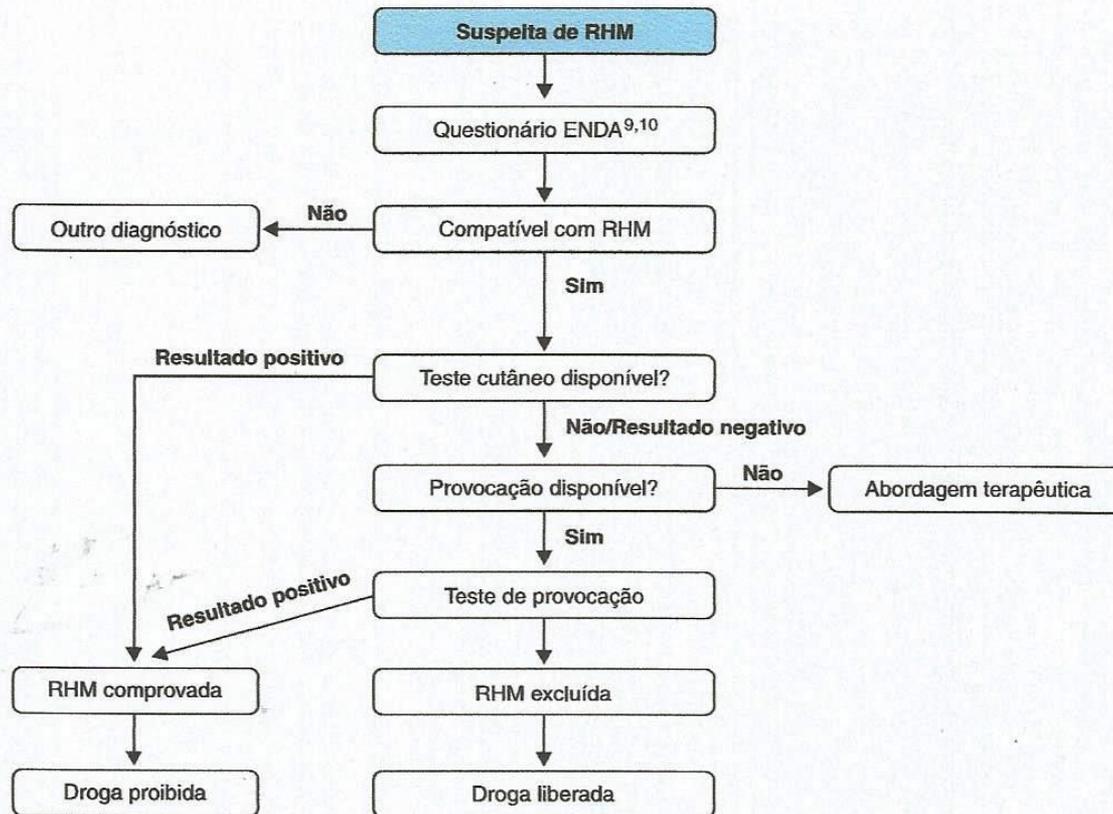
- ❑ Tanto pela **redução de antibióticos de mais amplo espectro e com potencial deletério** como pelos **custos diretos da readequação dos tratamentos**, os **custos foram bastante reduzidos pelo uso dos testes na investigação**
- ❑ **Mais de 80% dos pacientes que se intitulam “alérgicos a penicilina” 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**
- ❑ **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. (muito mais caros e deletérios)**

RHM

Diagnóstico (Pesquisa de IgE específica **in vivo**)

Conclusões

- ❑ **Testes in vivo com medicamentos** são ferramentas valiosas no diagnóstico dessa frequente entidade clínica e **permitem uma correta orientação aos pacientes.**
- ❑ **Testes cutâneos são seguros, de fácil realização** e permitem avaliar o **mecanismo envolvido na patogênese das reações**
- ❑ **Sensibilidade ainda é relativamente baixa em comparação com testes cutâneos para outras doenças alérgicas, e muitos fármacos ainda carecem de melhor padronização quanto à diluição a ser aplicada nos testes.**



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

Figura 1

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

Tabela 1
Concentrações não irritativas sugeridas para realização de testes cutâneos de punctura e intradérmico com medicamentos¹³

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

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

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

RHM

Arquivos de Asma Alergia e Imunologia
- vol.2 -nº4, 2018

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Definição

- ❑ Considerados o **padrão-ouro** para o diagnóstico.
- ❑ Tentativa de **confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico** envolvido (alérgico ou não alérgico)
- ❑ Consistem em **administrar a medicação suspeita** ao paciente que apresentou a reação, de modo a **confirmar ou excluir a hipersensibilidade**
- ❑ Também **podem ser realizados 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
- ❑ Devem ser sempre **realizados por um médico experiente** neste procedimento, em **ambiente hospitalar** preparado para o atendimento de emergência
- ❑ 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 especialidade**

Testes de provocação

- ❑ Quando os testes cutâneos não são conclusivos ou não estão disponíveis, o diagnóstico definitivo é dado por meio de teste de provocação
- ❑ Consiste em administrar a droga suspeita, ao paciente que apresentou a reação
- ❑ São contra indicados nas reações graves, com SJS, NET e DRESS, Gestantes, Asma não controlada
- ❑ O objetivo é demonstrar se ocorrerá reação com uma baixa dose, confirmando diagnóstico de RHM

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Indicações

❑ 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.

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)

❑ A possibilidade de reação anafilática ou outras reações que colocam a vida do paciente em risco, restringem seu uso.

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Indicações

□ Indicação 1

- **Anestésicos locais são, com frequência, considerados responsáveis por uma série de reações ditas anafiláticas, principalmente em consultórios de dentistas**
- **Clinicamente a maioria dessas reações é subjetiva (dispneia referida, perda de consciência, etc.), sem um quadro clinicamente compatível com hipersensibilidade**
- **A grande maioria, após investigação completa, não confirma a hipersensibilidade**
- **A provocação, seja com o anestésico citado como causador da reação ou com outro a ser usado como alternativa segura, permite comprovar a reatividade ou não, e o uso subsequente com segurança por dentistas e outros profissionais**

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)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Indicações

□ Indicação 2

- **Recusa de utilização de uma medicação prescrita por um antecedente de reação a um fármaco não relacionado química ou farmacologicamente ao prescrito naquele momento**
- **Por exemplo, 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, 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 indicando a provocação para mostrar ao paciente a tolerância àquela medicação**

Tabela 1

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

2. Excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível, mas por droga não quimicamente ou farmacologicamente relacionada a ser usada (confirmar tolerância)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Indicações

□ Indicação 3

- Encontro de alternativas terapêuticas em pacientes com hipersensibilidade a fármaco relacionado
- Por exemplo, provocação com celecoxibe (celebra, foxis...) ou paracetamol em pacientes com angioedema/urticária induzidos por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
- Desencadeamento com cefalosporina em pacientes com hipersensibilidade prévia a aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), ambos antibióticos da classe dos betalactâmicos

Tabela 1

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

3. Excluir reatividade ou intolerância cruzada em pacientes com hipersensibilidade prévia a droga relacionada a ser testada (confirmar tolerância)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Indicações

□ Indicação 4

- **Confirmar ou excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível com hipersensibilidade/alergia à penicilina e com testes cutâneos e IgE específica sérica negativos**

Tabela 1

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

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)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Contra-indicações e Precauções

Precauções 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.

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação) Protocolos dos Testes de provocação

- ❑ Recomendado que se aguarde, ao menos, **um mês entre a ocorrência da reação e o TPD**
- ❑ Assinatura de **termo de consentimento livre e esclarecido** pois se trata de **procedimento de risco** ao paciente
- ❑ Embora a **via oral** seja teoricamente **mais segura**, recomenda-se **testar pela via** na qual a droga desencadeou a reação ou na qual a droga substituta será usada no futuro
- ❑ Paciente deve estar **sem anti-histamínicos** ou outras medicações que possam influenciar a interpretação dos testes, como **corticosteroides, antileucotrienos, antidepressivos tricíclicos**, entre outros (**beta bloqueadores** devem ser avaliados)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação) Protocolos dos Testes de provocação

- ❑ Não há um único esquema que se enquadre para as mais diversas RHM (vários protocolos)
- ❑ 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 placebo
- ❑ 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
- ❑ Dose inicial do medicamento envolvido, intervalo entre doses, número de etapas, não estão definidos
- ❑ Antes de cada etapa, o paciente deve ser reavaliado, com questionamento sobre sinais e sintomas e exame físico direcionado, incluindo sinais vitais, pico de fluxo expiratório e oximetria

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação) Protocolos dos Testes de provocação

- ❑ Protocolo escolhido depende do padrão de reação (imediate x não imediata, grave ou não grave).
- ❑ Reações imediatas, é sugerido, 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. (discute-se, se muitas etapas poderiam aumentar o risco de uma dessensibilização parcial, o que levaria a testes falso-negativos ?)
- ❑ 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
- ❑ Em reações mais graves, como anafilaxia, a tendência é aumentar uma etapa inicial (1%, 9% e 90%).
- ❑ 10% - 30% - 60% ???

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Protocolos dos Testes de provocação

- ❑ 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
- ❑ **Nessas reações**, a maioria envolvendo linfócitos T, é **razoável imaginar que uma única dose da medicação pode não ser suficiente** para desencadear a reação
- ❑ 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
- ❑ Mesmo com esse uso mais prolongado, **esses esquemas têm se mostrado seguros**, praticamente não havendo relatos de reações graves nessa situação (**desde que eles tenham seguido as indicações e contraindicações**)

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação) Segurança nos Testes de Provocação

- ❑ **Estudo brasileiro** avaliou a positividade dos TPD
- ❑ **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% que reagiram ao placebo
- ❑ **Apenas duas reações graves** (anafiláticas) induzidas pelo TPD, e tratadas rapidamente, sem complicações
- ❑ **Utilizando as quatro indicações clássicas da ENDA**, os TPD são seguros e a positividade é baixa

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Custos nos Testes de Provocação

- ❑ O custo direto dos TPD envolve o uso do leito hospitalar com suporte de enfermagem,, insumos como seringas, agulhas, ampolas de diluente, e honorário médico, sugerido em 2018 pela AMB como portes 7A e 7B (para TPD oral ou injetável, respectivamente)
- ❑ Por 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
- ❑ Por exemplo, um desencadeamento negativo com um BL permitiria não se fazer substituição desnecessária por outra classe, como quinolonas, glicopeptídeos (vancomicina), lincosaminas (clindamicina), notadamente de maior custo e maior risco de indução de resistência bacteriana e com redução das taxas de internação

RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação)

Custos nos Testes de Provocação

COMUNICADO OFICIAL CBHPM

Em resposta às consultas advindas de inúmeros associados da nossa entidade, a respeito da defasagem que a inflação acarretou aos custos dos serviços médicos, a Associação Médica Brasileira encaminhou o assunto à Comissão de Economia Médica para que fosse realizada uma análise autônoma da questão, no período de outubro/2018-setembro/2019.

Serve o presente para comunicar que aquela Comissão concluiu pela adoção do INPC/IBGE do período, que corresponde ao índice de 2,92% associados aos devidos ajustes para a correção da curva de ascensão (faixa 3) dos valores referenciais dos serviços médicos, resultando em **diferentes percentuais de reajustes nos Portes de Procedimentos**.

Diante disso, tal percentual de reajuste pode ser adotado como referencial, a partir de outubro de 2019, para a CBHPM em vigência.

Quanto a unidade de Custo Operacional fica estabelecida 1 UCO = R\$ 21,07.

São Paulo, 18 de outubro de 2019.

1A	R\$	23,46	5C	R\$	1.026,02	10B	R\$	2.501,71
1B	R\$	50,64	6A	R\$	1.118,37	10C	R\$	2.641,24
1C	R\$	82,21	6B	R\$	1.214,05	11A	R\$	2.754,85
2A	R\$	117,18	6C	R\$	1.310,39	11B	R\$	2.896,38
2B	R\$	167,43	7A	R\$	1.405,40	11C	R\$	3.044,55
2C	R\$	207,63	7B	R\$	1.508,39	12A	R\$	3.150,86
3A	R\$	302,47	7C	R\$	1.634,63	12B	R\$	3.290,39
3B	R\$	397,48	8A	R\$	1.736,95	12C	R\$	3.568,80
3C	R\$	486,51	8B	R\$	1.830,64	13A	R\$	3.756,17
4A	R\$	581,52	8C	R\$	1.929,64	13B	R\$	3.950,19
4B	R\$	669,22	9A	R\$	2.030,63	13C	R\$	4.167,46
4C	R\$	762,25	9B	R\$	2.145,57	14A	R\$	4.411,98
5A	R\$	849,95	9C	R\$	2.267,83	14B	R\$	4.632,58
5B	R\$	938,98	10A	R\$	2.380,78	14C	R\$	4.892,38

UCO = R\$ 21,07

para Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) dos testes cutâneos (punctura e in- testes de provocação com medicamentos e alimentos, aprovados pela Associação Médica rtes para sugestão de honorário mínimo a ser repassado ao profissional

Código

Descrição

Porte

2.01.01.37-6

Teste cutâneo de punctura ou intradérmico com medicamentos (até 3 drogas)

4A

2.01.01.38-4

Teste de provocação com medicamentos via oral

7A

2.01.01.39-2

Teste de provocação com medicamentos via injetável

7B

Testes de provocação

- ❑ São potencialmente perigosos
- ❑ Confirmam o diagnóstico de RHM
- ❑ Difícil interpretação: sintomas subjetivos/ inespecíficos
- ❑ Resultado: falso - / falso +

Provocações mais comumente indicadas

- Anestésicos locais**
- Anti-inflamatórios não-hormonais**
- Antibióticos**
- Outros**

Equipamentos recomendados

- Estetoscópio e esfigmomanômetro
- Torniquetes, seringas, agulhas hipodérmicas e de grosso calibre
- Adrenalina 1:1000
- Equipamento para aplicação de oxigênio
- Equipamento para administração EV
- Material de entubação
- Anti-histamínico injetável
- Corticóide endovenoso
- Agentes vasopressores

Equipe treinada em situações de emergência

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

TRATAMENTO

- ❑ **Riscos X Benefícios** (necessidade da droga X gravidade da reação)
- ❑ **Dessensibilização ??**
- ❑ **Nos tratamentos com múltiplos medicamentos, suspender os menos necessários e os que mais provavelmente estão causando as reações.**
- ❑ **O risco de anafilaxia na reintrodução da droga é maior do que com a sua manutenção.**

❑ **De acordo com o quadro clínico:**

- **Reações imediatas mais leves: anti H1 vo**
- **Anafilaxia: manutenção vias aéreas, adrenalina, anti H1, drogas beta - adrenérgicas e corticóides**
- **Reações não imediatas (exantema maculo papular): corticóide**

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

TRATAMENTO

❑ SJS e NET

IVIG – imunoglobulina intravenosa

- **Corticóide é controverso**
- **IVIG: bloquearia a sinalização intracelular via Fas (receptor de apoptose) nos queratinócitos (0,5 a 1g/kg/dia – 3dias)**
- **Influência na mortalidade é pequena**

Fas –receptor de apoptose das células

❑ Estudo Europeu

- **IVIG X corticóide isolado e IVIG e corticóide associado e tratamento de suporte: sem diferença significativa entre eles**

❑ Ciclosporina:

- **Diminuição no tempo de reepitelização e menor progressão da doença, sem aumento na incidência de sepse**

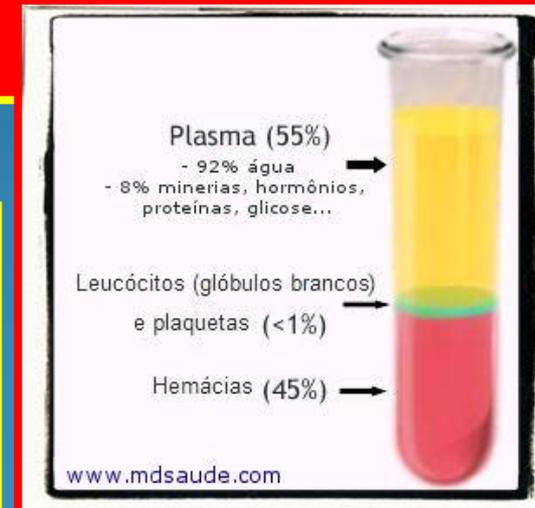
Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

TRATAMENTO

❑ SJS e NET:

- **Plasmaférese:** (separação do plasma de complexos autoimunes)
- Índice de **sucesso de 80%** nos **pacientes graves** que não melhoram com outros tratamentos

- ❑ A **plasmaférese por filtração com plasmafiltros**, adaptados às máquinas de hemodiálise, é a alternativa terapêutica de **mais fácil utilização**, baixo custo e com a capacidade de ser **praticado por pessoal médico e paramédico** que trabalhe em **unidades renais**



Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

Diagnóstico (Reação a Insulina)

❑ Reações a insulina tem ocorrido desde a **introdução da insulina de origem animal em 1922**

▪ Com o uso da **insulina recombinante humana** – diminuição das reações (retirado o aminoácido)

❑ Reações:

- **Bovina > porcina > humana**
- Bovina: difere em 3 aa
- Porcina difere em apenas 1aa

Reações ocorrem mais com insulina bovina e porcina e mais raramente com insulina humana

❑ **Aditivos** que podem causar reação alérgica ou sensibilização:

- Zinco
- Protamina

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

Diagnóstico (Reação a Insulina)

- Reações alérgicas (insulina) podem ser:
 - Reações IgE mediadas (IgE específico para insulina)
 - Reações tipo III
 - Reações hipersensibilidade tardia

- IgE específico (Immucap) para insulina bovina, porcina e humana
- Testes in vivo?
- Provocação?

Reações ocorrem mais com insulina bovina e porcina e mais raramente com insulina humana

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
Diagnóstico (Reação a Insulina)
Reações sistêmicas

- São raras e geralmente precedidas de reações locais
- Urticária e angioedema
- Interromper tratamento???

Reações ocorrem mais com insulina bovina e porcina e mais raramente com insulina humana



- Não interromper: reduzir para 1/3 da dose e ir aumentando

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
Diagnóstico (Reação a Insulina)
Resistência a Insulina

☐ Necessidade de > 200UI/dia por mais de 2 dias

- **Obesidade, cetoacidose e endocrinopatias**
- **Formação de Ac contra insulina**
- **1/3 dos pacientes podem ter alergia a insulina**
- **Corticóides são utilizados em dose até 2mg/kg de peso por 2 semanas**

Reações ocorrem mais com insulina bovina e porcina e mais raramente com insulina humana

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

Diagnóstico (Reação a Insulina)

Reação a Protamina?

□ Protamina:

- Proteína catiônica de **baixo PM** usada para **reverter** as propriedades anticoagulantes da heparina e também é agregada a insulina para retardar a absorção
- Demonstração de **IgE específica para protamina**
- Pode ser causa de anafilaxia

Disponível no Brasil ?

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação a Insulina) Resumo do Diagnóstico

- Prick test Insulina (puntura 40UI/ml)
- Intradérmico (5UI/ml)
- Protamina (puntura 10mg/ml)
- Intradérmico falsos positivos, não realizar
- Dosagem de IgE (insulina, protamina)
- IgG específica (insulina – imunocomplexos – sintomas tardios)
- Exclusão de outras causas (látex, etc)

Protamina disponível no Brasil ?

IgG específica para insulina

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação a Insulina) Tratamento

❑ Sintomáticos: antihistamínicos



Não melhora ou sintomas progressivos

❑ Mudança da insulina



Controle não adequado da glicemia

❑ Indução de tolerância

Sempre colaboração com endocrinologista

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Diagnóstico

- ❑ **Alto consumo** (média de 80 compr/pessoa/ano)
- ❑ **Grande espectro de ação**
- ❑ **Incluem um grande número de compostos**

Antiinflamatórios não hormonais

Ácido Enólico

Oxicans

Piroxican

Meloxicam (Movatec)

Tenoxicam (Tilatil)

Ac. Carboxílico

Fenilbutazona/**Dipirona**/Benzidamina

Butacid

Benflogin

Pirazolonas

Salicilatos

AAS

Ac. Propiônico

Cetoprofeno / Ibuprofeno / Naproxeno (Flanax)

Ac. Acético

Diclofenaco, Trometamina, aceclofenaco

Indometacina
(Indocid)

Toragesic

Proflam

Ac. Antranílico

Ácido mefenâmico

Ponstan

Sensibilidade cruzada entre AAS (ácido carboxílico – salicilatos) e outros AINH

□ Alta :

- **Indometacina** (Indocid) (ácido carboxílico – ácido acético)
- **Naproxeno** (Flanax) (ácido carboxílico – ácido propiônico)
- **Ibuprofeno** (Alivium) (ácido carboxílico – ácido propiônico)
- **Ac. Mefenâmico** (Ponstan) (ácido carboxílico – ácido antranílico)
- **Diclofenaco** (ácido carboxílico – ácido acético)
- **Piroxican** (ácido enólico – oxicans)

□ Benzidamina (Benflogin)

- **Rara: Manipulação: drágeas 50 mg – 3 a 4x/dia**
gotas 20g (30mg) – 1g/kg 3 a 4x/dia

□ Ocasional: Paracetamol

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação aos AINH)

Antiinflamatórios não hormonais com menor reatividade

❑ Para-aminofenol

Acetaminofen / paracetamol (baixa ligação com proteínas plasmáticas)

- Inibição de prostaglandina predominantemente a nível SNC
- Aumento da concentração de canabinóides endógenos
- Potencializa a ação da serotonina
- Inibe a NOS diminuindo a percepção de dor

❑ Coxibes de primeira geração (inibidores seletivos COX-2)

Celecoxibe (Celebra cápsulas 100 e 200mg - Foxis cápsulas 200)

❑ Coxibes de segunda geração (inibidores seletivos COX-2)

Etoricoxibe (Arcoxia cps 60 e 90 mg)

COX-1: constitutiva (funções fisiológicas)
COX-2: induzida (após certos estímulos)
Coxibes: efeito cardiovascular?

❑ Nimesulida (inibidor preferencial COX-2 – mas < que coxibes – não é um coxibe – sulfonamídeo)

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Quadro Clínico AINH

- ❑ **Urticária e angioedema** (37 a 39%)
- ❑ Outras reações cutâneas
- ❑ Broncoespasmo e sintomas nasais
- ❑ Síndrome lupus-like (induzido por medicamentos – anti histona +)
- ❑ **Reações Anafilatóides** (não relacionadas a presença de IgE)
- ❑ S. Johnson e NET
- ❑ ETC..

❑ Exantema máculo papular



❑ Eritema fixo



❑ Urticária



❑ Angioedema



❑ Púrpura



Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação aos AINH)

Quadro Clínico AINH

História de broncoespasmo por AAS/AINH

- ❑ Os pacientes não apresentam reação positiva ao teste cutâneo com aspirina/AINH - não apresentam anticorpos IgE-específicos
- ❑ Não é baseada na reação antígeno-anticorpo e sim por uma ação farmacológica da droga (inibição da COX1)
- ❑ O diagnóstico é comprovado através dos testes de provocação



Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Quadro Clínico AINH

□ Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

Kaufman DW & Kelly JP. Clin Pharmacol 2001, 51:174-6.

- **373 casos – 47 AINH**
- **AINH com risco aumentado**
- **Risco maior para os Oxicans**



Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Quadro Clínico AINH

Urticária e angioedema

- Comum em urticária aguda
- >1/3 dos pacientes com UC exacerbam sintomas quando expostos a AINHs que inibem principalmente a COX1
- Dessensibilização: não se mostra tão eficaz

Reações anafiláticas:

- Pode ocorrer em pessoas que apresentam reação a somente uma droga, tolerando outros AINHs

Reações anafilactóides: (não relacionada a IgE)

- Induzida por mais do que um AINH quimicamente não relacionado

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

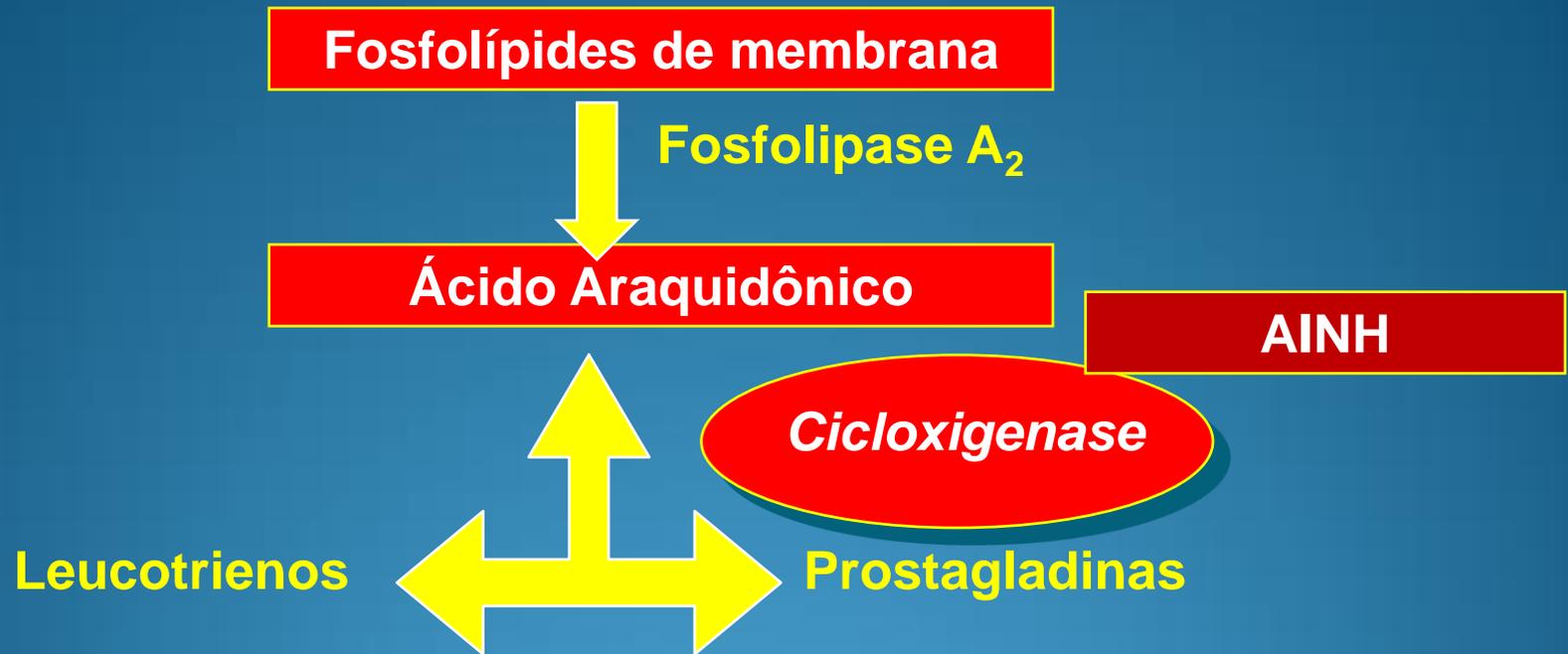
(Reação aos AINH)

Quadro Clínico AINH (Induzido por múltiplos AINEs)

❑ DIAGNÓSTICO:

- 2 ou mais reações a AINEs de grupos químicos diferentes
- Reações imediatas (<1h) ou não-imediatas (>1h)
- Mecanismo relacionado ao metabolismo do ácido araquidônico
- Provocação ?

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Patogênese (AINH)



❑ Outros mecanismos

- Degranulação de mastócitos (não mediada por IgE)
- Ativação do Sistema Complemento
- Sistema fibrinolítico – Cininas (Bradicinina)

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação aos AINH)
Quadro Clínico AINH (Induzido por único AINE)**

❑ DIAGNÓSTICO:

- **2 ou mais reações a AINEs de um único grupo químico e tolerância aos demais grupos**
- **Reações imediatas (<1h)**
- **Drogas mais frequentes: PIRAZOLONAS (dipirona)**

❑ Mecanismo IgE mediado ?

- **IgE específico?**
- **Teste de puntura/intradérmico**
- **Provocação**
- **30% das reações aos AINEs**

Sanchez-Borges 2010

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação aos AINH)
Diagnóstico (AINH)**

- História Clínica**
- IgE específica (Immunocap) ??**
- Testes Cutâneos**
- Teste de Provocação**

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Diagnóstico (AINH) – AAS

IGE ESPECIFICA ACIDO ACETILSALICILICO (C207) ??

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Outros AINEs	0,1 mg/mL	0,1 mg/mL	10%

❑ Protocolo de Provocação AAS:

<i>Dias</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
8:00	Placebo	AAS 30mg	AAS 150mg
11:00	Placebo	AAS 60mg	AAS 325mg
14:00	Placebo	AAS 100mg	AAS 650mg

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Diagnóstico (AINH) – Pirazolonas

IGE ESPECIFICO C59 DIPIRONA ???

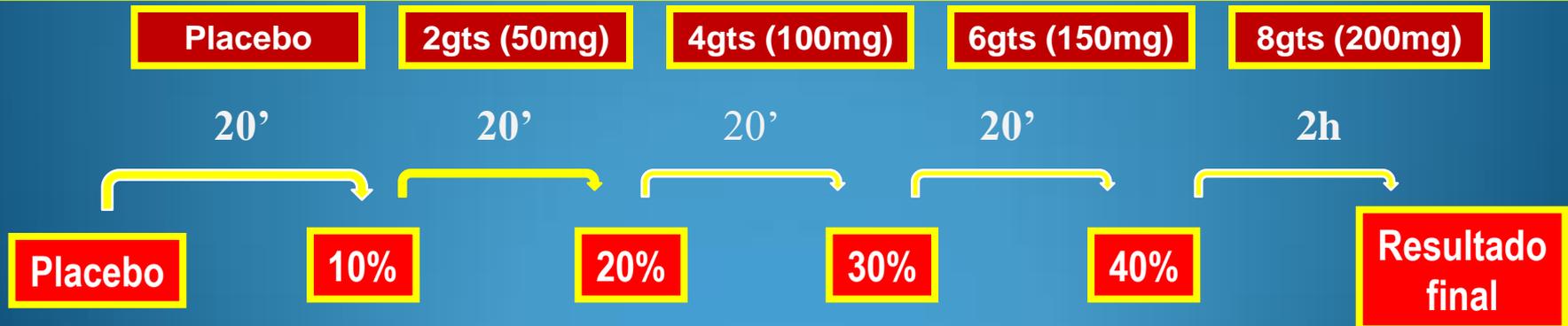
- 1ml - 20 gotas – 500mg (25mg/ gota)
- 1 gota – 25mg diluido em 10 ml SF = 2,5mg/ml ----- 2,5mg/ml diluido em 10 ml SF = 0,25mg/ml

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Pirazolonas	0,1 a 2 mg/mL	0,1 a 2 mg/mL	10%

□ TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

- Ambiente hospitalar
- Profissionais treinados
- Material para atendimento de emergência

Dipirona – 20 gts (500mg) – 1 gota (25mg)



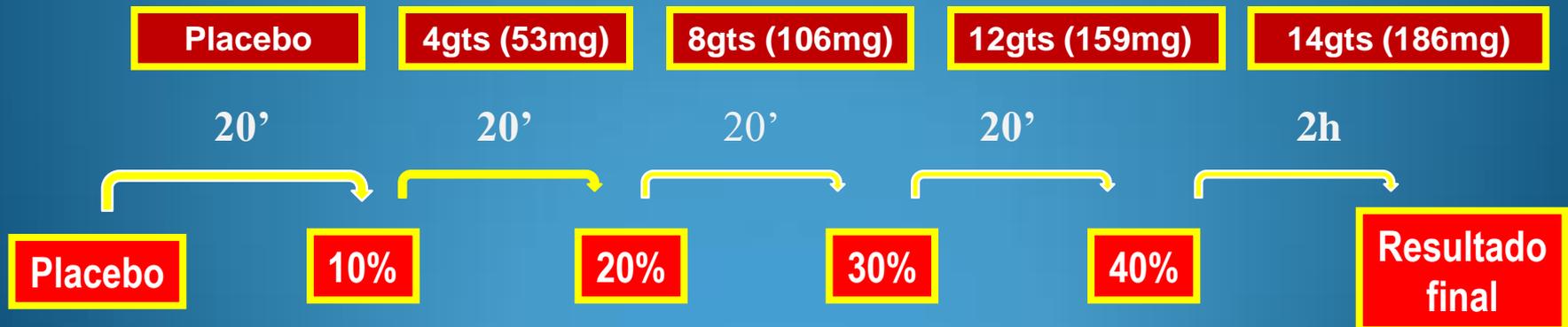
Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Diagnóstico (AINH) – Paracetamol

IGE ESPECÍFICO PARA PARACETAMOL (C209)

- 1ml - 15 gotas – 200mg (13,3mg/ gota)
- 1 gota – 13,3mg diluido em 10 ml SF = 1,33mg/ml ----- 1,33mg/ml diluido em 10 ml SF = 0,133mg/ml

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Outros AINEs	0,1 mg/mL	0,1 mg/mL	10%

Protocolo de Provocação Paracetamol: (38 gotas – aprox, 500mg)



Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação aos AINH) Diagnóstico (AINH) – Pirazolonas

IGE ESPECIFICO BENZIDAMINA ??? (NÃO ENCONTRADO)

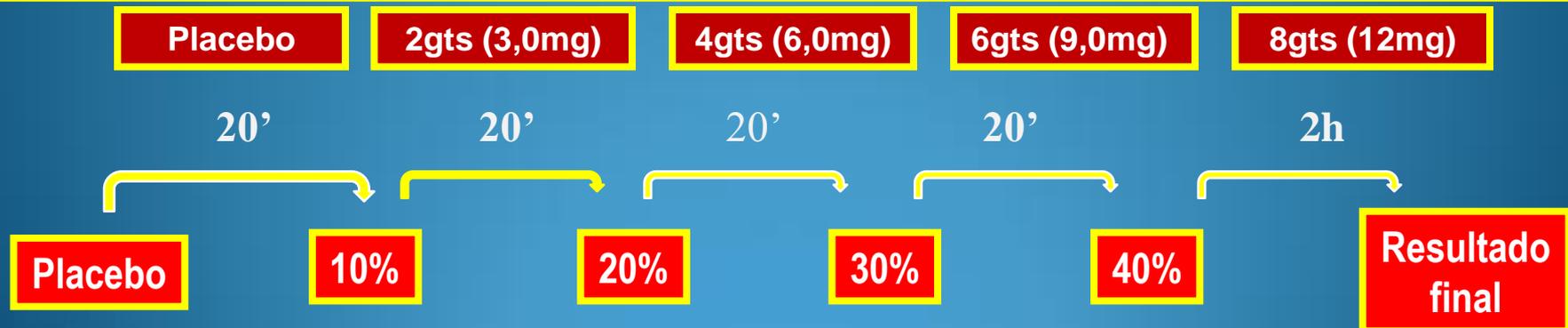
- 1ml - 20 gotas – 30mg (1,5mg/ gota)
- 1 gota – 1,5mg diluido em 10 ml SF = 0,15mg/ml

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Pirazolonas	0,1 a 2 mg/mL	0,1 a 2 mg/mL	10%

☐ TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

- Ambiente hospitalar
- Profissionais treinados
- Material para atendimento de emergência

Benzidamina – 20 gts (30mg) – 1gota (1,5mg)



**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação aos AINH)
Diagnóstico (AINH) – Conduta**

❑ Caso o paciente tenha reação ao Paracetamol:

1) Confirmar reação ao paracetamol (teste cutâneo)

- Teste de provocação oral (vide provocação anterior)

2) Se confirmada sensibilidade ou se há urgência:

- Teste de provocação com benzidamina (vide provocação anterior)

(Benflogin – drágeas 50 mg 3 a 4 x ao dia, gotas 20 gotas -30mg – 1gota/kg 3 a 4 x ao dia)

❑ OUTRAS POSSIBILIDADES:

- Coxibes
- Opiáceos
- Corticosteróides

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

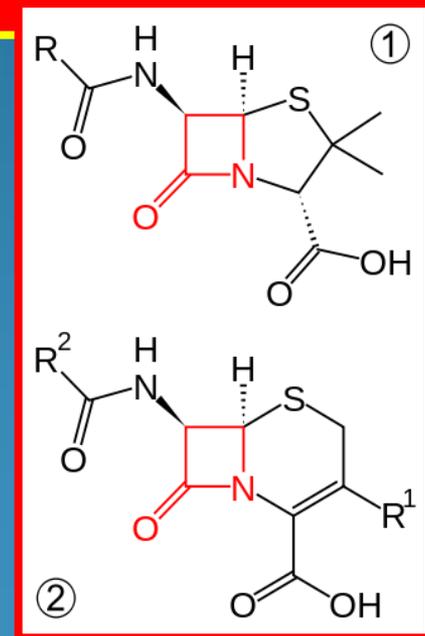
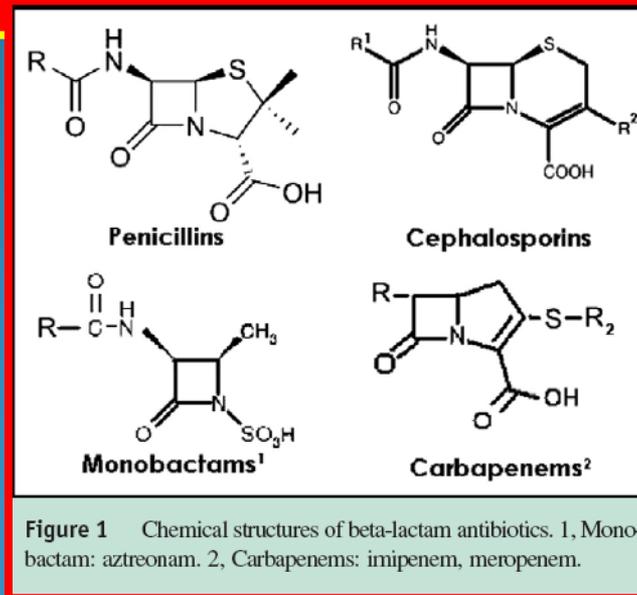
(Reação aos AINH)

Diagnóstico (AINH) – Conduta

- Suspende a droga
- Substituição da mesma
- Tratar sintomas
- Dessensibilização ???

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM - Antibióticos) Penicilina

- ❑ Hipersensibilidade: 10% pacientes internados
- ❑ Reações cutâneas são mais comuns que reações anafiláticas
- ❑ Ac contra penicilina geralmente é direcionado para o anel beta-lactâmico, portanto o paciente que é alérgico a um tipo de penicilina está em risco de apresentar reação para qualquer ATB beta-lactâmico

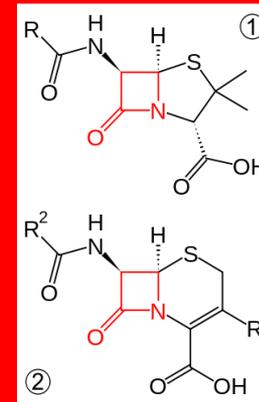


Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM - Antibióticos) Penicilina

❑ Dois grupos de metabólitos: (abertura do anel b-lactâmico)

- Determinantes maiores (ou principais, grupo peniciloil) → reações urticarianas e aceleradas

❑ Abertura do anel beta-lactâmico e formação do grupo peniciloil. É o principal determinante antigênico responsável pela formação de IgE e ativação de células T



- Determinantes menores (ou secundários – menor quantidade): benzilpeniciloato, benzilpeniloato e benzilpeniciloilamina) → reação imediata, anafilática

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM - Antibióticos)
Penicilina**

- ❑ **Classificação das reações de hipersensibilidade:**
- ❑ **Reações imediatas (ANAFILÁTICAS)**
 - Ocorrem em até 20 min se por via parenteral e até 1h se por via oral
 - Reações mediadas pela IgE
 - Em 95% dos casos são dirigidas contra os determinantes secundários
- ❑ **Reações URTICARIANAS e aceleradas**
 - Ocorre entre 1 e 72h após a administração
 - Em 95% dos casos, devido aos Acs contra os determinantes principais (grupo peniciloil)
- ❑ **Reações tardias**
 - São as mais comuns
 - Ocorrem após 72hs: erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução. Menos frequente reações não cutâneas como febre, doença do soro símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, etc...
 - Mecanismo fisiopatológico não conhecido

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM - Antibióticos) Penicilina X Reações Cruzadas

- ❑ Penicilinas semi sintéticas: alto índice de reações cruzadas
- ❑ Cefalosporinas causam reação em até 3% dos expostos
- ❑ Penicilinas X Cefalosporinas (reações cruzadas até 10%)
- ❑ Penicilina X Aztreonam: segura (Azactam)
- ❑ Cefalosporina X Aztreonam: segura (Azactam)
- ❑ Penicilina X Imipenem (Tienam): reação cruzada em 60%

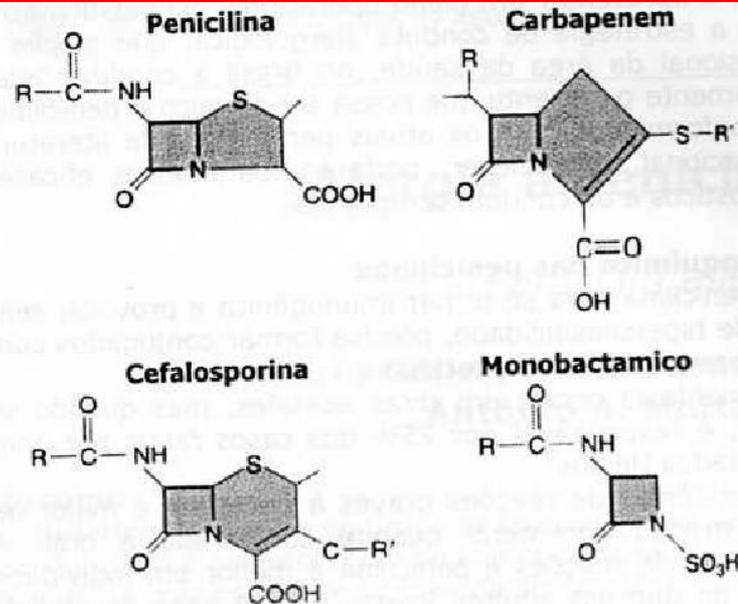


Figura 2 - Classes de antibióticos β-lactâmicos

Imenepem (Tienam)
Beta – lactâmico
Classe carbanepens

Aztreonam (Azactam)
Beta – lactâmico
Classe monobactâmico

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM - Antibióticos) Penicilina (Diagnóstico) – IgE in vitro

❑ Exames laboratoriais:

❑ Pesquisa de IgE in vitro:

- **Sensibilidade de baixa (30 -50%) - muitos falso negativos**
- **Especificidade boa**
- **Disponível apenas para Ac contra os determinantes principais**
(reações aceleradas / urticarianas mas não anafiláticas determinantes secundários)
- **Penicilina G (benzilpenicilina – EV ou IM)**
- **Penicilina V (benzilpenicilina v/o)**
- **Amoxicilina**
- **Ampicilina**
- **Cefaclor (Ceclor)**

❑ Propriedades farmacológicas das penicilinas

1. Benzilpenicilinas (penicilinas naturais):

- penicilina cristalina ou aquosa para uso EV com meia vida curta
- penicilina G procaína para uso IM com meia vida maior
- penicilina G benzatina para uso IM (depósito)
- penicilina V para uso oral

2. Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina)

3. Penicilinas resistentes as penicilinases (oxacilina)

4. Penicilinas de amplo espectro (piperacilina)

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM - Antibióticos)
Penicilina (Diagnóstico) – Testes cutâneos**

□ Testes cutâneos:

- Detectam aproximadamente 90 a 95% dos pacientes sob risco de reação alérgica aguda subsequente a administração de penicilina
- Falso positivos e falso negativos podem ocorrer:
- TC + entre pacientes com história negativa: 7%
- TC- entre pacientes com história positiva: menor que 1%

□ Os testes de hipersensibilidade imediata à penicilina devem ser realizados imediatamente antes da dose de antibiótico prescrita

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação RHM - Antibióticos)

Penicilina (Diagnóstico) – Testes cutâneos – Prick tests - Intradérmico

Testes cutâneos:

- Úteis somente para as reações que envolvem anticorpos da classe IgE

Não tem valor para:

- Exantema tardio
- Febre
- Anemia hemolítica
- Dermatite esfoliativa
- Sd Stevens Johnson
- Dermatite de contato
- Nefrite intersticial
- Doença do soro símile

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação RHM - Antibióticos)

Penicilina (Diagnóstico) – Testes cutâneos – Prick tests - Intradérmico

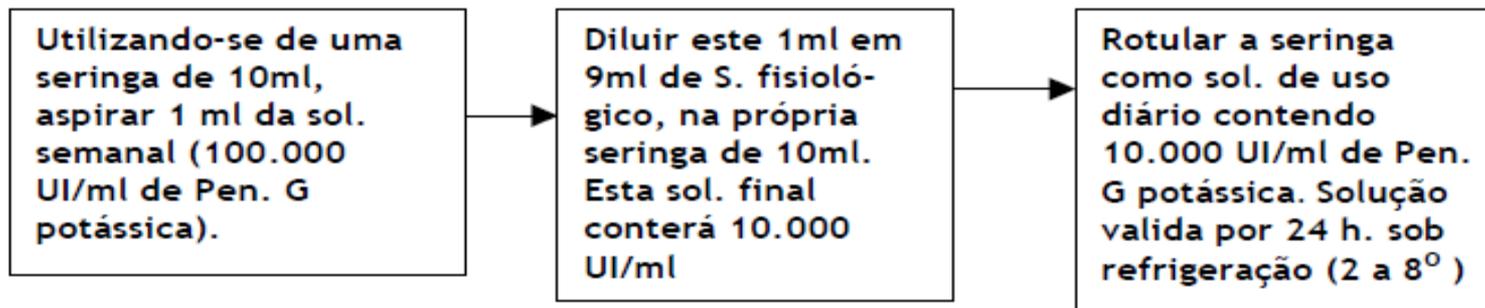
Resumo da preparação das soluções para o teste de puntura e intradérmico e da realização dos testes de puntura e intradérmico.

Preparo das soluções:

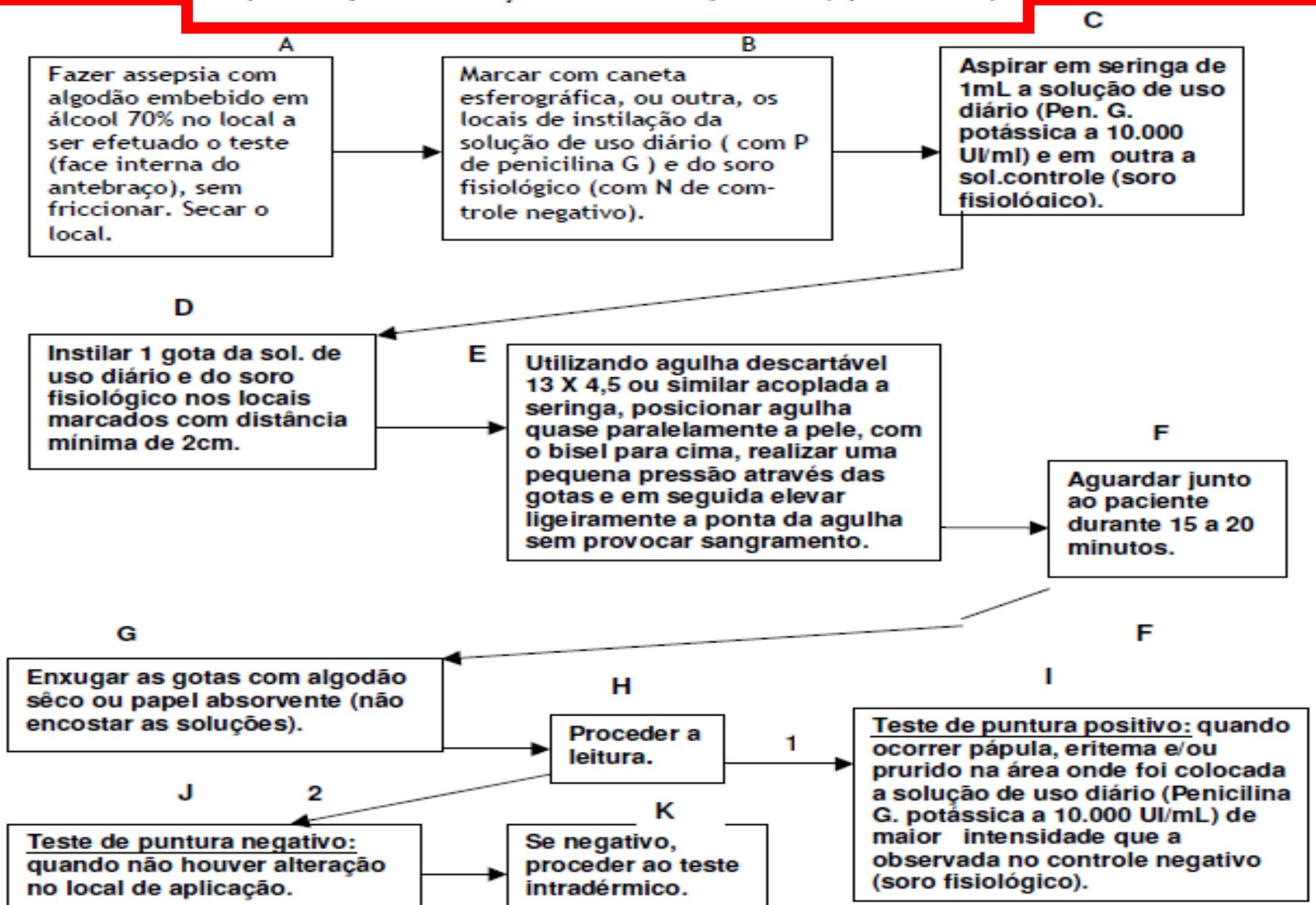
1-Preparo da solução semanal com 100.000 UI/mL de Penicilina G potássica.



2-Preparo da solução de uso diário, contendo 10.000 UI/mL de Pen. G potássica.



Seqüência para realização do teste de puntura ("prick test"):



Teste Intradérmico: Sequência para realização.

Seguir igual as etapas A, B e C do teste de Puntura.

Injetar 0,02 mL do soro fisiológico (sol. controle) e da solução de uso diário (10.000 UI/mL) via intradérmica na face interna do antebraço em locais previamente marcados, utilizando seringa com agulha 13X 4,5 ou similar (ambas irão formar pápulas de tamanhos similares no momento da aplicação, circunscrever as pápulas formadas.).

Aguardar junto com o paciente durante 20 minutos e fazer a leitura.

Teste intradérmico negativo: quando não houver alteração no local de aplicação em comparação ao controle.

Aplicação da penicilina injetável.

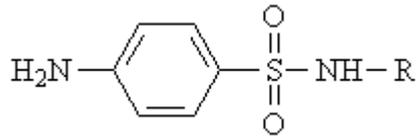
Teste intradérmico positivo: quando ocorrer elevação da pápula (com ou sem eritema no seu contorno), eritema e/ou prurido na área do local de aplicação da solução de Penicilina G. a 10.000 UI/mL.

Em caso de resultado positivo, encaminhar o paciente ao médico para as condutas necessárias.

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação RHM)

Sulfas



❑ Sulfonamidas:

- **Celecoxib** (Celebra)
- **Clortalidona** (Higroton)
- **Furosemida** (Lasix)
- **Hidroclorotiazida** (Moduretic)
- **Nimesulida** (sulfonanilideo -Nisulid)

❑ Sulfonamidas:

- **Sulfanilamidas** (Paraqueimol queimaduras)
- **Sulfametoxazol** (Bactrim)
- **Sulfasalazina** (Azulfin- colite)
- **Sumatriptano** (Sumax-enxaqueca)

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM) Sulfas

- ❑ **Sulfas com ação antimicrobiana:** diferem de outras medicações contendo sulfa pela presença de uma **amina aromática na posição N4**, que é necessária para a ação antibacteriana
- ❑ **Reações de hipersensibilidade são menos comuns em sulfonamidas com ação não - antibiótica**
- ❑ **Uso de drogas contendo sulfas em indivíduos com alergia a sulfa:**
 - **Contra-indicado:** celecoxibe (Celebra), clortalidona (Higroton) e hidroclorotiazida (Clorana)
 - **Cuidado:** furosemida

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM)
Sulfas (Quadro Clínico)**

☐ Quadro clínico:

- **Anafilaxia**
- **Urticária**
- **Eritrodermia (eritema generalizado, crônico e que se acompanha de descamação)**
- **Erupção fixa a droga**
- **Eritema multiforme**
- **Exantema macular**
- **Sd Stevens Johnsons**
- **NET**

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM) Contrastes Iodados

❑ Empregados em cateterização cardíaca, tomografia computadorizada, intervenções e procedimentos neurológicos e vasculares, mielografia, fluoroscopia, etc

❑ Contrastes convencionais

- Iônicos e de alta osmolaridade
- São administrados na forma de sais com percentagens variáveis de Sódio ou Metilglucamina (impedem a expulsão rápida do produto de contraste)

❑ Compostos de baixa osmolaridade

- Provocam menos reações adversas
- Alto custo

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM) Contrastes Iodados (Manifestações Clínicas)

❑ Reações vaso-vagais:

- Não estão relacionadas ao composto iodado
- Medo do procedimento
- Ansiedade, bradicardia, sensação de morte eminente, hipotensão, palpitação, tontura

❑ Liberação de histamina

- Hipersensibilidade IgE mediada
- Ativação direta de mastócitos e basófilos
- Ativação do Complemento – anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a – produzem quimiotaxia e ativação de mastócitos)

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM)
Contrastes Iodados (Patogênese)**

- ❑ Características clínicas inconsistentes com mecanismo IgE-mediado:**
 - Reações ocorrem sem exposição prévia**
 - Após uma reação, pode não apresentar outra**
 - Testes cutâneos são inconsistentes**
 - Evidências conflitantes de maior risco em atópicos**

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos

(Reação RHM)

Contrastes Iodados

Conduta em pacientes com História de reação prévia a Contrastes Iodados

- Avaliar o tipo de reação prévia e a necessidade do novo procedimento
- Explicar que o pré-medicação reduz o risco e gravidade de nova reação
- Recomendar contraste de baixa osmolaridade
- Certificar-se que o centro e equipe onde será realizado o procedimento estão preparados para atender reações generalizadas graves

Pré-medicação:

- Prednisona 40mg VO 12h, 8h e 1h antes do procedimento
- Difenidramina 50mg IM ou outro anti H1 VO 1h antes do procedimento (dose dobrada vo)
- Recomendar contrastes de baixa osmolaridade

- Pré-medicação com antihistamínico e corticóide diminui as reações mais leves e reduz (mas não evita) as reações mais graves – risco reduz para até 4%

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM)

Contrastes Iodados (Conduta em reação anafilactóide/anafilática)

- Adrenalina (1:1000) (0,01mg/kg–/IM)**
- Hidrocortisona (2-10mg/kg EV)**
- Prometazina/Difenidramina**
- Bradicardia – Atropina (0,3 a 0,6mg – ampolas 0,5mg/1ml)**
- Drogas vasoativas – Dopamina**
- Fibrilação ventricular – Cardio-versão (200-360J)**

Utilizar, se possível, contrastes não iodados como gadolínio e outros

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM) Contrastes Iodados (Testes cutâneos)

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Contrastes iodados	Puro	1/10	Puro
Gadolíneo	Puro	1/10	NA
Azul patente	Puro	1/10	NA
Azul de metileno	–	1/100	NA
Fluoresceína	Puro	1/10	Puro

- ❑ **Azul patente:** usado em **linfangiografia**, **cps reveladores de placa dentária**
- ❑ **Azul de metileno:** tratamento de doenças, como de **infecção urinária**, uso em **doenças mentais**, como o **Alzheimer**, capacidade de atacar os radicais livres, que são causados principalmente pelo stress oxidativo
- ❑ **Fluoresceína:** utilizado como uma ferramenta de diagnóstico na área de **oftalmologia** (gota no olho, para diagnosticar várias desordens da superfície do olho, como abrasão da córnea, úlcera de córnea e infecção herpética da córnea), Administrada **oralmente ou injetada intravenosamente para produzir um angiograma**, e diagnosticar doença retinal, degeneração macular, retinopatia diabética, etc

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (reações adversas)

(Reação RAD - RHM)

Anestésicos locais (classificação das reações)

□ Reações

- Reação psicossomática (**vasovagal**)
- **Reação tóxica** (SNC, Cardiovascular)
- **Anafilática/Anafilactóide**
- **Idiosincrasia**

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (reações adversas)
(Reação RAD - RHM)
(Psicossomática/Tóxica/Anafilática-Anafilactóide/Idiosincrasia)

❑ Resposta Psicossomática (mais comum)

❑ Sintomas

- Dispnéia / Taquipnéia
- Taquicardia
- Hipertensão
- Parestesias periféricas
- Síncope (Desmaio)

❑ Toxicidade sistêmica

❑ Uma vez na corrente sanguínea o início dos sintomas pode ser muito rápido

❑ Afeta predominantemente o SNC:

- Tremores, calafrios, convulsões, tontura, coma e comprometimento respiratório

❑ Cardiovascular

- Diminuição da contratilidade miocárdica
- Anormalidades de condução – alargamento QRS, bloqueio átrio-ventricular e assistolia

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (reações adversas)
(Reação RAD - RHM)
(Psicossomática/Tóxica/Anafilática - Anafilactóide/Idiossincrasia)

❑ Reação Anafilática Alérgica

- **Reação de Hipersensibilidade Tipo I – mecanismo mediado por IgE (raras, cerca de 1%. Quando ocorrem são potencialmente intensas e graves)**

❑ Reação Anafilática não alérgica (Anafilactóide)

- **Mecanismo não IgE mediado**
- **São considerados alérgenos incompletos**
- **Tipicamente possuem PM entre 200 e 300 kDa – insuficiente para gerar produção de IgE específica**
- **Haptenos**

❑ Idiossincrasia

- **Resposta anormal que ocorre em indivíduos susceptíveis**
- **Diferente dos efeitos farmacológicos da droga**

❑ Exemplo:

- **Metahemoglobinemia – prilocaína, benzocaína:**
- **Metabólitos da droga oxidam o Fe da Hemoglobina normal para a forma férrica produzindo metahemoglobina que não transporta O₂**

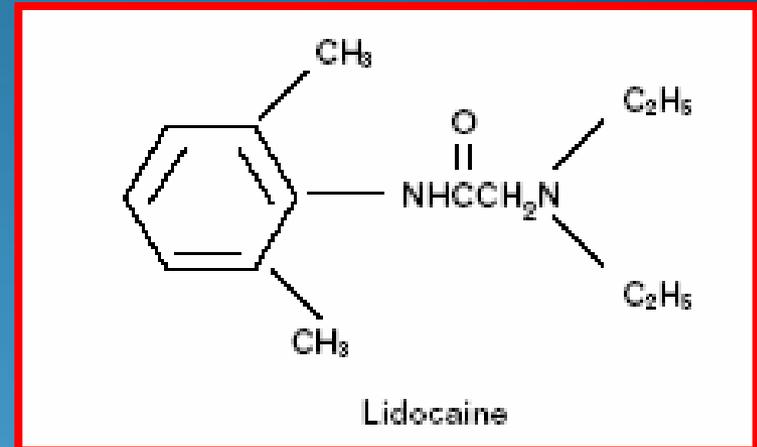
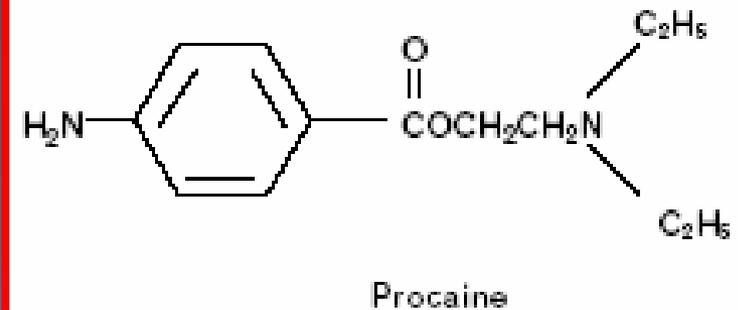
Anestésicos locais

GRUPO I : Ésteres do ácido benzóico

Amidricaina	Metabutetamina
Butacaina	Piperocaina
Benzocaina	Procaina
Butetamina	Procainamida
Clorprocaina	Proparacaina
Ciclometacaina	Propoxicaína
Isobucaina	Tetracaina
Meprilcaina	

GRUPO II: Amidas

Articaina	Lidocaina
Bupivacaina	Mepivacaina
Dibucaína	Oxetazaina
Diciclone	Fenacaina
Diperodon	Ropivacaina
Etidocaina	Prilocaina



- ❑ Ésteres do Ac Benzóico (Grupo I) – responsáveis pela maioria das reações
- ❑ Reatividade cruzada ocorre entre os membros do Grupo I
- ❑ Não há reatividade cruzada entre Grupo I e II
- ❑ Geralmente, os anestésicos do grupo II não reagem cruzadamente entre si, apesar de relatos recentes – Lidocaina x Prilocaina

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (reações adversas)
Conduta no indivíduo com suspeita de alergia aos anestésicos locais
História - IgE específica – Testes Cutâneos

❑ História cuidadosa e detalhada

- **História médica pregressa**
- **Agente e concentração utilizados**
- **Intervalo de tempo entre administração e os primeiros sintomas**
- **Sintomas relatados**

❑ Conversar com o profissional que administrou o agente ??

❑ IGE ESPECÍFICO PARA XYLOCAÍNA (LIDOCAÍNA) - C232 ??

❑ Testes Cutâneos

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Anestésicos locais	Puro	1/10	Puro

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (reações adversas)
Conduta no indivíduo com suspeita de alergia aos anestésicos locais
Testes de Provocação para anestésicos locais

□ Indicações:

- **Excluir reação de hipersensibilidade em paciente sem história sugestiva.**
- **Fornecer alternativas seguras em pacientes sabidamente alérgicos e comprovar tolerância a determinadas drogas.**
- **Excluir reações cruzadas com drogas quimicamente relacionadas em pacientes sabidamente alérgicos.**
- **Estabelecer diagnóstico em pacientes com história sugestiva e testes *in vivo* (teste cutâneo) negativo.**

□ Contra-indicações

- **Manifestações graves ou sistêmicas**
- **Teste reservado, normalmente, a serviços de referência**

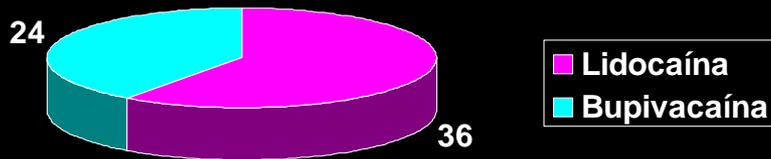
RHM

Diagnóstico (Testes de Provocação) Protocolos dos Testes de provocação

- ❑ Protocolo escolhido depende do padrão de reação (imediate x não imediata, grave ou não grave).
- ❑ Reações imediatas, é sugerido, 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. (discute-se, se muitas etapas poderiam aumentar o risco de uma dessensibilização parcial, o que levaria a testes falso-negativos ?)
- ❑ 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
- ❑ Em reações mais graves, como anafilaxia, a tendência é aumentar uma etapa inicial (1%, 9% e 90%).
- ❑ 10% - 30% - 60% ???

Testes de Provocação com Anestésicos Locais

- ❑ Período: julho 2003 a março 2007
- ❑ Total de provocações: 60
- ❑ Resultados: todos negativos



- ❑ Considerar outras possíveis causas:
 - Vasoconstritores
 - Conservantes (Parabenos, Sulfitos)
 - Látex

Algoritmo para avaliação do paciente com suspeita de alergia aos anestésicos locais

Serviços de Referência

Cuidado com Reações Sistêmicas

Suspeita de reação psicossomática:

- Prick test simples-cego com placebo
- Pode fazer Intradérmico e/ou provocação com diluente

Prick test com a droga não diluída + controles positivo e negativo

Intradérmico com 0,02ml (diluição 1:100 – 1:10 ?)

Se negativo

- Provocação subcutânea com 0,1ml da droga não diluída (10%)
- Provocação subcutânea com 1ml da droga não diluída (90%)

Se positivo

- Orientação para o paciente e familiares

Se negativo

- Liberar uso terapêutico

Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos
Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC/FMUSP
(Protocolo Anestésicos Locais)

- ❑ **Se o agente é conhecido – usar outra amida no teste**
- ❑ **Se história não está muito clara ou o agente é desconhecido – Lidocaína (amida)**

❑ **Protocolo: (resumido)**

Cuidado com Reações Sistêmicas

- **Prick test – não diluído + controles**
- **Intradérmico – (1:100) – 1:10 – (1:1?)**
- **Administração subcutânea (provocação com placebo, 10%, 90%)**

- ❑ **A preparação utilizada não deve ter conservantes ou vasoconstritores para minimizar falso-positivos**
- ❑ **Alguns estudos questionam a eficácia dos testes cutâneos – 10 a 36% apresentam resultados falso-positivos**

- **Phillips JF et al. Am J Med Sci 2007;334(3):190-6.**

Anestésicos Locais

Conclusões

1. Reações de **hipersensibilidade tipo I** são raras
2. Anestésicos locais podem causar **reações anafilatóides**
3. Na **suspeita de “alergia”** o paciente deve ser encaminhado ao **alergista**
4. **Testes cutâneos / provocação** – confirmam o agente causal ou identificam uma alternativa terapêutica

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM)
Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral**

❑ Mecanismos: (mais comuns)

- Hipersensibilidade mediada por **IgE (Látex)**
- Ativação do **Complemento**
- **Liberação direta de histamina (Relaxantes musculares, opióides)**

❑ Anafilaxia: 1 cada 5000 a 25000

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM)
Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral**

- ❑ **Dificuldade em diferenciar reações imunes e não imunes: ↑ variedade de medicamentos utilizados, em curto período de tempo**
- ❑ **Os sinais e sintomas diferem de uma anafilaxia não relacionada a anestesia: (paciente inconsciente)**
 - **Sintomas como prurido, tontura, vertigem e dispnéia estão ausentes no paciente anestesiado**
 - **Sinais mais comuns: ausência de pulsação, dificuldade na ventilação**

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM)
Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral**

❑ Causas prováveis de anafilaxia ou reação anafilactóide:

- **Relaxante muscular: 70%**
- **Antibióticos**
- **Agentes Indutores ou Hipnóticos**
- **Analgésicos Opióides**
- **Látex**

❑ Pode ocorrer a qualquer tempo durante a anestesia:

- **90% das reações aparecem na indução anestésica, dentro de minutos ou segundos após a injeção intravenosa de algum agente, tal como relaxante muscular ou antibióticos**
- **Se os sinais aparecem mais tardiamente, durante a manutenção da anestesia, sugere reação ao látex, expansores de volumes ou corantes**

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM – Relaxantes Musculares)
Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral**

❑ Relaxantes musculares

- **1/10.000 anestésias gerais, sendo 10% fatais**
- **Succinilcolina, pancuronium, vecuronium, D-tubocurarine**
- **Geralmente por desgranulação direta de mastócitos, mas há casos descritos de mecanismos IgE mediados**
- **Há reação cruzada entre miorrelaxantes, atribuído ao grupamento amônio quaternário e terciário.**

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Atracúrio	1 mg/mL	0,01 mg/mL	NA
Cisatracúrio	2 mg/mL	0,02 mg/mL	NA
Mivacúrio (Menor tempo de ação)	0,2 mg/mL	0,002 mg/mL	NA
Rocurônio	10 mg/mL	0,05 mg/mL	NA
Vecurônio	4 mg/mL	0,4 mg/mL	NA
Pancurônio	2 mg/mL	0,2 mg/mL	NA
Suxametônio	10 mg/mL	0,1 mg/mL	NA

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM – Agentes Indutores ou Hipnóticos) Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral

❑ Agentes indutores ou hipnóticos

- Reações alérgicas são raras, mas podem ocorrer: 1:30.000
- Maioria: desgranulação direta
- Halotano (inalação), propofol, benzodiazepínicos, thiopental, etomidato, etc

❑ Thiopental

- Anestésico barbiturato (solução injetável)
- Maioria das reações: IgE mediadas ?
- Reações acontecem após exposições repetidas
- Taxa de mortalidade relativamente alta
- Clínica: manifestações cutâneas, taquicardia, hipotensão e broncoespasmo

❑ Etomidato

- Não barbiturato (EV)
- Pobre liberador de histamina

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Tiopental	25 mg/mL	2,5 mg/mL	NA
Propofol	10 mg/mL	1 mg/mL	NA
Quetamina	10 mg/mL	1 mg/mL	NA
Etomidato	2 mg/mL	0,2 mg/mL	NA
Midazolam	5 mg/mL	0,5 mg/mL	NA

**Reações de Hipersensibilidade a medicamentos
(Reação RHM – Analgésicos opióides)
Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral**

- ❑ **Analgésicos opióides**
- ❑ **Na maioria das vezes por degranulação direta de mastócitos**
- ❑ **Normalmente mastócitos de pele: portanto são reações geralmente limitadas a prurido, urticária e leve hipotensão**
- ❑ **Geralmente interpretados erroneamente como reações alérgicas**
- ❑ **Não há evidências de reatividade cruzada nas diferentes subclasses:**
 - **Fenantrenos (morfina, codeína),**
 - **Fenilpiperidinas (alfentanil, fentanil, remifentanil, sufentanil, meperidina)**
 - **Difenilheptanos (metadona, propoxifeno)**

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico	Teste de contato
Fentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL	NA
Alfentanil	0,5 mg/mL	0,05 mg/mL	NA
Sulfentanil	0,005 mg/mL	0,0005 mg/mL	NA
Remifentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL	NA
Morfina	1 mg/mL	0,01 mg/mL	NA

Reações de Hipersensibilidade a medicamentos (Reação RHM) Reações de hipersensibilidade em Anestesia Geral

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. Observar contra indicações

Precauções 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.