



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EUDIANA VALE FRANCELINO

**INVESTIGAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA E NÃO ALÉRGICA A
MEDICAMENTOS: PROPOSTA DE MODELO DE IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO**

FORTALEZA

2019

EUDIANA VALE FRANCELINO

INVESTIGAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA E NÃO ALÉRGICA A
MEDICAMENTOS: PROPOSTA DE MODELO DE IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Doutor(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aparecida Tiemi Nagao-Dias.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F884i Francelino, Eudiana Vale.

INVESTIGAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA E NÃO ALÉRGICA A
MEDICAMENTOS: PROPOSTA DE MODELO DE IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO /
Eudiana

Vale Francelino. – 2019.

184 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof.^a Dr.^a Aparecida Tiemi Nagao-Dias.

1. Hipersensibilidade a drogas. 2. Testes cutâneos. 3. Polimorfismo genético. I. Título.

CDD 615

EUDIANA VALE FRANCELINO

INVESTIGAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA E NÃO ALÉRGICA A
MEDICAMENTOS: PROPOSTA DE MODELO DE IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor (a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Aparecida Tiemi Nagao-Dias (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos
Universidade Federal do Recôncavo Baiano (UFRB)

Prof.^a Dr.^a Mirian Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr.^a Patricia Barros Nunes
Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS)

Dr.^a Eugénie Desirée Rabelo Neri Viana
Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)

À minha querida mãe, pelo carinho, amor, compreensão e total dedicação para meu crescimento como ser humano.

Ao meu pai, pelo incentivo à minha independência durante os percursos da vida a serem enfrentados.

Aos meus avós, principalmente ao avô Raimundo Vale (*in memorian*) pela garra, perseverança e por acreditar na minha capacidade e meu avô Antônio Oliveira (*in memorian*) um exemplo de escritor no seio familiar.

Aos meus irmãos, Eudes Filho, Mariana e Alana, pelo amor fraterno, pelas rodas de conversas e paciência nos momentos familiares.

Ao meu amigo desde sempre Márcio, pela sua cumplicidade, generosidade, ponto de equilíbrio nos momentos tempestuosos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, presente em tudo que me faz bem, e que tem contribuído para a existência da vida e paz espiritual, instrumentos indispensáveis para o desempenho de minhas atividades.

À Professora e minha orientadora, Aparecida Tiemi, que me escolheu e me permitiu entrar no seu universo científico da Imunologia, além de fazer parte de seu cotidiano de doação ao próximo e nos sensibilizar nessa tarefa sublime.

Aos médicos que contribuíram para o desenvolvimento da pesquisa. Notadamente destaco aqui a Dr.^a Janaira, uma grande incentivadora e entusiasta da área.

À Professora Mírian pela minha dispensa, para que eu desenvolvesse meu trabalho acadêmico associado às minhas atividades como servidora da UFC.

Aos secretários Maxwilliam, Ana Cláudia, Jéssica e Juliana pela dedicação nos trabalhos de atendimento e disponibilidade em receber os alunos.

Em especial ao William e a Jéssica pelos momentos de lazer dentre conversas, gargalhadas formando nosso quarteto fantástico com nossa querida Elita Mendes.

À Raimundinha, minha eterna gratidão pela sua amizade e carinho e ao secretário Rafael pela contribuição nas discussões de temas relevantes do dia a dia do departamento.

A todos os acadêmicos de Farmácia que fizeram e fazem parte da equipe do Centro de Farmacovigilância do Ceará, contribuindo com o estudo dos casos clínicos e o interesse na participação de trabalhos científicos, dando continuidade aos projetos existentes.

Gratidão especial às estagiárias que participaram ativamente deste trabalho: Elana, Angelina, Sarah, Natália, Andressa e Gabriela.

Aos colegas doutorandos, destacando aqui, Raphael, hoje doutor, pelo companheirismo, desabafos, incentivos para que o caminho fosse percorrido e o destino final alcançado.

À colega Doutora Luciana Mabel, pelo trabalho em conjunto na pesquisa e pela força no dia a dia.

Ao Nei-Xiu, mestre da ioga, prática que procura manter minha mente leve e concentrada.

A todos os pacientes e familiares, que me concederam a oportunidade de atender suas demandas no âmbito da alergia medicamentosa, com o intuito de auxiliar o diagnóstico médico e diminuir o vácuo existente entre eles e o acesso a um serviço público com essa especificidade.

RESUMO

As reações de hipersensibilidade representam 15% do universo das reações adversas a medicamentos, estando entre os mais implicados os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). O objetivo do presente trabalho foi estabelecer um modelo de serviço de teste alérgico a medicamentos (STAM) para implantação em hospitais públicos. Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo. O serviço foi implantado inicialmente no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)/Universidade Federal do Ceará (UFC). Uma das principais características do STA é apresentar uma natureza multidisciplinar. No ambulatório do HUWC, era realizada busca ativa de pacientes com farmacodermias ou através de notificação espontânea feita pelo dermatologista. Diante de suspeita, eles eram encaminhados para avaliação de uma alergologista voluntária do projeto. Até a finalização do trabalho, foram realizados 77 testes, sendo 41 testes de puntura, 12 testes intradérmicos e 24 testes epicutâneos. Um teste epicutâneo resultou em positividade para oxacilina. Não pôde ser realizado o teste de provocação nos pacientes que apresentaram negatividade nos testes devido à falta de um alergologista no *staff* do hospital e pela falta de uma sala de emergência disponibilizada para o STA. O STA foi também implantado no serviço de Imunoalergologia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), onde se iniciou uma parceria muito produtiva. Até o momento, foram realizados 3 mutirões de testes cutâneos para beta-lactâmicos. Vinte e quatro pacientes foram submetidos ao teste com penicilina (10.000UI/ml), ceftriaxona (2mg/ml) e ampicilina (20mg/ml), sendo que uma criança apresentou positividade no teste intradérmico com ceftriaxona e negatividade nos testes para penicilina e ampicilina. Seis testes de provocação oral foram realizados, sendo que nenhum resultou em positividade. Deu-se ainda início a um núcleo para estudo de polimorfismo genético na hipersensibilidade não alérgica a AINES. Cinquenta e cinco pacientes com hipersensibilidade múltipla a AINES (previamente diagnosticados no STA) e 95 controles sem hipersensibilidade foram selecionados, e um banco genético foi criado com as amostras de DNA extraído das amostras de sangue periférico coletadas dos pacientes e controles. No presente trabalho, foram estabelecidas técnicas de polimorfismo de comprimento de fragmento para análise de IL-10 (592 C>A) e leucotrieno-sintase(-444A>C). Os resultados de IL-10 (592 C>A) são parciais e mostram que o alelo C, correspondente

a uma maior quantidade de interleucina 10, estava bastante frequente nos casos. Quanto a leucotrieno-sintase (-444A>C), acredita-se que houve algum problema técnico, pois a totalidade das amostras, tanto caso como controles, apresentaram 100% de genótipo heterozigoto. O teste alérgico a medicamentos tem propiciado uma importante integração entre os profissionais de saúde envolvidos e representa efetivamente um serviço de grande benefício ao paciente, já que existe como meta o diagnóstico de alergia a medicamentos. Além disso, a criação do núcleo de estudo em polimorfismo genético na hipersensibilidade não alérgica a AINES representa um grande avanço para o conhecimento dos mecanismos presentes nesse tipo de hipersensibilidade.

Palavras-chave:Hipersensibilidade a drogas. Testes cutâneos. Polimorfismo genético. Anti-inflamatórios não esteróides. Beta-lactâmicos.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions represent 15% of the universe of adverse drug reactions, among which the most implicated are antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The objective of the present study was to establish a model an allergic drug testing service (STA) for implantation in public hospitals. It is a descriptive and prospective study. The service was initially implemented at the Dermatology Outpatient Clinic of the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) / Federal University of Ceará (UFC). One of the main features of STAM is of a multidisciplinary nature. At the outpatient clinic of the HUWC, active search was performed for patients with pharmacodermia or spontaneous notification by the dermatologist. Upon suspicion, they were referred for evaluation by a volunteer project allergist. By the end of the work, 77 tests were performed, being 41 puncture tests, 12 intradermal tests and 24 epicutaneous tests. An epicutaneous test resulted in oxacillin positivity. Provocation testing could not be performed on patients who tested negative due to the lack of an allergist in the hospital staff and the lack of an emergency room available to the STA. The STA was also implemented in the Immunoallergology service of Albert Sabin Children's Hospital (HIAS), where a very productive partnership began. So far, 3 beta-lactam skin test) by conducting in groups of 10 patients during a half-day period three times a year have been performed. Twenty-four patients underwent penicillin (10,000 IU/MI), ceftriaxone (2 mg/mL) and ampicillin (20 mg/mL) test, and one child had a positive ceftriaxone intradermal test and a negative test for penicillin and ampicillin. Six oral challenge tests were performed, none of which resulted in positivity. A nucleus of study was also started to evaluate genetic polymorphism in non-allergic hypersensitivity to NSAIDs. Fifty-five patients with multiple hypersensitivity to NSAIDs (previously diagnosed in STA) and 95 controls without hypersensitivity were selected and a genetic library was created with DNA samples extracted from peripheral blood samples collected from patients and controls. In the present work, fragment length polymorphism techniques were established for analysis of IL-10 (592 C> A) and leukotriene synthase (-444A> C). The IL-10 results (592 C> A) are partial and show that the C allele, corresponding to a larger amount of interleukin 10, was quite frequent in the cases. As for leukotriene synthase (-444A> C), it is believed that there was some technical problem because all samples, both case and controls, presented 100% heterozygous genotype. The STA has provided an important integra-

tion between the health professionals involved and effectively represents a service of great benefit to the patient, since there is a goal of diagnosing drug allergy. In addition, the creation of the genetic polymorphism nucleus of study in non-allergic hypersensitivity to NSAIDs represents a great advance for the knowledge of the mechanisms present in this type of hypersensitivity.

Keywords: Drug hypersensitivity. Skin testing. Genetic polymorphism. Anti-Inflammatory Agents. Beta-lactams.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos testes de hipersensibilidade do tipo I	46
Figura 2 - Fluxograma dos testes in vivo de hipersensibilidade de tipo IV	47
Figura 3 - Testes de puntura	48
Figura 4 - Teste intradérmico de leitura imediata.....	48
Figura 5 - Teste epicutâneo.....	49
Figura 6 - Reuniões mensais de discussão do projeto com médicos, residentes e internos do Ambulatório de Dermatologia	52
Figura 7a - Instrumento descritivo na forma de folheto sobre o Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos.....	53
Figura 7b - Instrumento descritivo na forma de folheto sobre o Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos	53
Figura 8 - Cartaz Informativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos	54
Figura 9a - Folheto educativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos.....	54
Figura 9b - Folheto educativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos.....	55
Figura10 - Realização do I Workshop sobre Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos do HUWC	56
Figura 11 - Sala de pequenas cirurgias do Ambulatório de dermatologia do HUWC onde seriam realizados os testes de puntura e intradérmicos.....	57
Figura 12 - Fluxograma das etapas de manipulação do(s) fármaco(s) para o(s) teste(s) alérgico(s) no setor de Farmacotécnica do HUWC	59
Figura 13 - Leitura do teste de puntura.....	60
Figura 14 - Busca ativa de pacientes com história de alergia medicamentosa no Ambulatório de Dermatologia, HUWC	61

Figura 15 - Esquematização do encaminhamento dos pacientes ao STA.....	61
Figura 16 - Fluxograma de atendimento dos pacientes no serviço	62
Figura 17 - Manifestações clínicas reportadas pelos pacientes (n=68) com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos avaliados pelo alergologista STA (2014-2017).....	63-64
Figura 18 - Realização de teste epicutâneo com oxacilina com positividade na leitura de 48 h (+++) (2014-2016)	67
Figura 19 - Paciente com suspeita de Síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas/reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (SHF/DRESS)	68
Figura 20 - Fluxograma de atendimento ao paciente pediátrico com hipersensibilidade alérgica a β -lactâmicos	89
Figura 21- Fluxo de investigação de suspeitas de alergia a β -lactâmicos em pacientes pediátricos.....	93
Figura 22 - Seleção de pacientes com hipersensibilidade a múltiplos AINES.....	100
Figura 23 - Eletroforese em gel de poliacrilamida 6% corado com coloração de prata de amostras de DNA de indivíduos não alérgicos para análise do polimorfismo de DAO (+8056 A/C) através da técnica de PCR-RFLP	105
Figura 24 - Eletroforese em gel de poliacrilamida 6% corado com coloração de prata de amostras de DNA de indivíduos não alérgicos para análise do polimorfismo de IL10 (592 C/A) através da técnica de PCR-RFLP	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Informações gerais sobre os pacientes avaliados pelo alergologista (n=68)	62
Tabela 2 -	Medicamentos utilizados nos testes epicutâneos para avaliação de hipersensibilidade não imediata.....	65-66
Tabela 3 -	Medicamentos utilizados nos testes epicutâneos para avaliação de hipersensibilidade não imediata	66
Tabela 4 -	Informações gerais de custos para realização dos testes alérgicos (2015)	74
Tabela 5 -	Valor unitário dos fármacos para implantação dos testes alérgicos em um serviço (2015)	74
Tabela 6 -	Informação sobre custo do deslocamento do paciente ao serviço de testes alérgicos (2015)	75
Tabela 7 -	Descrição das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes atendidos no Serviço de Testes Alérgicos do HIAS, Fortaleza, Brasil (2015-2018)	91
Tabela 8 -	Resultados de testes de puntura, intradérmico e provocação oral realizados em pacientes pediátricos com alergia a β -lactâmicos no Serviço de Testes Alérgicos do Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brasil (2015-2018)	92
Tabela 9 -	Condições para a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) e obtenção dos produtos de PCR	102
Tabela 10 -	Distribuição genotípica e frequência alélica da IL- 10 (-592 C/A) em pacientes com hipersensibilidade AINES	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Descrição das reações de hipersensibilidade por AINES.....	31
Quadro 2 -	Aspectos importantes na história clínica do paciente com suspeita de alergia a medicamentos	35
Quadro 3 -	Testes diagnósticos utilizados na investigação das reações alérgicas a medicamentos	36
Quadro 4 -	Escore para o teste epicutâneo	49
Quadro 5 -	Perfil dos indicadores com relação ao atendimento geral do Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos (STAM, 2017).....	50
Quadro 6 -	Perfil dos indicadores com relação a efetividade do atendimento do Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos (STAM, 2017)...	51
Quadro 7 -	Componentes necessários para atendimentos de emergência no serviço de teste alérgico a medicamentos (STA).....	58
Quadro 8 -	Resultado do indicador relacionado ao atendimento utilizado no Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos	70
Quadro 9 -	Resultado do indicador relacionado a efetividade do atendimento no Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomic Terminology Chemistry</i>
CEFACE	Centro de Farmacovigilância do Ceará
DACT	Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
DCEA	Doença cutânea exacerbada por AINE
DRESS	Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ENDA	<i>European Network on Drug Allergy</i>
FFOE	Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IDT	Teste Intradérmico
IL	Interleucina
Ig	Imunoglobulina
LT	Leucotrienos
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MDM	Determinantes menores
NET	Necrólise Epidérmica Tóxica
NIHR	Reação de Hipersensibilidade Não Imediata
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PIP	Protocolo de identificação do paciente
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
POP	Procedimento Operacional Padrão

PSF	Programa de Saúde da Família
PSPUAM	Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos
PPL	Peniciloil Polilisina
PT	<i>Prick Test</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RFLP	Técnica do polimorfismo de comprimento de fragmento
RHI	Reação de Hipersensibilidade Imediata
SAMEAC	Sociedade de Assistência a Maternidade Escola Assis Chateaubriand
SSJ	Síndrome de Stevens Johnson
STAM	Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPO	Teste de provocação oral
UFC	Universidade Federal do Ceará
UIA	Urticária/angioedema induzido por AINE
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WAO	World Allergy Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	2324
2.1	Objetivo Geral	24
2.2	Objetivos Específicos.....	24
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
3.1	Reações adversas a medicamentos.....	25
3.2	Reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica a medicamento .	26
3.3	Mecanismos imunológicos da hipersensibilidade ao fármaco.....	27
3.4	Fatores que influenciam as reações adversas a medicamentos	29
3.4.1	<i>Antibióticos β-lactâmicos</i>	29
3.4.2	<i>Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES)</i>	31
3.4.3	<i>Depressores do Sistema Nervoso Central</i>	32
3.4.4	<i>Polimorfismo de moléculas</i>	33
3.5	Investigação clínica e laboratorial das reações de hipersensibilidade	34
3.6	Serviço de teste alérgico a medicamentos	38
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.1	Tipo de estudo	41
4.2	Período/local da pesquisa	41
4.3	Público-alvo	42
4.3.1	<i>Critérios de inclusão</i>	42
4.3.2	<i>Critérios de exclusão</i>	42
4.4	Aspectos éticos	42
4.5	Instrumentos de coleta e variáveis analisadas.....	43
4.6	Descrição das etapas.....	43
4.7	Análise dos dados	50
5	RESULTADOS	52
5.1	Sensibilização dos profissionais médicos, residentes e turma de internos sobre o serviço	52
5.1.1	<i>Infraestrutura e Recursos Humanos</i>	56
5.1.2	<i>Manipulação dos medicamentos</i>	58
5.1.3	<i>Agendamento e realização dos testes</i>	60
5.1.4	<i>Busca ativa de pacientes com possível história de alergia medicamentosa</i>	

.....	60
5.1.5 Perfil dos pacientes encaminhados ao STA.....	62
5.2 Avaliação do Serviço.....	69
5.2.1 Acessibilidade	69
5.2.2 Satisfação do usuário e profissionais de saúde	69
5.2.3 Indicadores de estrutura, processo e resultados.....	69
5.2.4 Custos	72
6 DISCUSSÃO	76
7 MATERIAL E MÉTODO	87
7.1 Tipo de estudo.....	87
7.2 Período e local da pesquisa	87
7.3 Público-alvo	87
7.3.1 Critérios de inclusão.....	87
7.3.2 Critérios de exclusão.....	88
7.4 Aspectos Éticos.....	88
7.5 Instrumentos de coleta/variáveis analisadas.....	88
7.6 Descrição das etapas.....	88
8 RESULTADOS	91
9 DISCUSSÃO	94
10 MATERIAL E MÉTODO	99
10.1 Tipo de estudo.....	99
10.2 Período e local do estudo.....	99
10.3 Seleção dos casos e controles	99
10.3.1 Critérios de seleção dos casos.....	100
10.3.2 Critérios de exclusão.....	100
10.3.3 Critérios de seleção dos controles.....	101
10.4 Aspectos Éticos.....	101
10.5 Criação de banco de dados.....	101
10.6 Estabelecimento dos métodos para análise molecular em AINES	102
10.7 Análise dos dados.....	103
11 RESULTADOS	104
11.1 Número de pacientes com hipersensibilidade múltipla a anti-inflamatórios não esteroidais (casos) compondo o banco de DNA	104
11.2 Estabelecimento dos métodos para análise molecular em AINES	104

12 DISCUSSÃO	107
13 CONCLUSÃO	111
14 CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
REFERÊNCIAS.....	114
APÊNDICE	132
ANEXO	159

PARTE I

A Parte I do trabalho compreende: Introdução, Objetivos gerais e específicos, e referencial teórico.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004a) alertou há muitos anos sobre a necessidade de estudos pós-comercialização com relação à utilização de medicamentos em grupos específicos de indivíduos, como crianças, neonatos, gestantes, idosos, pacientes com doenças crônicas sob uso de múltiplos medicamentos, dado o risco de ocorrência de eventos adversos de variável gravidade nessas populações.

As reações adversas a medicamentos são denominadas de “eventos adversos de especial interesse”, e representam uma preocupação médica e científica, de modo a requerer notificação, análise e monitoramento (ANVISA, 2008).

As alergias a medicamentos representam 15% desse universo (DEMOLY *et al.*, 2014), no entanto, nem sempre podem ser comprovadas em virtude da carência de ferramentas diagnósticas disponíveis na rotina clínica.

A avaliação laboratorial de um paciente com suspeita de reação alérgica a medicamentos auxilia na comprovação do tipo de hipersensibilidade envolvida (ENSINA *et al.*, 2009). Entre os testes diagnósticos que podem ser utilizados na investigação das reações alérgicas a medicamentos, estão os testes cutâneos e epicutâneo (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Os testes cutâneos para diagnóstico de alergia a medicamentos fazem parte da rotina clínica em vários países, no entanto, em nosso país, são poucos os locais que oferecem esse tipo de serviço para a população, seja pelo desconhecimento, pela complexidade ou pelo custo. Há protocolos validados para diversos medicamentos na literatura, o que facilita muito o seu estabelecimento na rotina clínica (BROCKOW *et al.*, 2013).

As classes farmacológicas mais frequentemente reportadas em estudos na literatura como sendo responsáveis pelas reações adversas a medicamentos são os agentes anti-infecciosos, os que atuam no sistema cardiovascular, anti-inflamatórios não esteroidais e os que atuam em distúrbios do sistema nervoso, além dos antineoplásicos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2018; DUBRALL *et al.*, 2018). No caso dos agentes anti-infecciosos, destacam-se principalmente os β -lactâmicos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2010).

Os centros nacionais de farmacovigilância aprovados pela OMS coletam relatórios de segurança de casos enviados por profissionais de saúde e por

pacientes (alguns países) e os encaminham para o banco de dados global da OMS, denominado VigiBase, que é gerenciado e mantido pelo *Uppsala Monitoring Center* (GUNER; EKMEKCI, 2019).

Uma vez que em nosso meio praticamente inexitem serviços de testes alérgicos a medicamentos, buscou-se, no presente trabalho, o desenvolvimento de um modelo que pudesse ser aplicável à nossa realidade. Neste aspecto, utilizou-se como referência para implantação do serviço, o trabalho intitulado “Estrutura, Processo e Resultados” (DONABEDIAN, 1988).

O interesse em implantar um serviço de teste alérgico a medicamentos (STAM) surgiu a partir de um estudo anterior realizado por Vasconcelos (2012), quando foi realizada busca ativa de pacientes com suspeita de reação alérgica a medicamentos. O objetivo inicial do referido trabalho era descrever casos de pacientes com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos em um hospital terciário e relatar seus desfechos clínicos. No período de 2008 a 2011, foram selecionados 55 pacientes com suspeita de alergia a medicamentos, sendo que 52 deles completaram a pesquisa. No ano de 2009, foi realizada uma oficina sobre aplicação de testes cutâneos e intradérmicos de leitura imediata, e epicutâneos de leitura tardia organizada por uma médica alergologista do Hospital de Setúbal, Portugal. Com o treinamento, foi possível aplicar os testes para confirmação de alguns casos de alergia a medicamentos (TEIXEIRA *et al.*, 2013). Após o término do estudo, tornou-se clara a necessidade de um serviço dessa natureza. Assim sendo, decidiu-se pelo estabelecimento de um Serviço de Testes Alérgicos (STA), que visava o diagnóstico de alergia a beta-lactâmicos e outros fármacos, e o diagnóstico de hipersensibilidade não alérgica a anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Os estudos envolvendo alergia a medicamentos geraram um intenso conhecimento científico por parte de nosso grupo ao longo dos últimos 13 anos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004, 2008, 2009, 2010; VASCONCELOS *et al.*, 2014; VASCONCELOS *et al.*, 2017).

Por fim, a implantação do serviço de testes alérgicos a medicamentos resultou na criação de um núcleo de pesquisa de polimorfismo genético em hipersensibilidade não alérgica a Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES). A partir da experiência com estudo de polimorfismos de genes de citocinas e outras moléculas em alergia a efavirenz em pacientes HIV positivos (RODRIGUES *et al.*, 2014, 2017), decidiu-se ampliar o estudo para o tema de hipersensibilidade não

alérgica a AINES, visto que a literatura era bastante escassa no assunto. O núcleo teve como metas criar um banco de DNA de pacientes com hipersensibilidade não alérgica a AINES e de controles, além de estabelecer testes de biologia molecular para a identificação de polimorfismo em genes de moléculas imunológicas e não imunológicas e estudar sua associação com hipersensibilidade não alérgica a AINES.

2OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Definir um modelo para implantação de um serviço de investigação de hipersensibilidade alérgica e não alérgica a medicamentos em um hospital sentinela e em um hospital público pediátrico.

2.2 Objetivos Específicos

1. Implantar um modelo de serviço de testes alérgicos a medicamentos em um hospital universitário, destacando o grupo dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES);
2. Implementar um modelo de serviço de testes alérgicos a antibióticos β -lactâmicos em um hospital público pediátrico;
3. Criar um núcleo de pesquisa de polimorfismo genético em hipersensibilidade a anti-inflamatórios com estabelecimento de técnicas de biologia molecular para o estudo de polimorfismo genético de citocinas e outras moléculas na hipersensibilidade múltipla a AINES.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Reações adversas a medicamentos

O conceito de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) tem mudado ao longo dos anos. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RAM é considerado efeito nocivo, não intencional e indesejado de um fármaco, quando administrado em doses terapêuticas habituais a seres humanos para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico (BRASIL, 2018).

Conforme Edwards e Aronson (2000), as RAM podem ser classificadas em tipo A e tipo B, sendo as reações do tipo A, previsíveis e dose dependente. Exemplos clássicos são a toxicidade induzida por medicamentos, como sangramento gastrointestinal após uso de certos AINES ou sonolência após utilização de anti-histamínicos de primeira geração. Enquanto as reações adversas do tipo A estão relativamente bem estabelecidas, as reações do Tipo B e seus fatores de risco permanecem como desafios para os alergologistas. Estas são comumente chamadas de “bizarras”, não estão relacionadas com a dose, são imprevisíveis, e não são facilmente explicadas por mecanismos farmacológicos (PICHLER, 2011). Enquadram-se nessas reações, a hipersensibilidade imunológica e não imunológica bem como as reações idiossincrásicas. Como exemplo podemos citar asma ou urticária induzida por AINES, anafilaxia, dermatite alérgica de contato, entre outros (PICHLER, 2011).

As reações de hipersensibilidade a medicamentos são consideradas de grande preocupação para médicos e pacientes, podendo ser uma das causas para sua retirada do mercado farmacêutico em estudos de pós-comercialização (DEMOLY *et al.*, 2008). Elas são consideradas problemas de Saúde Pública, uma vez que a cada ano surgem novos medicamentos e, com isso, risco aumentado de reações (PICHLER, 2011; DEMOLY, 2014). É importante lembrar que tanto as reações do tipo A como as do tipo B são responsáveis por morbidade e mortalidade significativas na população (ADAM *et al.*, 2011; THONG; TAN, 2011).

As reações do tipo B são difíceis de serem identificadas em ensaios clínicos porque não existem modelos animais e pelo fato de nem sempre a estrutura que causou a reação ser conhecida (ADKINSON *et al.*, 2002). Dessa forma, as reações idiossincrásicas podem não ser observadas em estudos pré-

comercialização (IASELLA *et al.*, 2017). Segundo Ribeiro (2015), as reações do tipo A correspondem a aproximadamente 85% das RAM. As reações de hipersensibilidade mediadas por mecanismo imune ou não mediadas correspondem a 15% das RAM (DEMOLY *et al.*, 2014), sendo que os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são os grupos de medicamentos mais envolvidos (DEMOLY, 2008; NAGAO-DIAS *et al.*, 2010). A frequência de reações de alergia a AINES é de 0,6 a 5,7% na população geral, a depender do grupo étnico estudado (MENEZES *et al.*, 2014).

Um estudo realizado por Wood *et al.* (2014) nos Estados Unidos, demonstrou que, do total da população analisada, 33% reportou história de alergia medicamentosa, com média de idade de 45 anos, predominantemente no sexo feminino, sendo que 8,6% já havia utilizado o serviço de emergência hospitalar nos últimos 12 meses devido a algum episódio de reação anafilática. Os autores encontraram uma prevalência de 1,6% para anafilaxia na população avaliada. Fatores de risco que podem elevar a ocorrência de alergia a medicamentos incluem idade, sexo, polimorfismo genéticos ou infecções por certos vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus Epstein-Barr (EBV) (WARRINGTON *et al.*, 2018).

3.2 Reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica a medicamentos

De acordo com a terminologia proposta pela *European Academy of Allergology and Clinical Immunology of World Allergy Organization* (DEMOLY *et al.*, 2014), as reações alérgicas a medicamentos são imune-específicas e envolvem anticorpos e/ou células T. Elas apresentam como característica a memória imunológica, o que eleva o risco de ocorrência caso haja reexposição ao agente que as induziu. Há ainda as reações de hipersensibilidade não alérgicas, anteriormente ditas pseudoalérgicas, cuja apresentação clínica é similar às das reações alérgicas, porém sem o componente imunológico (SCHNYDER; BROCKOW, 2015).

Nas reações não alérgicas, os medicamentos ou seus metabólitos, por exemplo, podem ativar diretamente o Complemento, gerando fragmentos como C3a, capaz de promover degranulação de histamina por mastócitos e basófilos (ITURRY-YAKAMOTO; PORTINHO, 2001). Outro exemplo, atribuído a AINES, a partir da inibição das vias das cicloxigenases, pode ocorrer exacerbação das vias das

lipoxigenases, levando à produção de leucotrienos (LT), como exemplo, LTB₄ que é uma molécula que atrai neutrófilos para o sítio inflamatório. Outros exemplos são LTC₄, LTD₄ e LTE₄, consideradas substâncias de reação lenta de anafilaxia, pois perdura a ação iniciada pela histamina, promovendo broncoconstrição sustentada e aumento de permeabilidade vascular. Dessa forma, a anafilaxia, considerada uma manifestação clínica de maior gravidade, pode ser desencadeada tanto por mecanismos imunológicos ou não imunológicos (SIMONS *et al.*, 2011).

3.3 Mecanismos imunológicos da hipersensibilidade ao fármaco

As reações de hipersensibilidade envolvem muitos mecanismos imunes distintos e, portanto, apresentam diferentes manifestações clínicas. Dessa forma, são divididas em quatro tipos de hipersensibilidade, segundo a classificação de Gel e Coombs (ADAM *et al.*, 2011). Na clínica, as reações mais comumente encontradas são as do tipo I e do tipo IV. Os sintomas das reações do tipo I (imediate) geralmente ocorrem em menos de 1 hora após a administração do fármaco e as do tipo IV (tardia), pelo menos 48 horas após administração do medicamento (DEMOLY *et al.*, 2010). Segundo Pichler e Hausmann (2016), classificar as reações de acordo com sua cronologia é fundamental para se delinear a estratégia diagnóstica, uma vez que os sintomas subjacentes dependem dos mecanismos imunológicos específicos.

A Reação do tipo I pode se caracterizar por quadros de urticária, rinite, prurido, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia. Os mecanismos são dependentes de mastócitos nos tecidos e basófilos no sangue, que secretam mediadores pré-formados, como a histamina, serotonina e triptase, e mediadores neoformados, como leucotrienos, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas e citocinas como interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), fator de necrose tumoral (TNF). As manifestações clínicas dependem das atividades dos mediadores pré-formados e neoformados (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

As reações de hipersensibilidade Tipo II são caracterizadas pela interação antígeno-anticorpo, sendo que o antígeno está situado na célula ou tecido. Este tipo de reação é chamada de reação citotóxica e pode ocorrer através da ativação via clássica do Complemento, ou por citotoxicidade mediada por anticorpos. São exemplos desse tipo de hipersensibilidade, as anemias hemolíticas induzidas por fármacos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Nas reações de hipersensibilidade Tipo III, os complexos antígeno-anticorpo, estão solúveis na circulação e podem se depositar em vasos, em membranas basais glomerulares e/ou pulmonares, levando à ativação via clássica de Complemento ou recrutamento de neutrófilos. São exemplos desse tipo de hipersensibilidade as vasculites e as nefrites (RAJAN, 2003).

As reações de hipersensibilidade tipo IV dependem da ação de linfócitos T e macrófagos, através de seus mediadores, geralmente citocinas, mas também moléculas que podem levar à citotoxicidade, como perforinas, granzimas (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; ENSINA, 2009; REGATEIRO *et al.*, 2016). Pichler *et al.* (2002) propuseram uma subclassificação do tipo IV de hipersensibilidade em 4 subtipos, IVa ao IVd, a partir do entendimento de que as diferentes apresentações clínicas não conseguiam ser explicadas por um único tipo de mecanismo imunológico.

O subtipo IVa corresponde ao mecanismo clássico que ocorre na tuberculose, na resposta ao teste tuberculínico e na dermatite alérgica de contato, ou seja, dependente de linfócitos Th1 e sua produção de interferon gama, entre outras citocinas desse mesmo perfil (REGATEIRO *et al.*, 2016).

O subtipo IVb corresponde a uma resposta imune do tipo Th2, com produção das citocinas IL-5 principalmente. A interleucina 5 (IL-5) é uma das principais citocinas que estimula a produção de eosinófilos bem como sua ativação (OLIVEIRA *et al.*, 2011). A patologia relacionada com este perfil é a síndrome de reação sistêmica a medicamentos associado com *rash* e eosinofilia (DRESS). Como nem sempre é encontrada a presença de eosinófilos, atualmente é denominada de síndrome de hipersensibilidade a medicamentos (SHF)/DRESS (CRIADO *et al.*, 2012). Esta síndrome é grave e o paciente pode apresentar um quadro clínico com *rash* cutâneo, febre, linfadenopatia, hepatite, anormalidades hematológicas com/sem eosinofilia, linfócitos atípicos, e pode envolver outros órgãos, especialmente os rins, coração, pulmões e pâncreas (CRIADO *et al.*, 2012).

O subtipo IVc está associado com ação de células TCD4 e TCD8 e o espectro clínico é de variável gravidade. Quando há predominância de linfócitos TCD4, não são observadas bolhas. No entanto, os linfócitos TCD4 apresentam uma característica citotóxica, produzindo perforinas e granzimas. A principal apresentação clínica que ocorre neste perfil é o exantema maculopapular. Quando há bolhas, é porque está ocorrendo predominância de linfócitos TCD8 e de linfócitos *Natural Killer*. Neste caso, a apoptose de queratinócitos é causada por três

mecanismos diferentes, ou seja, por perforinas/granzimas, por ligação de Fas/Fas ligante e por granulinas (MARTINEZ *et al.*, 2015). Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são as principais apresentações clínicas nestes casos. As bolhas são decorrentes de apoptose massiva de queratinócitos (ADAM *et al.*, 2011).

O perfil IVd é dependente de linfócitos T produtores de CXCL-8, importante quimiocina que atrai neutrófilos. Dessa forma, observa-se infiltração neutrofílica na lesão, resultando em pústulas estéreis. A apresentação clínica deste perfil é a pustulose exantemática aguda generalizada (PICHLER, 2007).

3.4 Fatores que influenciam as reações adversas a medicamentos

Há vários fatores que podem influenciar as RAM, entre elas: a) tipo de medicamento; b) carga genética individual. Os principais medicamentos envolvidos em RAM são os antibióticos β -lactâmicos, AINES e os depressores do Sistema Nervoso Central (SNC). Por outro lado, sabe-se que a carga genética de um indivíduo pode influenciar sua capacidade de interação com um determinado fármaco.

A seguir, serão discutidos os tópicos mencionados no presente parágrafo.

3.4.1 Antibióticos β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos continuam a ser a primeira escolha para o tratamento de muitas doenças bacterianas, e são classificadas, de acordo com sua estrutura química, em penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos, carbapenêmicos e ácido clavulânico. Todos antibióticos β -lactâmicos, exceto os monobactâmicos, apresentam o anel betalactâmico em sua estrutura química. As diferenças geralmente dependem de suas cadeias laterais, e a estrutura química, seja do anel beta-lactâmico ou da cadeia lateral, pode ser reconhecida pelo sistema imunológico, sendo que a similaridade ou diversidade estrutural levará à reatividade de várias classes ou seletividade de resposta (BLANCA *et al.*, 1994). Como exemplo, há grande risco de reações cruzadas entre penicilinas e cefalosporinas de 1ª geração, no entanto, no caso das cefalosporinas de 2ª geração, embora elas também apresentem anel betalâmico, a possibilidade de reatividade cruzada é extremamente

baixa (JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, 2010). A alergia a penicilina é autorelatada em cerca de 10% da população (SOLENSKY, 2014; DONA *et al.*, 2012; ZAMBONINO *et al.*, 2014). Alguns estudos (TORRES *et al.*, 2010) demonstram que as penicilinas apresentam maior potencial de indução de reações de hipersensibilidade, mas isto provavelmente é decorrente da alta frequência de utilização na população em geral. Dentre as penicilinas, a benzilpenicilina é o fármaco mais envolvido em reações de hipersensibilidade, seguido da amoxicilina e, em menor grau, cefalosporinas, e atualmente, ácido clavulânico. Entretanto, apesar da alergia a penicilina ser amplamente relatada, 80% a 90% dos indivíduos com autorrelato de alergia ao fármaco são capazes de tolerá-lo após adequada avaliação diagnóstica (PONGDEE *et al.*, 2018).

As reações alérgicas a penicilina são classificadas da mesma forma que os demais medicamentos, e podem causar desde hipersensibilidade imediata (como urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, broncoespasmo, anafilaxia), assim como tardias (como exantema maculopapular, vasculite urticariana, SSJ, NET, DRESS) (ENSINA *et al.*, 2009; FELIX; KUSCHNIR, 2011).

Os testes de punção e intradérmicos utilizados para diagnóstico laboratorial da hipersensibilidade imediata a penicilina deve incluir seus determinantes principais e secundários, uma vez que ambos podem causar reações de hipersensibilidade (GRUCHALLA, 2006).

O principal determinante antigênico da penicilina é o benzilpeniciloil. O restante dos metabólitos metabolização ou fica em estado inativo ou é degradada formando outros derivados conhecidos como determinantes antigênicos secundários (MDM), tais como o benzilpeniloato e benzilpeniciloato.

Os testes cutâneos devem ser aplicados utilizando-se como controle positivo histamina (10mg/ml) e como controle negativo salina 0,9%. O primeiro teste a ser realizado é o teste de punção. Em seguida, caso o resultado seja negativo, segue-se com o teste intradérmico. Caso neste teste o resultado seja negativo, deve-se realizar o teste de provocação oral, considerado padrão ouro. Se o resultado for positivo em qualquer um dos testes, o paciente é considerado alérgico e não deve-se prosseguir com os demais testes.

Os testes cutâneos de penicilina são considerados seguros, com ocorrência rara de reações graves possuindo incidência de reação sistêmica abaixo de 1% (JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, 2010; PONGDEE *et al.*,

2018).

Outros tipos de testes são as provas *in vitro* como, por exemplo, detecção de anticorpos IgE específicos ao determinante principal da penicilina. Este tipo de teste não é considerado uma alternativa adequada aos testes cutâneos por conta do seu baixo valor preditivo negativo (PICHLER, 2007).

A recomendação do Ministério da Saúde é o uso da penicilina G potássica, benzilpenicilina na concentração 10.000UI/ml, uma vez que o peniciloil polilisina (PPL) e MDM não são disponíveis comercialmente no Brasil (MALAMAN, 2011).

3.4.2 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES)

Os AINES constituem a classe medicamentosa mais prescrita na prática clínica e também utilizada pela população por automedicação (ARRAIS *et al.*, 1997; GOMES; DEMOLY, 2005). Esse grupo terapêutico é indicado para o tratamento da dor aguda e crônica resultante de processos inflamatórios. Os AINES atuam como analgésicos e antipiréticos, impedindo a produção de prostaglandinas por meio da inibição das enzimas ciclooxygenase I e II, respectivamente COX 1 (responsável pela homeostasia) e COX 2 (responsável pelos eventos vasculares e envolvida na inflamação) (MENDONÇA *et al.*, 2014).

As reações de hipersensibilidade causadas pelos AINES são classificadas em 4 categorias, sendo 3 categorias não imunológicas e 1 categoria imunológica. No quadro 1, está apresentada a classificação dessas reações.

Quadro 1– Descrição das reações de hipersensibilidade por AINES

I –DREA	Doença respiratória exacerbada por AINE; quadro clínico com obstrução brônquica, dispneia e congestão nasal/rinorreia. Sua ocorrência surge em pacientes com doença respiratória de base (asma, rinossinusite ou pólipos nasais).
II–DCEA	Doença cutânea exacerbada por AINE: maculopápulas e/ou angioedema, ocorrendo em doentes com história de urticária crônica espontânea.
III–UIA	Urticária/angioedema induzido por AINE. Manifestações clínicas: maculopápulas e/ou angioedema ocorrendo em doentes sem doença de base. No mínimo dois AINEs de grupos químicos diferentes estão envolvidos.
IV-seletivo	Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um AINE único ou vários AINE pertencentes ao mesmo grupo químico. Manifestações clínicas: urticária, angioedema ou anafilaxia. Reação de hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE entre 24- 48 horas pós administração do fármaco. Manifestações clínicas: cutâneas (exantema, eritema fixo), lesões de órgão (renal, pulmonar).

Fonte: Kowalski *et al.*(2013).

O algoritmo para diagnóstico de reações agudas aos AINES proposto por Kowalski *et al.*, (2013) considera as manifestações agudas com menos de 24 horas, sendo mais usual de 1-2 horas. São realizadas três perguntas ao paciente dentro do fluxograma: 1) Sobre manifestações clínicas apresentadas; 2) Existência de doenças subjacentes, ou seja, comorbidades; 3) Apresentação de história de reações a outros AINES não relacionados quimicamente.

Os testes cutâneos com o fármaco implicado não são recomendados em situações de broncoespasmo, dispneia, congestão nasal, quadro de asma e rinossinusite que resultem em doença respiratória exacerbada por AINES. Tampouco há recomendação nos casos de doenças cutâneas exacerbadas por AINES e urticária/angioedema induzida por AINES.

Há indicação de realização de testes cutâneos com o fármaco envolvido, quando o quadro de anafilaxia ou angioedema/urticária é induzido por um único AINE e sem reação cruzada com outro fármaco do mesmo grupo químico (YIFAN, 2016).

3.4.3 Depressores do Sistema Nervoso Central

Neste tópico destacam-se os seguintes medicamentos antiepiléticos como os mais frequentemente associados as RAM: lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína. Os antiepiléticos aromáticos (lamotrigina e carbamazepina) são os fármacos que estão mais relacionados com reações de hipersensibilidade, principalmente com reações dermatológicas graves como Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (LASZCZYK *et al.*, 2015).

Os psicotrópicos também estão descritos na literatura como potenciais causadores de reações adversas cutâneas (GREIL *et al.*, 2019), sendo a polifarmácia um fator condicionante neste estudo de caso-controle, onde mais de 50% dos pacientes faziam uso de outros medicamentos. Uso concomitante de outros medicamentos psicotrópicos são fatores de risco nas reações cutâneas, principalmente com o uso associado de antidepressivos (WARNOCK; MORRIS, 2002), lamotrigina e valproato (WARNOCK; MORRIS, 2003). Entretanto, não foi identificada reação cutânea quando associados à antiepiléticos (WANG *et al.*, 2012).

3.4.4 Polimorfismo de moléculas

A farmacogenética é o estudo de como a genética influencia os resultados da terapia medicamentosa. Um grande problema clínico observado é o fato de alguns pacientes responderem de forma diferente a uma terapia medicamentosa. Muitas pesquisas têm sido conduzidas para identificação e caracterização de variantes de genes que afetam os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos medicamentos (PIRMOHAMED; ATUAH, 2009). Uma variação genética pode levar a uma alteração clinicamente significativa na metabolização de um fármaco, levando, por exemplo, a uma acetilação lenta de medicamentos. Nesse caso, por exemplo, haveria disponibilização de maior quantidade de metabólitos, o que poderia favorecer a indução de resposta imune (REGATEIRO; FARIA, 2016). Como exemplo, um dos fatores que podem estar implicados no lúpus induzido por medicamentos, pode ser exatamente a acetilação lenta de alguns medicamentos como a hidralazina, entre outros (MOTA *et al.*, 2007). Além disso, a variação genética em genes imunológicos pode levar também a um maior risco de reações de hipersensibilidade. Como, por exemplo, polimorfismos em genes responsáveis pela produção de interleucina 10 (IL-10), citocina envolvida com homeostase imunológica, podem estar implicados em maior risco de alergia a medicamentos, como ocorre, por exemplo, com efavirenz (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Há uma elevada frequência de nucleotídeos alterados na sequência dos genes em uma população. Quando o mesmo ocorre em mais de 1% da população denomina-se polimorfismo; se ocorrer em porcentagem abaixo de 1%, denomina-se mutação (PIRMOHAMED; ATUAH, 2009).

Nos últimos anos, houve uma crescente nessa área de pesquisa, mostrando como os polimorfismos genéticos podem influenciar a resposta a medicamentos (SANTOS, 2010; GARCIA *et al.*, 2014; BISHOP, 2018).

Os genes do sistema antígeno do leucócito humano (HLA), encontrados no complexo de histocompatibilidade principal (MHC), são os mais polimórficos dos mamíferos, possivelmente associado à sobrevivência da espécie (ALVES *et al.*, 2006). As moléculas do MHC apresentam peptídeos para receptores da célula-T e têm sido considerados ferramenta importante em estudos de associação de susceptibilidade genética em diferentes patologias. Ao longo dos anos, buscou-se sua associação com doenças autoimunes, alérgicas, infecciosas (PIRMOHAMED;

ATUAH, 2009).

No que tange a alergia a medicamentos, hoje está comprovada a associação de HLA-B*5701 com hipersensibilidade tardia ao abacavir em torno de 5% dos pacientes. Este fármaco é um inibidor da transcriptase reversa, muitas vezes prescrito na terapia anti-retroviral na infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (YOUNG *et al.*, 2008). Há outros estudos, avaliando a associação do alelo HLA-B*1502 com reação de hipersensibilidade tardia a carbamazepina (CHUNG *et al.*, 2004; TANNO, 2014). O HLA-B*1502 em conjunto com HLA-B*1511 foi observado em pacientes que apresentaram SSJ, NET e reações exantematosas após o uso do fármaco carbamazepina (GROVER; KRUKETI, 2014).

Alguns autores identificaram uma associação entre SSJ e o uso de alopurinol com o alelo HLA-B*5801 (SOMKRUA *et al.*, 2011). Também há uma hipótese da sua associação com SHF/DRESS (GROVER; KRUKETI, 2014).

No caso do fármaco clozapina, por exemplo, os alelos HLA-B38, HLA-DR4 e o HLA-DQ3 podem estar associados com agranulocitose em uma população residente na região nordeste dos EUA, com percentual variando de 0,04 a 0,8% e 10 a 12% presente na população norte-americana e judia israelita (LIEBERMAN *et al.*, 1990).

Rodrigues *et al.* (2017), em estudo de caso e controle, verificaram que o alelo A de IL-10 na posição 592, correspondente a uma menor produção da citocina, estava em maior frequência nos pacientes que apresentavam alergia ao efavirenz do que nos controles não alérgicos. Guglielmet *et al.* (2006) haviam verificado que mulheres atópicas portando os genótipos CT/TT na posição 819 do gene que codifica IL-4 apresentavam maior frequência de alergia a beta-lactâmicos. A IL-4 é uma citocina que induz linfócitos B a produzirem imunoglobulina E (IgE), envolvida principalmente em processos alérgicos (MESQUITA JUNIOR *et al.*, 2010). Qiao *et al.* (2005) identificaram associação entre polimorfismo do receptor para a fração constante de IgE e alergia a penicilina.

3.5 Investigação clínica e laboratorial das reações de hipersensibilidade

O processo de investigação das reações de hipersensibilidade é iniciado a partir da associação temporal entre a administração do fármaco e o surgimento de

sinais e sintomas sugestivos de uma reação ao medicamento (SEVALHO, 2001). É imprescindível nesse aspecto, segundo Bernd (2005), uma boa e detalhada descrição da história clínica e exames laboratoriais.

O Quadro 2 apresenta alguns dos aspectos a serem levados em conta no levantamento da história clínica do paciente.

Quadro 2- Aspectos importantes na história clínica do paciente com suspeita de alergia a medicamentos

- Identificar todos os medicamentos em uso;
- Histórico de administração do fármaco suspeito;
- Período ocorrido entre a administração do fármaco e a reação;
- Houve exposição prévia ao fármaco?;
- História prévia pessoal de RAM;
- Uso intermitente, registros de datas de uso e suspensão, modificação de doses de todos os medicamentos em uso;
- O paciente apresenta problemas renais ou hepáticos?;
- História de RAM na família;
- História de atopia;
- Efeito ocorrido após suspensão do medicamento.

Fonte: Adaptado de Bernd (2005).

Uma nova descrição sobre o tempo de reação foi proposta por Demoly (2014), na qual o autor menciona que as reações de hipersensibilidade imediata geralmente ocorrem até 1 hora após a administração do fármaco, mas podem se desenvolver após 1-6 h (e excepcionalmente mais tarde). Os sintomas podem se limitar à pele e às membranas mucosas, como as reações cutâneas generalizadas (*rash*)/urticária ou angioedema, ou progredirem para situações mais graves de broncoespasmo, hipotensão arterial e choque anafilático (BROCKOW *et al.*, 2002). As reações de hipersensibilidade não imediatas (NIHR) se desenvolvem dentro de horas a dias, no entanto, em alguns indivíduos podem se manifestar no prazo de 24 horas. Os sintomas das reações de hipersensibilidade não imediata mostram uma diversidade de manifestações clínicas, desde exantema maculopapular, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade associada ao fármaco com ou sem eosinofilia, entre outros (BROCKOW *et al.*, 2013).

A história clínica é a primeira etapa para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade, mas não deve ser usada de forma isolada, devido ao risco de se levar a um diagnóstico equivocado. Uma história clínica bem detalhada, com testes cutâneos padronizados, testes *in vitro* confiáveis e testes de provocação são essen-

ciais para a confirmação ou exclusão de uma hipótese de alergia medicamentosa (MIRAKIAN *et al.*, 2009; ROMANO *et al.*, 2011; DEMOLY *et al.*, 2014).

Alguns dos testes diagnósticos que podem ser utilizados na investigação das reações alérgicas a medicamentos estão mencionados no Quadro 3.

Quadro 3 - Testes diagnósticos utilizados na investigação das reações alérgicas a medicamentos.

Reação	Testes diagnósticos	
Imediata	<i>In vitro</i>	IgE específica; Ativação de basófilos (SCHNYDER, 2009).
	<i>In vivo</i>	Teste de puntura (<i>prick test</i>) e intradérmico Testes de provocação (teste padrão ouro)
Tardia	<i>In vitro</i>	Testes de transformação de linfócitos (NYFELER; PICHLER, 1997).
	<i>In vivo</i>	Teste epicutâneo ou <i>patch test</i> Testes de provocação em reações exantemáticas sem gravidade

Fonte: NAGAO-DIAS *et al.*, 2009.

Os testes cutâneos são os métodos mais utilizados para confirmar a hipersensibilidade a medicamentos, uma vez que a maioria dos testes *in vitro* não estão disponíveis ou suficientemente validados. O *pricktest*, ou teste de puntura (PT), e o teste intradérmico (IDT) com leitura imediata são utilizados para a investigação de reações de hipersensibilidade imediata. No que diz respeito às reações de hipersensibilidade não imediatas, devem ser incluídos, além do *patchtest*, ou teste epicutâneo, o teste intradérmico de leitura tardia (não podem ser aplicados em manifestações graves) (BROCKOW *et al.*, 2002). O valor diagnóstico dos testes cutâneos varia dependendo do medicamento envolvido na reação e deve ser realizado entre 4 e 6 semanas após a reação ter sido resolvida (DEMOLY, 2005).

A sensibilidade e o valor preditivo dos testes cutâneos de leitura imediata são considerados muito bons para penicilina, miorrelaxante, soros heterólogos e enzimas; satisfatórios para vacinas, hormônios, opiáceos; e pobres ou desconhecidos para anestésicos locais, sulfonamidas, meios de radiocontraste iodados, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e cefalosporinas (GRUCHALLA; PIRMO-

HAMED, 2006).

O teste de provocação oral (TPO) é considerado o padrão ouro e reproduz os sintomas clínicos, independentemente do mecanismo imunológico ou não imunológico subjacente envolvido (ABERER *et al.*, 2003). O TPO consiste em administração controlada de concentrações crescentes a partir de suspensão diluída do medicamento. Seu uso está condicionado à presença de alergologista para realizar os testes, interpretá-los e tratar possíveis reações que surjam durante o procedimento. Para tanto, o local deve apresentar equipamentos de ressuscitação. Conforme Soyer *et al.* (2017), entre as vantagens de se utilizar o TPO estão: a) Confirmação ou exclusão do diagnóstico de hipersensibilidade a medicamentos; b) Aceitabilidade pela maioria dos pacientes; c) Disponibilidade de uma alternativa segura de terapia; d) Por serem seguros, promovem redução do ônus social associado com alergia a medicamentos. Por outro lado, estão as desvantagens: a) Protocolo do TPO é potencialmente perigoso; b) Pode haver ocorrência de falso positivo e falso negativo; c) Falta de protocolos padronizados, especialmente nos casos de reações não imediatas; d) Muitas contraindicações presentes e risco potencial de ressensibilização; e) Não podem ser realizados em pacientes que apresentaram reações potencialmente graves.

Estudo realizado por Dona *et al.*, (2012) demonstrou que histórias clínicas realizadas pelo alergologista foram responsáveis pelo diagnóstico presuntivo de alergia medicamentosa em 44% dos casos. Foi necessária a realização dos testes de provocação oral em 30,8% dos pacientes, ou seja, de cada três pacientes, um deveria ser submetido ao TPO para confirmação.

Um teste *in vitro* que poderia ser empregado nas reações de hipersensibilidade imediata a medicamentos é o teste de ativação de basófilos por citometria de fluxo. Trata-se de um método caro em relação aos tradicionais, mas promove segurança por ser *in vitro* e pode avaliar hipersensibilidade a múltiplos medicamentos, independentemente de o mecanismo imunológico ser mediado por IgE ou promovida pela ação direta dos basófilos (SONG *et al.*, 2013). Uma revisão sistemática realizada por esses autores mostrou que o teste de ativação de basófilos poderia ser utilizado para avaliação de reações imediatas a antibióticos β -lactâmicos, bloqueadores neuromusculares, AINES, fluoroquinolonas, radiocontrastes e antineoplásicos. Algumas considerações devem ser levadas em conta na realização deste teste, como: a) O intervalo de tempo máximo recomendado entre a reação anafilática e o teste

deve ser de 12 meses; e b) Uso prévio de anti-histamínicos e corticosteroides pode interferir nos resultados do teste (LEYSEN *et al.*, 2011). Entre os fatores limitantes do teste pode-se destacar o custo, o preparo do medicamento para testagem, entre outros (EBO *et al.*, 2004).

3.6 Serviço de teste alérgico a medicamentos

Embora o serviço de teste alérgico exista em vários países (JARES *et al.*, 2015) como a Espanha (GAMBOA, 2009) e Reino Unido (DIWAKAR *et al.*, 2017), esse praticamente inexistente no Brasil. Trabalhos como o de Diwakar *et al.* (2017) descreve que há uma falta de interesse político e, portanto, de alocação de recursos para apoiar esse tipo de serviço, sendo esta considerada um importante obstáculo para sua implantação. Ressalta-se que no Brasil, até 2016, os testes *in vivo* com medicamentos não estavam inclusos na lista de procedimentos aprovada pela Associação Médica Brasileira (AMB), tendo estado restrito aos setores acadêmicos. Entre 2016 e 2017, o teste de contato foi incluído pela Associação Brasileira de Alergologistas e Imunologistas (ASBAI) na Agência Nacional de Saúde (ANS). Em 2018, a ASBAI conseguiu aprovação pela AMB dos testes de punção, intradérmico e de provocação com medicamentos. Ainda falta a inclusão desses procedimentos no rol da ANS e todos os testes *in vivo* na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (AUN *et al.*, 2018).

O setor de alergia a medicamentos deve existir como serviço de apoio ao diagnóstico médico em Ambulatórios ou Departamentos, como ocorre na Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, por exemplo. Na referida divisão, são realizados testes alérgicos para comprovação de alergia a medicamentos, o que certamente proporciona um manejo terapêutico mais adequado (ENSINA *et al.*, 2014). Outro serviço que pode ser citado é o do Hospital Universitário Antônio Pedro (Huap), conhecido como Serviço de Alergia e Imunologia Clínica no qual acontece o atendimento também voltado para reações adversas a medicamentos, além do atendimento de doenças como rinite, urticária crônica, dermatite atópica e imunodeficiências primárias. O Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) possui um Setor de Alergia e Imunologia, vinculado ao Serviço de Medicina Interna e ao Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas FCM/UERJ, onde ocorre a assistên-

cia ambulatorial especializada em Alergologia e Imunologia Clínica, com consultas, testes alérgicos e imunoterapia em doenças atópicas. Esses são alguns dos serviços que existem no país e que realizam de forma rotineira testes alérgicos a medicamentos. No estado do Ceará, apenas o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) tem um serviço de Alergia e Imunologia, mas voltado para a área alimentar, como o caso da alergia a proteína do leite de vaca (APLV).

Estudo realizado em 22 unidades de alergia em 11 países da América Latina, dentre eles o Brasil, mostrou que 15% da população atendida apresentou reação de hipersensibilidade devido à reexposição a medicamentos aos quais já haviam sido previamente sensibilizados (JARESet *al.*, 2015). Isto confirma a urgência de se estabelecer um serviço de natureza diagnóstica em alergia a medicamentos. Uma vez estabelecido o modelo desse tipo de serviço, o mesmo poderia ser aplicado em outras unidades públicas de saúde, assim como em hospitais sentinela.

Estudos têm mostrado a contribuição que pode ser dada pela inserção do profissional farmacêutico na equipe de saúde, no contexto da manipulação das formulações a serem utilizadas nos testes diagnóstico e também no monitoramento de pacientes mediante a coleta de informações nas consultas (BURRELL *et al.*, 2013; SIGONA *et al.*, 2016).

PARTE II

MATERIAL E MÉTODO, RESULTADOS E DISCUSSÃO ***Implantação do Serviço de Teste Alérgico (STA) a*** ***Medicamentos***

Na parte II do trabalho, serão descritosa Metodologia, Resultados e Discussão referente à Implantação do STA a medicamentos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal, de forma prospectiva.

São os estudos onde existe uma seqüência temporal conhecida entre uma exposição, ausência da mesma ou intervenção terapêutica, e o aparecimento da doença ou fato evolutivo. Destinam-se a estudar um processo ao longo do tempo para investigar mudanças, ou seja, refletem uma seqüência de fatos (HADDAD, 2004).

4.2 Período/local da pesquisa

A proposta de implantação do serviço de teste alérgico a medicamentos (STA) foi realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), e teve início em 2014. O HUWC é um centro de referência para a formação de recursos humanos e para o desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, desempenhando importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará, estando integrado ao Sistema Único de Saúde - SUS. O hospital serve como campo de estágio para alunos de Graduação e Pós-Graduação dos cursos de Medicina, Enfermagem e Farmácia da UFC, e recebe alunos da área da saúde de outras universidades do Estado, sendo um centro de referência para o ensino.

Atualmente, a instituição também se caracteriza como unidade que presta assistência de alta complexidade à saúde, realizando desde transplante renal e hepático de forma rotineira, até pesquisas clínicas vinculadas a diversos programas de Pós-Graduação regionais e nacionais, além de participar de estudos multicêntricos em protocolos de pesquisa clínica avançada. Enquanto unidade acadêmica, destaca-se como a maior sala de aula e centro de pesquisas clínicas da UFC e do Estado. Conta com 2.655 funcionários, sendo 702 da própria Universidade, 1.037 da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e 605 terceirizados, além de 311 residentes, 09 programas de Pós-Graduação e aproximadamente 1.113 estudantes de Graduação (UFC/HUWC, 2019).

4.3 Público-alvo

Pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia do HUWC com suspeita de farmacodermia.

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com idade superior ou igual a 4 anos de idade com reação adversa a medicamentos. A escolha dessa faixa etária se deu por conta do atendimento dentro do Ambulatório de Dermatologia, onde havia casos de encaminhamento de crianças com algum problema dermatológico e que necessitasse de investigação. Após o devido esclarecimento do projeto, o participante ou seu responsável deveria assinar o Termo de Consentimento e/ou de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE F e G). O TCLE consistia em concordância em responder a um questionário farmacêutico, permissão de documentação fotográfica de lesões, caso estivessem presentes, permissão para realização dos testes alérgicos, caso necessário. Informações sobre os riscos e benefícios do teste de puntura e intradérmico e dos testes epicutâneos eram realizadas antes da assinatura do termo.

4.3.2 Critérios de exclusão

Os pacientes excluídos do Serviço de Testes Alérgicos (STA) foram gestantes e pacientes submetidos à corticoterapia ou a terapia imunossupressora, sem possibilidade de suspensão.

4.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC sob o número de parecer: 376.779/13 (ANEXO B). Os testes de provocação foram posteriormente aprovados, na forma de adendo, e registrados sob o número 1.048.998 (ANEXO C).

4.5 Instrumentos de coleta e variáveis analisadas

O participante, ou seu responsável, era convidado a responder três questionários: a) farmacêutico (para conhecimento sobre seu perfil sociodemográfico, comorbidades e perfil de utilização de medicamentos e eventos adversos) (APÊNDICE E); b) Perfil de utilização do serviço de testes alérgicos a medicamentos; e c) Satisfação do usuário com relação ao serviço de testes alérgicos.

O questionário farmacêutico foi elaborado pelo próprio pesquisador, e assim intitulado pelo fato de ter sido aplicado pelo profissional farmacêutico. Ele continha as seguintes informações:

- A) Perfil sociodemográfico do paciente: Nome, procedência, endereço, idade, nº do prontuário médico, sexo, renda familiar, escolaridade, estado civil e profissão;
- B) Perfil de utilização de medicamentos e eventos adversos: comorbidades, uso de medicamentos (em especial uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores ou imunossuppressores), história prévia de reações a medicamentos ou outras substâncias, tipo de manifestações clínicas, relação temporal entre a administração do medicamento e o surgimento da reação, manejo terapêutico após a reação, ocorrência de reexposição e história familiar de reações adversas a medicamentos ou de outras alergias (Adaptado de DEMOLY *et al.*, 1999).

Já o questionário “Satisfação do usuário e profissionais de saúde” foi adaptado da Escala de Likert (LIKERT, 1932). Os seguintes itens foram avaliados: satisfação quanto ao serviço prestado, atendimento médico prestado, limpeza e higiene do local do atendimento, horário de funcionamento, tempo de espera. O questionário de satisfação também foi aplicado aos médicos residentes, alunos do internato da Faculdade de Medicina da UFC e demais profissionais (corpo de enfermagem e técnicos).

4.6 Descrição das etapas

A implantação do serviço STA incluiu cinco etapas, assim especificadas:

- a) Sensibilização dos profissionais médicos, residentes e turma de internos sobre o serviço:

Nesta etapa, buscou-se realizar encontros mensais com os internos, residentes e médicos do ambulatório de Dermatologia da instituição, conforme sua disponibilidade de horário. A escolha deste ambulatório se deu pelo fato de as reações alérgicas serem principalmente manifestadas sob a forma de farmacodermias (TORRES *et al.*, 2017). Nesta etapa, foram utilizadas outras formas de comunicação, tais como folhetos, cartazes e *workshop* para melhor divulgação e conhecimento sobre o serviço, que foram colocados como resultados da parte I da pesquisa.

1ª Etapa: Infraestrutura e Recursos Humanos

A estruturação do STA ocorreu no Ambulatório de Dermatologia, onde havia uma sala de pequenas cirurgias em que já era realizado o teste de contato, com *kits* comerciais para algumas substâncias frequentes em dermatites de contato (antraquinona, bálsamo do peru, benzocaina, bicromato de potássio, resina epoxi, sulfato de níquel, terebentina, timerosal, tiuram mix, dentre outras). O recurso humano do STA foi composto por profissionais da Enfermagem (enfermeira e uma técnica de enfermagem), da Medicina (dermatologistas, internos, residentes), da Farmácia (duas farmacêuticas, acadêmicos), uma alergologista voluntária e a coordenadora do projeto (professora de Imunologia).

Quanto à obtenção dos medicamentos e padronização dos testes alérgicos a medicamentos, inicialmente, foram utilizados fármacos puros, tendo-se optado a seguir pelo uso da forma comercial (medicamento), devido ao custo e pelo fato de se encontrar protocolos validados para medicamentos. A grande maioria dos medicamentos utilizados nos testes foi obtida do Setor de Farmácia do HUWC, mediante requisição médica. Com objetivo de se realizar uma melhor padronização com respeito à manipulação dos medicamentos e suas concentrações, foram elaborados procedimentos operacionais padrão (POP) de manipulação (APÊNDICE H), cujos conteúdos foram baseados em Barbaudet *al.* (2009) e Brockow *et al.* (2013).

Não foram realizados testes com os excipientes farmacêuticos, pelo fato de não terem sido encontrados protocolos validados na literatura, com exceção das vacinas, cujos excipientes são gelatina, hidróxido de alumínio, timerosal, fenoxietanol e formaldeído, anestésicos (excipiente: bissulfitos) e glicocorticoides (excipiente: macrogol) (BROCKOW *et al.*, 2013). Caso algum do(s) medicamento(s) suspeito(s) da reação alérgica fossem destas classes mencionadas, a manipulação deles poderia ser realizada.

2ª Etapa: Busca ativa de casos suspeitos

A etapa de busca ativa foi dividida entre a equipe de saúde presente no ambulatório (de forma diária), bem como a participação dos acadêmicos de Farmácia que compõem a equipe do Centro de Farmacovigilância do Ceará em forma de escalas de horários semanais (2 vezes por semana), utilizando como instrumento inicial a ficha de notificação de reação adversa a medicamentos do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) e do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (ANEXO E). Os dois farmacêuticos da equipe estavam presentes pelo menos três vezes por semana no ambulatório, participando da coleta, bem como da organização dos dados coletados pela equipe. Caso houvesse necessidade, o caso era notificado ao Centro. O registro dos casos era feito para posterior agendamento da primeira avaliação clínica pela médica alergologista. A ficha de notificação era utilizada como um meio de rastreamento daqueles pacientes com suspeita de farmacodermia. O preenchimento da ficha também poderia ser feito pelo médico dermatologista ou residente durante a consulta ambulatorial, o que caracterizaria uma notificação espontânea. As fichas preenchidas eram enviadas e armazenadas no banco de dados do CEFACE. Não foi estabelecida parceria com a Gerência de Risco do hospital nesta atividade de monitoramento pela impossibilidade de recursos humanos disponíveis para a rotina proposta pelo STA.

3ª Etapa: Avaliação clínica feita pela médica alergologista e encaminhamento para o STA

Após a primeira avaliação clínica realizada pelo médico do Ambulatório,

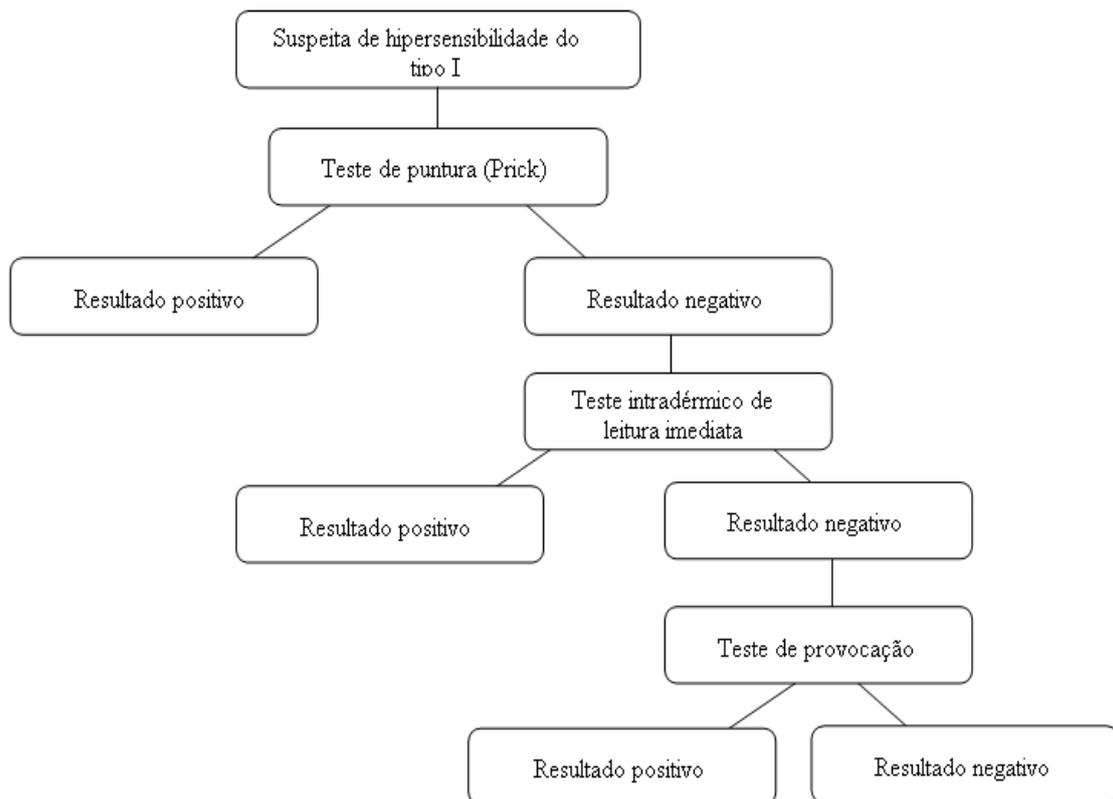
aqueles que apresentavam uma história clínica suspeita eram encaminhados para agendamento com a médica alergologista.

Após avaliação do paciente pela alergologista, o farmacêutico aplicava o questionário farmacêutico.

a) Realização dos testes cutâneos (puntura ou *prick test* e intradérmico).

O teste de puntura e intradérmico era indicado diante de suspeita de hipersensibilidade do tipo I. Caso o resultado do teste de puntura fosse negativo, o teste intradérmico era realizado. Caso este também fosse negativo, seria solicitado o teste de provocação, conforme mostra o fluxograma (FIGURA 1).

Figura 1 - Fluxograma dos testes de hipersensibilidade do tipo I



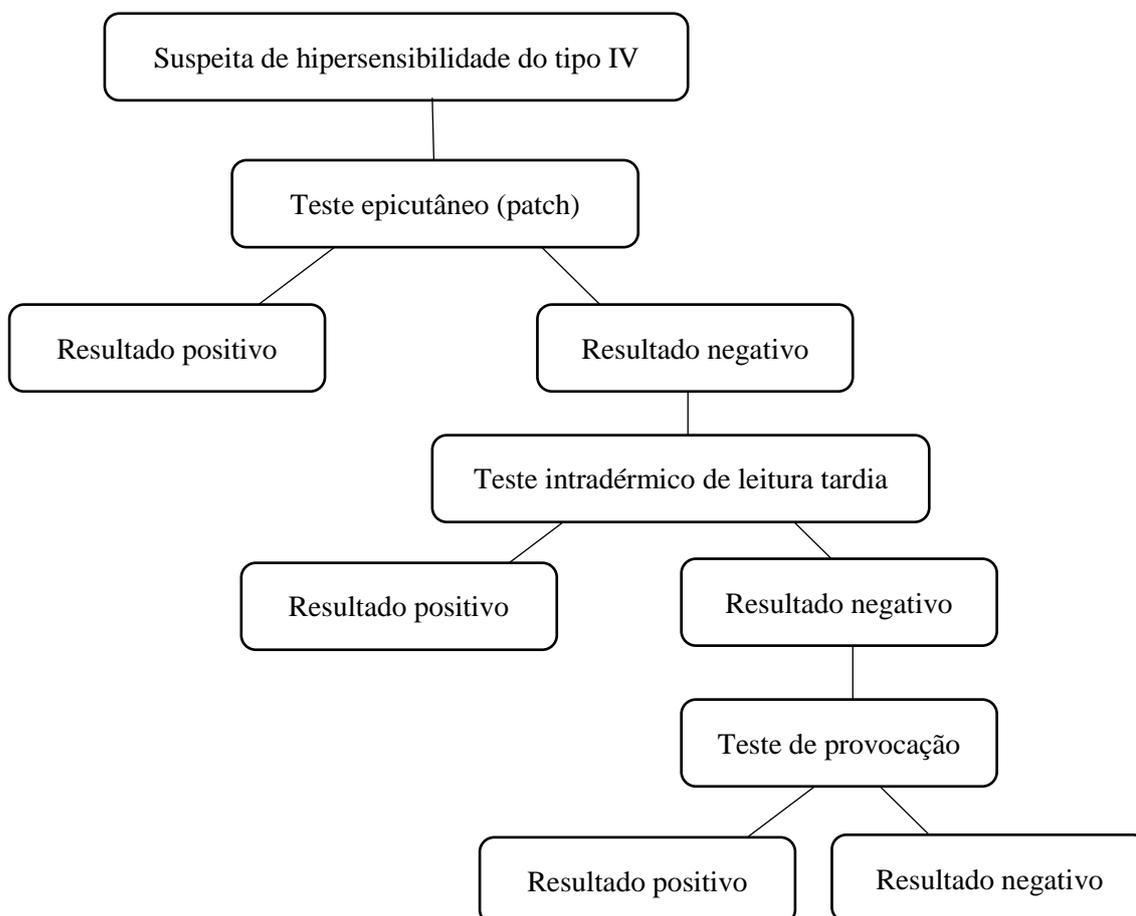
Fonte: Pesquisa Direta.

b) Realização dos testes epicutâneos (*patch test*).

Os testes epicutâneos eram indicados diante de suspeita de hipersensibilidade do tipo IV, seguindo o fluxograma (FIGURA 2). As reações de

hipersensibilidade do tipo I e do tipo IV foram classificadas conforme proposto por Gell e Coombs (1963):

Figura 2 - Fluxograma dos testes *in vivo* de hipersensibilidade do tipo IV



Fonte: Pesquisa Direta.

Os testes intradérmicos de leitura tardia e de provocação só poderiam ser realizados em manifestações clínicas, tais como dermatite alérgica de contato e exantema maculopapular. Esses testes são contraindicados para uso em reações mais graves, como síndrome de Steven-Johnson entre outras (MESSAAD *et al.*, 2004; PONVERT *et al.*, 2011; AGACHE *et al.*, 2015).

Teste de puntura para suspeita de hipersensibilidade do Tipo I

Realiza-se o teste colocando uma gota do medicamento e dos controles na superfície volar do antebraço, com uma distância de 3 cm entre elas (FIGURA 3).

A seguir, utilizando-se um puntor apropriado (FDA Allergenic®, Brasil), é exercida uma leve pressão sobre a gota, realizando-se uma rotação de 360° com ele (o puntor). Após 20 minutos, a leitura é realizada. As reações são consideradas positivas na presença de uma pápula eritematosa de pelo menos 3 mm de diâmetro maior que o do controle negativo (salina a 0,9%). Como controle positivo utiliza-se a histamina (10 mg/ml, Immunotech, Brasil) (BROCKOW *et al.*, 2013).

Figura 3 – Testes de puntura



Fonte: Pesquisa Direta.

Teste intradérmico

O teste intradérmico (FIGURA 4) é realizado após resultado negativo do teste de puntura, segundo recomendações de Motta *et al.* (2005) e Malaman *et al.* (2011). Volumes de 0,03-0,05ml são aplicados com auxílio de uma seringa de insulina, observando-se no local há formação de uma pápula de 3 mm. Após 15 minutos, o teste é considerado positivo quando o diâmetro da pápula encontra-se entre 4 e 6 mm (BARBAUD *et al.*, 2001; BROCKOW *et al.*, 2002; MALAMAN *et al.*, 2011).

Figura 4– Teste intradérmico de leitura imediata



Fonte: Própria.

Fonte: Pesquisa Direta.

Teste epicutâneo para hipersensibilidade do Tipo IV

O teste epicutâneo é utilizado para fins de diagnóstico laboratorial de reações tardias, sendo aplicado na pele intacta do dorso do paciente, com câmaras de *Finn Chambers* montadas sobre fitas adesivas (Scanpor®), de acordo com as recomendações de Tannoet *al.* (2011). A retirada do contensor é realizada após 48 h, sendo que a primeira leitura é feita após 20 min. Em seguida, novas leituras são realizadas com 72 h e, caso necessário, ao 7º dia (FIGURA 5). A interpretação dos testes foi baseada de acordo com as recomendações do *International Contact Dermatitis Research Group* (QUADRO 4).

Figura 5 – Teste epicutâneo



Fonte: Pesquisa Direta.

Quadro 4 – Escores para o teste epicutâneo

Pontuação	Interpretação
-	Reação negativa
?+	Reação duvidosa ^a , eritema leve apenas
+	Reação fraca ^b (não-vesiculosa): eritema, ligeira infiltração
++	Reação forte (edematosa ou vesiculosa): eritema, infiltração, vesícula
+++	Reação extrema (bolhosa ou ulcerativa) ^c
IR	Reação irritante de diferentes tipos
NT	Não testado

^a? + eritema leve ou maculosa (não palpável) não é interpretada como uma reação alérgica.

^b+ eritema palpável, sugestivo de uma ligeira reação edematosa.

^cCoalescência de vesículas.

Fonte: Lapachelle e Maibach (2009).

4.7 Análise dos dados

A análise utilizada foi univariada, sendo os dados coletados inseridos em um banco de dados Excel 2016 com análise das frequências absolutas e relativas. Os medicamentos descritos na pesquisa foram classificados de acordo com o primeiro nível do *Anatomic Terminology Chemistry (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, recomendado pelo *WHO-Drug Utilization Research Group (WHO, 2002)*.

No caso da avaliação do serviço, foram utilizados como indicadores os critérios adotados por Ferreira e Loureiro (2008), com algumas modificações (QUADRO 5 e 6). Como mostram os quadros, os seguintes critérios foram avaliados: número de usuários atendidos, número de testes cutâneos realizados, nível de satisfação do usuário atendido no Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos, nível de satisfação da equipe de saúde do STA, nível de realização dos testes alérgicos, nível de efetividade por teste epicutâneo, nível de efetividade por teste de punção, nível de efetividade por teste intradérmico.

Quadro 5 – Perfil dos indicadores com relação ao atendimento geral do Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos (STAM, 2017)

Relação com:	Tipo indicador/nome	Descrição	Fórmula
Atendimento Geral	Produção/Número de atendimentos	Número de usuários encaminhados ao STAM	$\text{N}^\circ \text{ de usuários encaminhados ao STAM por mês} / \text{N}^\circ \text{ de usuários atendidos no ambulatório de Dermatologia} / \text{mês} \times 100$
		Número de ocorrências de eventos adversos graves em pacientes atendidos no STAM	$\text{N}^\circ \text{ de eventos adversos graves nos pacientes com suspeita de alergia a fármacos confirmada por mês} / \text{N}^\circ \text{ de usuários encaminhados ao STAM por mês} \times 100$
	Imagem/Satisfação do paciente	Nível de Satisfação do usuário atendido no STAM	$\text{N}^\circ \text{ de usuários satisfeitos com o STAM por mês} / \text{N}^\circ \text{ de usuários encaminhados ao STAM por mês} \times 100$
	Imagem/Satisfação da equipe de saúde do STAM*	Nível de satisfação da equipe de saúde do STAM	$\text{N}^\circ \text{ de profissionais de saúde satisfeitos com o STAM por mês} / \text{N}^\circ \text{ total de profissionais de saúde do Ambulatório de Dermatologia} \times 100$

*STAM: Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos.

Fonte: Pesquisa Direta.

Quadro 6 – Perfil dos indicadores com relação a efetividade do atendimento do Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos (STAM, 2017)

Relação com:	Tipo de indicador/Nome	Descrição	Fórmula
Efetividade do atendimento	Produção/Atendimento efetivo com testes	Nível de realização dos testes alérgicos (Atendimento efetivo)	Nº de pacientes que realizaram todos os testes relacionados ao tipo de hipersensibilidade/Nº de pacientes que compareceram ao STAM x 100
	Produção/Efetividade do STAM por teste cutâneo	Nível de efetividade do STAM por teste epicutâneo	Quantidade de teste epicutâneos realizados com relação à hipersensibilidade identificada do paciente/Quantidade total de testes epicutâneos agendados no serviço
		Nível de efetividade do STAM por teste do puntura	Quantidade de teste de puntura com relação a hipersensibilidade identificada do paciente/Quantidade total de testes de puntura agendada no serviço
		Nível de efetividade do STAM por teste intradérmico	Quantidade de testes intradérmicos com relação a hipersensibilidade identificada do paciente/ Quantidade total de testes intradérmicos agendada no serviço

Fonte: Pesquisa Direta.

5 RESULTADOS

5.1 Sensibilização dos profissionais médicos, residentes e turma de internos sobre o serviço

Nesta fase, tivemos como produto as reuniões mensais entre 2014 e 2015, totalizando 3 meses, com médicos, residentes do Ambulatório de Dermatologia, internos, acadêmicos voluntários da Farmácia, farmacêuticas alunas de Pós-Graduação, uma alergologista voluntária, uma dermatologista e a coordenadora do projeto (FIGURA 6). Com objetivo de compartilhar informações acerca do andamento do projeto entre os membros da equipe médica, estudantes de Farmácia, farmacêuticos e corpo de enfermagem, foi criado um grupo virtual denominado de *alergiaa-farmacos.yahoo.com.br*.

Figura 6 – Reuniões mensais de discussão do projeto com médicos, residentes e internos do Ambulatório de Dermatologia



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

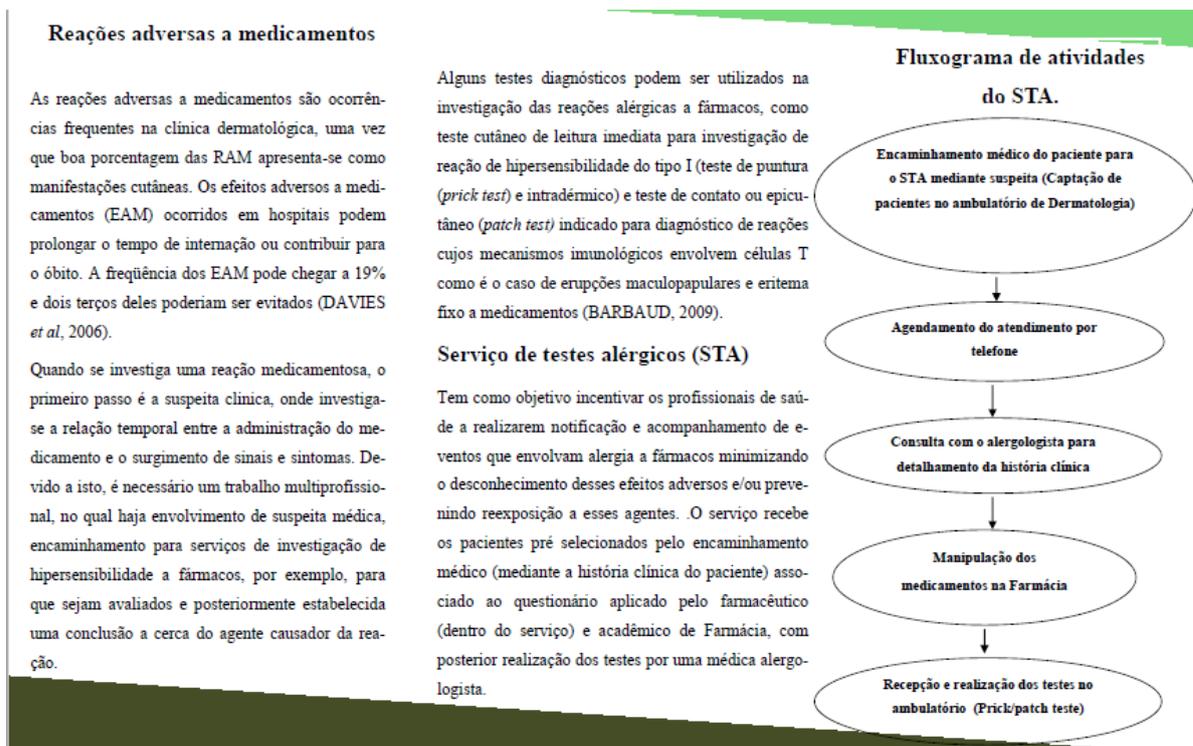
À parte das reuniões, foram elaborados folhetos para divulgação do serviço (FIGURA 7), com objetivo de sensibilização dos prescritores sobre a importância de um serviço de teste alérgico no âmbito hospitalar.

Figura 7a – Instrumento descritivo na forma de folheto sobre o Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

Figura 7b – Instrumento descritivo na forma de folheto sobre o Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

Foram também elaborados cartazes informativos que eram afixados nos consultórios médicos para servir como um lembrete (FIGURA 8)

Figura 8 – Cartaz Informativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

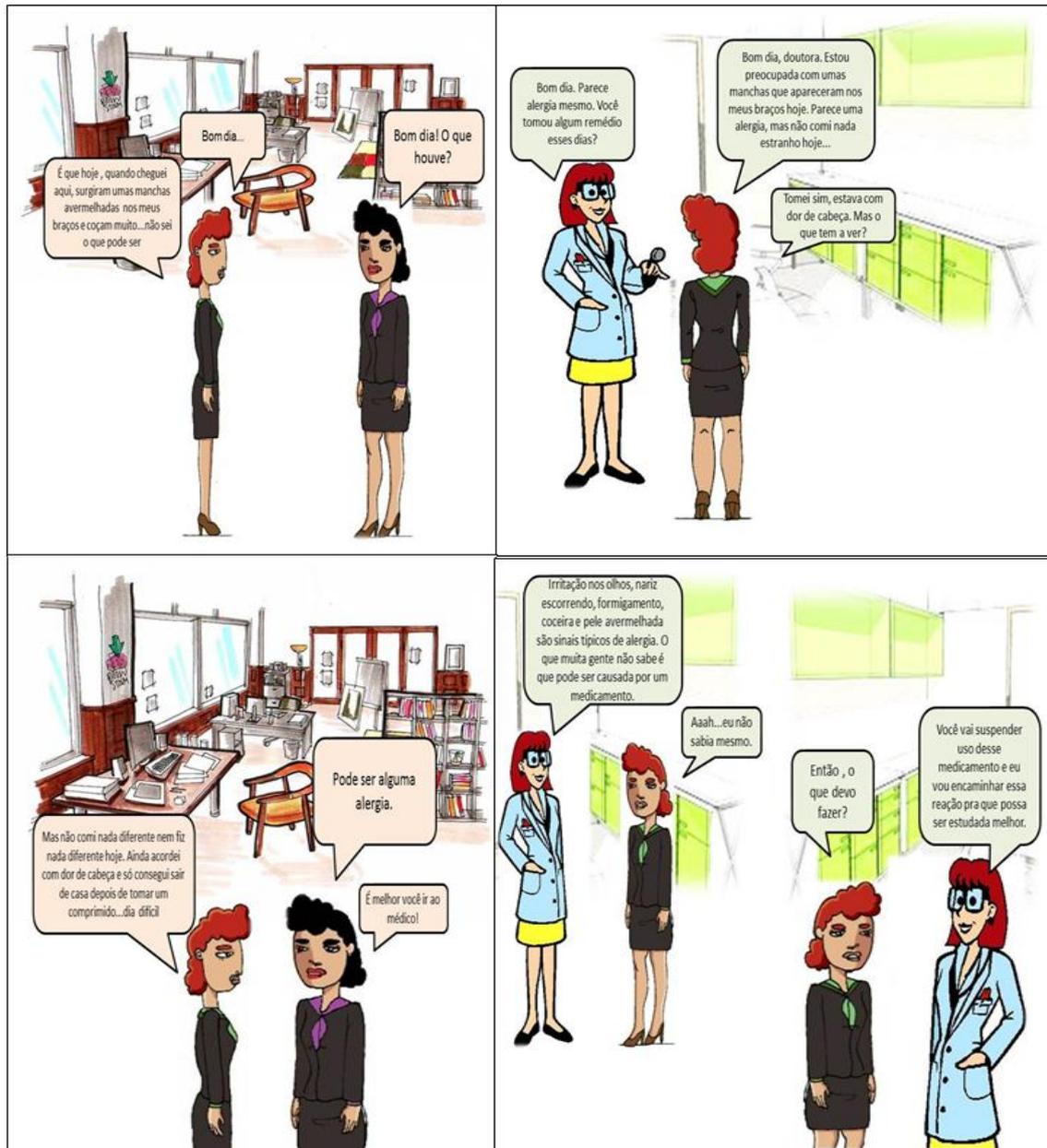
Além da sensibilização dos profissionais de saúde, realizou-se também a divulgação do serviço entre os pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia, e de seus acompanhantes, por comunicação verbal e entrega de folheto educativo (FIGURA 9).

Figura 9a– Folheto educativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

Figura 9b– Folheto educativo sobre o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

Foi organizado um seminário de imersão, em junho de 2015, na sala de didática do laboratório Central do HUWC, com atualização técnica e científica sobre o STA entre acadêmicos e profissionais de saúde, denominado de "1 Workshop sobre Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos do HUWC"(FIGURA 10). Foram ministradas as seguintes palestras: 1) Imunologia sob uma visão prática; 2) Relato de experiência profissional de um alergologista; 3) Estrutura, processo e resultados - Aspectos práticos sobre implantação de um serviço; e 4) Vivência atual do Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos e expectativas.

Figura 10 – Realização do I Workshop sobre Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos do HUWC



Fonte: Pesquisa Direta, 2015.

O evento teve uma duração de 8 horas e contou com 12 participantes, embora tenham sido disponibilizadas 30 vagas. Participaram 2 farmacêuticos, 2 técnicas do laboratório de micologia; um residente médico; 2 residentes farmacêuticos; 5 estudantes de farmácia.

No segundo semestre de 2015, como forma de inserir o STA como campo de estágio extracurricular na área acadêmica de Farmácia, implantou-se o projeto de extensão intitulado “Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos”, disponibilizando vaga permanente para um acadêmico de Farmácia, tendo como coordenadora a própria doutoranda.

Por fim, foi desenvolvido o “Manual de atendimento no Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos (STA)” contendo as principais informações necessárias para manipulação de medicamentos e operacionalização dos testes cutâneos e epicutâneos (APÊNDICE I).

5.1.1 Infraestrutura e Recursos Humanos

Estrutura física

Nesta etapa, o contato realizado entre a equipe de pesquisa e a direção da instituição foi feito para que pudesse ser viabilizado o espaço e a proposta da pesquisa fosse concretizada. Uma reunião com a direção administrativa foi marcada e descrita todas as fases e a necessidade de envolvimento da equipe de saúde como suporte, principalmente na questão de disponibilidade de leito para possível in-

tercorrência durante a execução do teste de provocação. Foi colocada também a questão da ausência de um especialista alergologista na equipe de profissionais de saúde do hospital e a inclusão de uma profissional especialista que estaria atuando voluntariamente durante todo o processo construtivo do serviço.

Por conta de várias mudanças administrativas, dentre elas, a entrada da EBSERH nos hospitais universitários, reformas dentro do hospital e a grande demanda atendida, a resposta imediata foi a não disponibilidade de leito na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para intercorrências graves, no caso, anafilaxia por alergia a medicamento, oriundas do serviço proposto. Diante desse fato, tornou-se inviável o estabelecimento do teste de provocação, padrão ouro para alergia medicamentosa. Além disso, para execução do teste de provocação seria necessário um alergologista no *staff*, não sendo permitido a realização do mesmo por um profissional voluntário.

Quanto à sala de procedimento, foi identificada uma sala que servia para realização de pequenas cirurgias, sendo a mesma reservada para o STA, tendo sido equipada com material e medicamentos necessários para emergência clínica (FIGURA 11), e uma antessala, para recepção dos pacientes.

Figura 11 – Sala de pequenas cirurgias do Ambulatório de dermatologia do HUWC onde foram realizados os testes de puntura e intradérmicos



Fonte: Pesquisa Direta.

Vale ressaltar que, nesta parte do material e medicamentos necessários para emergência clínica foi observada a descrição proposta por Bernd *et al.* (2012), conforme itens descritos a seguir. Alguns itens referentes ao componente essencial (tubo de oxigênio, ambu, tubo endotraqueal, laringoscópio, líquidos expansores e glucagon), ao componente de suporte (dopamina e equipamento para sucção) e ao-

componente opcional (desfibrilador, gluconato de cálcio e neurolépticos) não estavam disponíveis na área da sala, apenas na Unidade de Terapia Intensiva (QUADRO 7) . Esta, por não haver disponibilidade de leito disponível, não foi utilizada.

Quadro 7- Componentes necessários para atendimentos de emergência no serviço de teste alérgico a medicamentos (STA)

COMPONENTE		
Essencial	De suporte	Opcional
Seringas descartáveis	Dopamina*	Desfibrilador*
Tubo de oxigênio*	Bicarbonato de sódio	Gluconato de cálcio*
Adrenalina aquosa 1:1.000	Aminofilina	Neurolépticos*
Difenidramina injetável	Atropina	Lidocaína
Corticosteroides injetáveis	Luvas sem látex	
Ambu, tubo endotraqueal, laringoscópio*	Equipamento para sucção*	
Kit endovenoso		
Líquidos expansores*		
Broncodilatadores beta2-agonistas (fenoterol, salbutamol)		
Solução salina		
Glucagon*		

*itens não disponíveis na sala do STA

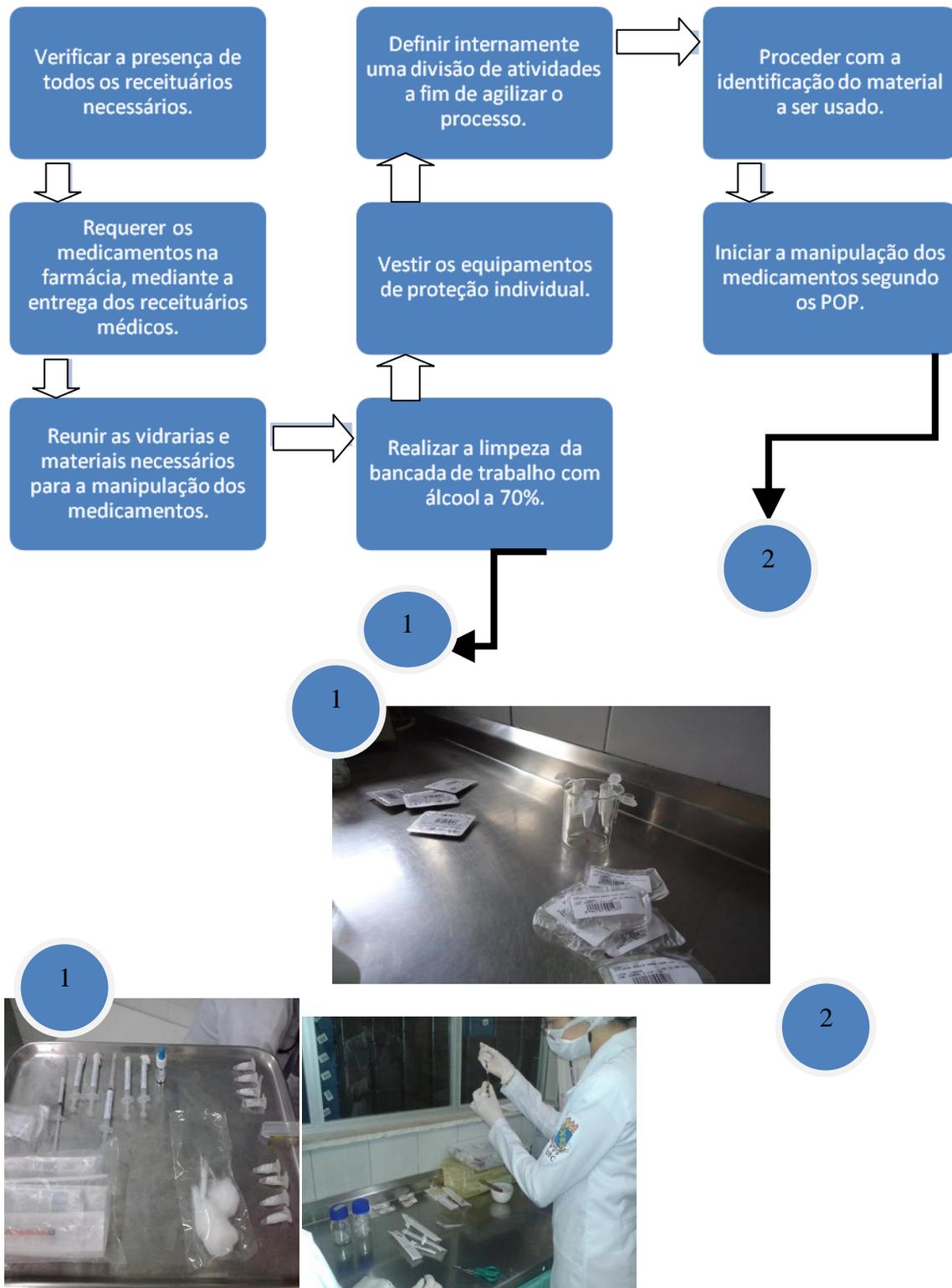
Fonte: Pesquisa Direta.

5.1.2 Manipulação dos medicamentos

A manipulação dos medicamentos era realizada no laboratório de farmacotécnica do Hospital Universitário, no período da manhã e no mesmo dia em que seriam aplicados, conforme explicado no fluxograma (FIGURA 12). No caso da penicilina benzatina, ela era preparada conforme descrito no Manual: Testes de Sensibilidade à Penicilina- Brasília: Ministério da Saúde (BRASIL, 1999). A maioria dos medicamentos era obtida no Setor de Farmácia do HUWC ou no setor da Farmácia Escola, UFC. Para cada tipo de teste, foi elaborado um procedimento operacional padrão (APÊNDICE H). Os medicamentos eram manipulados de acordo com os protocolos

sugeridos por Barbaudet *al.* (2001) e Brockow *et al.*(2013).

Figura 12 – Fluxograma das etapas de manipulação do(s) fármaco(s) para o(s) teste(s) alérgico(s) no setor de Farmacotécnica do HUWC



Fonte: Pesquisa Direta.

Obs.: POP - Procedimento operacional padrão.

5.1.3 Agendamento e realização dos testes

Testes de puntura e intradérmico- Os testes para as reações imediatas (teste de puntura e intradérmico), atendendo aos critérios estabelecidos pela pesquisa, eram realizados às segundas-feiras, com periodicidade quinzenal, no turno da tarde. Eles eram realizados pela alergologista, bem como sua interpretação.

Patch test - O *patchtest* (teste epicutâneo) era realizado também às segundas-feiras pelo farmacêutico do serviço (aplicação da câmara *Finn Chambers* com o alérgeno suspeito, sendo as leituras e realização do laudo feitos pelo médico dermatologista), como mostra a figura a seguir:

Figura 13 – Leitura do teste de puntura



Fonte: Pesquisa Direta.

5.1.4 Busca ativa de pacientes com possível história de alergia medicamentosa

A busca ativa dos pacientes com possível história de alergia medicamentosa era realizada de segunda a sexta-feira, no período da manhã e/ou da tarde, por estudantes de Farmácia previamente treinados ou pelos farmacêuticos do STA, no ambulatório de Dermatologia, respeitando o horário de atendimento das consultas ali realizadas (FIGURA 14). Como mencionado anteriormente, o critério da escolha deste ambulatório foi pelo fato das farmacodermias estarem mais presentes neste, podendo, ou não, ter sido encaminhados por outros ambulatórios da própria instituição com a referida reação adversa suspeita. Neste momento, o questionário não era preenchido, apenas os pacientes eram informados que durante a consulta com o dermatologista ia ser dado o prosseguimento e, caso houvesse necessidade, seriam

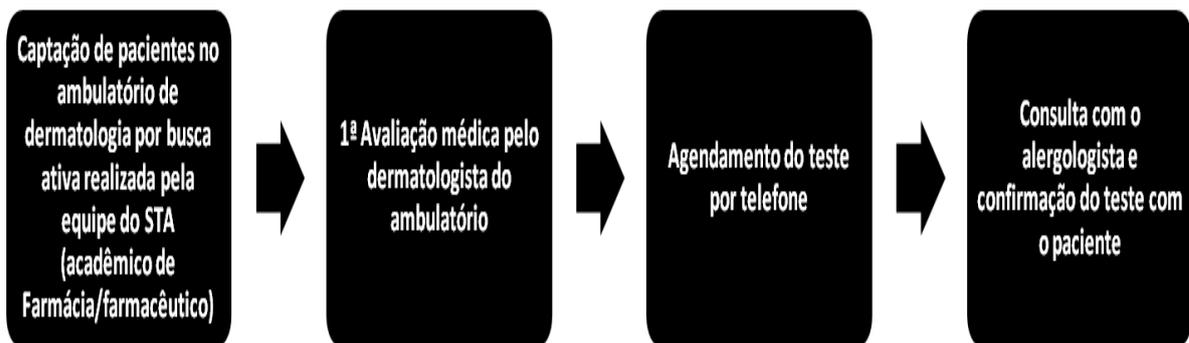
encaminhados posteriormente para a alergologista, conforme descrito no fluxograma(FIGURA 15).

Figura 14 – Busca ativa de pacientes com história de alergia medicamentosa no Ambulatório de Dermatologia, HUWC



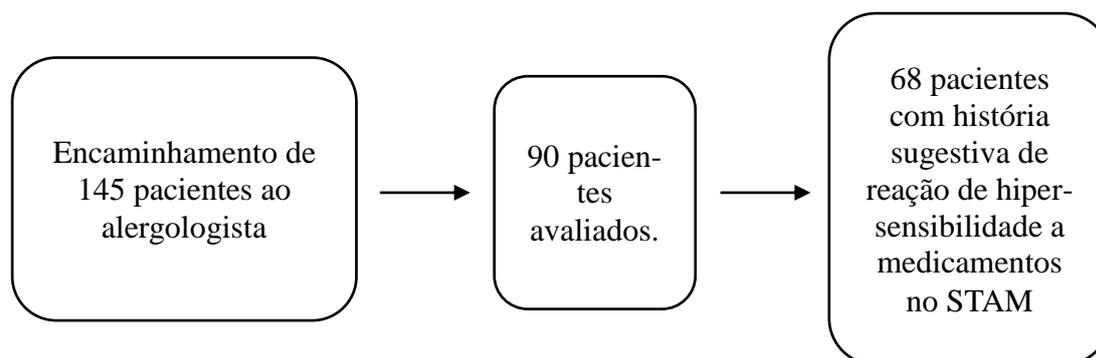
Fonte:Pesquisa Direta.

Figura 15- Esquematização do encaminhamento dos pacientes ao STA



Fonte:Pesquisa Direta.

Como mostra a Figura 16, 145 pacientes foram encaminhados para o alergologista, tendo resultado em 68 pacientes com história sugestiva de alergia a medicamentos. Os 55 pacientes não avaliados pelo alergologista tiveram as seguintes situações dentro do serviço, e por esses motivos não puderam ser avaliados pelo médico alergologista: a) Não atendeu a ligação para agendar a consulta (n=12); b) Estavam com receio de participar do teste (n=13); c) A distância do serviço e sua residência (n=10); d) Estavam em uso de medicamentos anti-hipertensivos onde não havia possibilidade de suspensão (n=14); e) O número estava possivelmente errado porque não completava a ligação (n=02);f) Não poderia participar do seguimento por conta do trabalho (n=03).

Figura 16 – Fluxograma de atendimento dos pacientes no serviço

Fonte: Pesquisa Direta.

5.1.5 Perfil dos pacientes encaminhados ao STA

Na tabela 1, são distribuídas as informações quanto ao sexo, faixa etária, escolaridade, renda familiar.

Tabela 1 – Informações gerais sobre os pacientes avaliados pelo alergologista (n=68)

Variável	Frequência	%
1. Sexo		
Masculino	21	32
Feminino	47	68
2. Faixa etária		
<18anos	5	7,3
18 – 28 anos	10	15
29 – 39 anos	11	16
40 – 50 anos	16	24
>50 anos	26	38
3. Escolaridade		
Analfabeto	01	2
Ensino Fundamental Incompleto	12	18
Ensino Fundamental completo	05	7
Ensino Médio Incompleto	06	9
Ensino Médio Completo	12	18
Ensino Superior Incompleto	13	19
Ensino Superior Completo	05	7
Não mencionada escolaridade	14	21
4. Renda familiar		
< 1 salário mínimo	26	41
2-3salários mínimos	23	34
>3salários mínimos	12	18
Não responderam	07	10

Fonte: Pesquisa Direta.

Entre as profissões/ocupações, cinco (7,3%) eram técnicos de enferma-

gem, 10 (14,7%) eram donas de casa e 13 (20%) eram estudantes. Trinta e nove pacientes (57%) apresentavam alguma doença crônica, tais como hipertensão, psoríase, endometriose, rinite alérgica, diabetes, depressão, osteoporose, artrite reumatoide, pênfigo.

A Figura 17 apresenta as manifestações clínicas suspeitas de alergias medicamentosas reportadas pelos pacientes durante a entrevista. Angioedema, eritema e prurido estiveram entre as manifestações que mais ocorreram até 2 horas (imediate) ou após 2 horas (não imediata) da administração do fármaco. De acordo com o tempo de reação avaliado, 53 pacientes tiveram reação de hipersensibilidade do tipo I (n=53) e 15 pacientes tiveram reação de hipersensibilidade do tipo IV (n=15). Os 68 pacientes avaliados, realizaram 77 testes, já que no STAM poderia ocorrer a negatividade do teste de puntura, sendo necessária a aplicação do teste intradérmico.

Figura 17 - Manifestações clínicas reportadas pelos pacientes (n=68) com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos avaliados pela alergologista (período de 2014-2017)

Manifestações clínicas/ART	Medicamento envolvido	Tempo de reação
Dispneia (1100)¹	Amoxicilina, dipirona, paracetamol, penicilina, ácido acetilsalicílico, sulfametoxazol + trimetoprima, secnidazol, cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, sinvastatina	< 2horas (n= 17) 2 a 48horas (n=01) > 48horas (n=01)
Rubor (1810)²	Dipirona	> 48horas (n=01)
Manchas hiper-crômicas (0100)³	Dipirona, sulfametoaxol + trimetoprima, amoxicilina, ácido valproico, carbamazepina, furosemida, sinvastatina, clorpromazina, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, omeprazol, cetoprofeno, ribavirina, paracetamol	< 2horas (n=03) 2horas a 48horas (n=01) > 48horas (n=02)
Angioedema (1810)⁴	Dipirona, oxacilina, vancomicina, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cefalexina, amoxicilina, cetoprofeno, penicilina, eritromicina, ácido valproico, carbamazepina, bisacodil, sinvastatina, isoniazida, sulfametoxazol + trimetoprima, paracetamol, ibuprofeno, Cetolorato de Trometamina, Cerazete, Ácido Mefenâmico, cetoprofeno, celecoxibe, fluoxetina, penicilina, escopolamina, salbutamol	< 2horas (n=28) 2horas a 48 horas (n=08) > 48horas (n=05)
Eritema (0100)⁵	Dipirona	>48horas (n=01)

Figura 17 - Manifestações clínicas reportadas pelos pacientes (n=68) com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos avaliados pela alergologista (período de 2014-2017)

(continua)

Manifestações clínicas/ART	Medicamento envolvido	Tempo de reação
Prurido (0100)⁶	Dipirona, oxacilina, vancomicina, cefalexina, amoxicilina, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, eritromicina, losartana, hidroclorotiazida, ampicilina, sulfametoxazol + trimetoprima, penicilina, albendazol, cetoprofeno, bisacodil, sinvastatina, ibuprofeno, omeprazol, ribavirina, paracetamol, ciprofloxacina, cloranfenicol, fluoxetina, betametasona, escopolamina	<2horas (n=24) 2horas a 48 horas (n=09) >48 horas (n=08)
Urticária (0100)⁷	Vancomicina, oxacilina, ibuprofeno	2horas a 48 horas (n=01) >48 horas (n=01)
Bolhas (0100)⁸	Penicilina, sulfatometoxazol+trimetoprima	2horas a 48 horas (n=01) >48 horas (n=01)
Descamação da pele (0100)⁹	Dipirona	>48horas (n=01)
Edema (1810)¹⁰	Dipirona, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, nimesulida, ibuprofeno, ácido mefenâmico, vancomicina, oxacilina	< 2horas (n=01) 2horas a 48 horas (n=01)
Síncope (1810)¹¹	Dipirona	< 2horas (n=01)
Eritema pigmentar fixo (0100)¹²	Dipirona	> 48horas (n=01)

⁶Dois pacientes apresentaram apenas esta manifestação; ⁷Três pacientes apresentaram somente esta manifestação; ⁸12 pacientes apresentaram somente esta manifestação.

Classificação ATC por 1º nível (Grupo terapêutico): Anti-infecciosos (J01; J05); DAINES (N02); Cardiovasculares (C09; C10); Anticonvulsivantes (N03); Antiparasitários (P01); Anti-inflamatório e antirreumático (M01).

Fonte: Pesquisa Direta.

Foi estabelecido um cronograma para a realização dos testes, fato que facilitaria a questão da organização quanto ao uso da sala de pequenas cirurgias, de forma que ela era destinada ao STA quinzenalmente. A ligação telefônica para o agendamento dos pacientes era feita pelo menos uma semana antes da data da consulta com o alergologista, tendo-se o cuidado de que o intervalo entre a captação e a realização do teste (que poderia já ser feito no dia da consulta do alergologista) não ultrapassasse 45 dias, como descrito por Romano *et al.* (2002), Barbaud (2005) e Lamintangtausta e Kortekangas-Savolainen (2005). Ainda neste momento, era comunicado ao paciente que ele não deveria estar fazendo uso de corticoide (pelo menos um mês antes da aplicação do teste) e/ou anti-histamínico (a suspensão deve ocorrer de 7 dias antes do teste). Utilizou-se ainda a estratégia de confirmação do

agendamento do teste alérgico por telefone com pelo menos três dias de antecedência, com o objetivo de se evitar o desperdício de fármaco a ser manipulado.

O período médio entre a captação do paciente no ambulatório de Dermatologia pela equipe do STAM e o encaminhamento desse paciente para o alergologista foi de 30 dias. Já o tempo esperado entre a consulta realizada com o alergologista e a realização dos testes foi em torno de 180 dias. Isso porque a confirmação da necessidade ou não dos testes cutâneos e o seu posterior agendamento ocorria no mesmo dia da consulta com o alergologista.

Trinta e nove pacientes (57%) apresentavam alguma doença crônica, como hipertensão, diabetes, osteoporose, artrose reumática, psoríase, pênfigo, infecção por vírus HIV, depressão e/ou rinite alérgica. Quatro pacientes faziam uso de inibidores da ECA (captopril) e β - bloqueadores (propranolol, atenolol). Durante o período do estudo, foram realizados 77 testes, sendo 41 testes de puntura, 12 testes intradérmicos e 24 testes epicutâneos.

A dipirona foi o medicamento com maior frequência de análise nos testes de puntura (36,6%, TABELA 2), seguido dos demais AINES (paracetamol, AAS, diclofenaco, cetoprofeno, ibuprofeno) com 22% e pelos beta-lactâmicos (oxacilina, amoxicilina, ampicilina, penicilina) com 19,5%. Considerando o todo, o grupo dos AINES foi o mais testado, com 58,5%, e o grupo das cefalosporinas (ceftriaxona, cefalosporina) com 7,3% dos testes. Houve positividade em um teste de puntura para dipirona, nesses casos, a reação ocorreu até 2 horas após a administração do fármaco.

Tabela 2 - Medicamentos utilizados nos testes de puntura e intradérmico para avaliação de hipersensibilidade imediata por paciente

Medicamento	Teste de puntura (n=41)		Teste intradérmico (n=12)	
	n	%	n	%
Dipirona	15	36,6	5	41,7
Outros AINES*	9	22	-	-
Beta-lactâmicos**	8	19,5	5	41,7
Cefalosporinas	3	7,3	2	16,6
Sulfametoxazol	1	2,44	-	-
Hidroclorotiazida	1	2,44	-	-
Bisacodil	1	2,44	-	-

Tabela 2 - Medicamentos utilizados nos testes de puntura e intradérmico para avaliação de hipersensibilidade imediata por paciente

(continua)

Medicamento	Teste de puntura (n=41)		Teste intradérmico (n=12)	
	n	%	n	%
Sinvastatina	1	2,44	-	-
Losartana	1	2,44	-	-
Fluoxetina	1	2,44	-	-
Total	41	100	12	100

*Paracetamol (n=04), ibuprofeno (n=01), cetoprofeno (n=02), diclofenaco sódico (n=02). ** Penicilina (n=08), amoxicilina (n=08). Observação: Com relação aos beta-lactâmicos, o paciente fazia com as duas concomitantemente.

Fonte: Pesquisa Direta.

Houve uma baixa frequência de realização dos testes intradérmicos por dois principais motivos: pela ausência de formulação injetável, no caso aqui, com relação à amoxicilina – β -lactâmico (n=5) e cefalexina - cefalosporinas (n=2); devido à falta de medicamentos na farmácia do hospital.

Quanto aos testes epicutâneos, para suspeita de reações de hipersensibilidade tardia (Tipo IV), os medicamentos mais testados foram do grupo da penicilina (25,0%; penicilina, oxacilina, amoxicilina), seguido da dipirona (16,7%), dos demais AINES (12,5%; AAS, ibuprofeno, diclofenaco) e dos antiepilépticos (16,7%; carbamazepina, ácido valpróico) (TABELA 3). Nesses casos, a reação ocorreu 2 horas após a administração do fármaco.

Tabela 3 - Medicamentos utilizados nos testes epicutâneos para avaliação de hipersensibilidade não imediata

Medicamento	Teste epicutâneo (n=24)	
	N	%
Beta-lactâmicos*	6	25,0
Dipirona	4	16,7
Outros AINES**	3	12,5
Antiepilépticos***	3	12,5
Sulfametoxazol	2	8,3
Vancomicina	2	8,3
Clorpromazina	1	4,2
Albendazol	1	4,2
Furosemida	1	4,2
Sinvastatina	1	4,2
Tacrolimus	1	4,2
Total	24	100

* Penicilina (n=06), amoxicilina (n=06), cefalexina (n=02). ** Paracetamol (n=03), ibuprofeno (n=01), cetoprofeno (n=02), diclofenaco sódico (n=01), ácido acetilsalicílico (n=03). *** Fenobarbital (n=03), carbamazepina (n=03). Observação: Um paciente poderia fazer com mais de uma substância dependendo da história medicamentosa.

Fonte: Pesquisa Direta.

Em um caso (6,6%), houve positividade para oxacilina, verificando-se um grau de positividade 3+ para oxacilina na leitura de 48h e 72h (FIGURA 18), mas negativo no 7º dia. Neste grau de positividade, o paciente apresentou reação bolhosa.

Figura 18 - Realização de teste epicutâneo com oxacilina com positividade na leitura de 48h (+++) em um paciente atendido no STA



Fonte: Pesquisa Direta.

Alguns medicamentos suspeitos não puderam ser testados porque não estavam na lista disponibilizada pelo Serviço de Farmácia do HUWC ou porque se encontrava em falta, como foi o caso do medicamento loxoprofeno. Sete pacientes haviam sofrido reexposição anterior por conta própria, segundo as descrições durante a história clínica, tendo apresentado os mesmos tipos de eventos adversos. Nesses casos, eles não foram submetidos aos testes cutâneos.

Assim sendo, 32 pacientes não foram submetidos ao teste alérgico, devido aos seguintes motivos: a) reexposição ao fármaco sem surgimento da reação (n=07); b) suspeita de alergia a múltiplos AINES; c) fatores confundidores associados – quadro viral, doenças concomitantes (n=12); d) incompatibilidade do tempo de ocorrência da reação (n=05); e) paciente em uso de antialérgicos (n=07); f) Ausência da substância na farmácia; g) pacientes com reação grave, como síndrome de Stevens Johnson, e hipótese diagnóstica de Síndrome da hipersensibilidade induzida por drogas/*Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms*(DRESS) (n=01) (Figura19). Os fármacos suspeitos nesses pacientes foram da classe dos antibióticos β -lactâmicos (penicilina, ceftriaxona, amoxicilina), anti-inflamatórios não esteroi-

dais (dipirona, diclofenaco, paracetamol, ácido acetilsalicílico), anti-hipertensivos (captopril, propranolol) e anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina).

Figura 19 – Paciente com suspeita de Síndrome da hipersensibilidade induzida por drogas/ *Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms*(SHF/DRESS)



Fonte: Pesquisa Direta.

Os pacientes que apresentaram positividade nos testes cutâneos e epicutâneos foram orientados a não se reexponerem ao fármaco suspeito, tendo recebido um cartão de identificação de reação adversa com descrição do nome genérico do medicamento e o resultado do teste. Laudos dos testes foram elaborados e encaminhados para inclusão no prontuário do paciente. Também foi disponibilizado um informativo para todos os pacientes sobre alternativas seguras (ANEXO C).

Quanto a não realização do teste em relação à falta da forma farmacêutica, seja a oral ou a injetável, os pacientes que apresentaram suspeita de reação de hipersensibilidade àquele medicamento em questão, eram orientados a não se reexpor ao medicamento. Em caso de necessidade, eles deveriam realizar a reexposição sob supervisão médica. Neste momento, era registrada no prontuário do paciente esta observação, assim como nos outros casos descritos.

5.2 Avaliação do Serviço

5.2.1 Acessibilidade

Com respeito à questão do acesso ao serviço, ele foi considerado de fácil acesso, pois 36 pacientes (53%) utilizavam o ônibus como meio de transporte, 20 pacientes (22,2%) faziam uso de carro, 4 utilizavam metrô ou realizavam o percurso a pé (4,4%). Este item foi considerado como um dos indicadores de produção, uma vez que o deslocamento do usuário leva à caracterização do número de atendimentos no setor.

5.2.2 Satisfação do usuário e profissionais de saúde

O nível de satisfação do usuário foi medido baseado na escala de Likert (LIKERT, 1932). Dos 90 pacientes avaliados pelo serviço, a maior parte dos alegou que estava “muito satisfeita” com o serviço prestado (n=62, 69%), com o atendimento pelos profissionais de saúde (n=68, 75,5%), com o local de atendimento (n=49, 54,4%), em relação ao horário de funcionamento do STA (n=43, 48%), limpeza e higiene (n=38,42%). Cinquenta e oito usuários consideraram que as orientações fornecidas foram esclarecedoras e satisfatórias (64%). O tempo de espera para realização do teste foi avaliado no nível “satisfeito”(n=44, 49%).

5.2.3 Indicadores de estrutura, processo e resultados

No que tange a estrutura, alguns indicadores de produção que demonstram a importância do serviço dentro da instituição foram avaliados (QUADRO 8 e 9). Quando foi delineada a questão do atendimento, no indicador “nível de realização dos testes alérgicos”, identificou-se apenas um paciente (2,7%) que, por conta das demandas de sua profissão, não compareceu aos testes cutâneos (puntura e intradérmico), mas apenas realizou o teste de contato. A média do tempo de espera para o atendimento médico no ambulatório foi de 1,5 horas, e o tempo para a realização do teste teve como média 1 hora.

Quadro 8 -Resultado do indicador relacionado ao atendimento utilizado no Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos

Relação com	Tipo de indicador/nome	Descrição	Fórmula	Quantitativo	Resultado (%)
Atendimento geral	Produção/número de atendimentos	Número de usuários atendidos no Serviço de Testes Alérgicos a Medicamentos	Nº de usuários encaminhados ao STAM por mês/Nº de usuários atendidos no ambulatório de Dermatologia/mês x 100	4/650x 100	0,6
	Imagem/satisfação do paciente	Número de ocorrências de eventos adversos graves em pacientes atendidos no STA	Número de eventos adversos graves nos pacientes com suspeita de alergia a fármacos confirmada por mês (média) / Número de usuários encaminhados ao Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos por mês (média) x 100	1/4 x 100	25
		Nível de satisfação do usuário atendido no STA	Nº de usuários satisfeitos com o STAM por mês/Nº de usuários encaminhados ao STAM por mês x 100	2/4 x 100	50**
	Imagem/satisfação da equipe de saúde do STA*	Nível de satisfação da equipe de saúde do STA	Nº de profissionais de saúde satisfeitos com o STAM por mês/Nº total de profissionais de saúde do Ambulatório de Dermatologia x 100	4/14 x 100	28

Fonte: Elaboração própria. *STA – Serviços de Testes Alérgicos. ** Média dos parâmetros avaliados de acordo com o questionário aplicado.

Quadro 9 -Resultado do indicador relacionado a efetividade do atendimento no Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos

Relação com	Tipo de indicador/nome	Descrição	Fórmula	Quantitativo	Resultado (%)
Efetividade do atendimento	Produção/ Atendimento efetivo com testes	Número de pacientes que realizaram todos os testes relacionados ao tipo de hipersensibilidade/ Número de pacientes que compareceram ao Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos x 100	Número de pacientes que realizaram todos os testes relacionados ao tipo de hipersensibilidade/ Número de pacientes que compareceram ao Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos x 100	36/90 x 100	40
	Produção/ Efetividade do STA por teste cutâneo	Nível de efetividade do STA por teste epicutâneo	Quantidade de testes epicutâneos realizados com relação à hipersensibilidade identificada do paciente/ Quantidade total de testes epicutâneos agendados no serviço	24/32 x 100	75
		Nível de efetividade do STA por teste de puntura	Quantidade de testes de puntura com relação à hipersensibilidade identificada do paciente/ Quantidade total de testes de puntura agenda no serviço	25/25 x 100	100
		Nível de efetividade do STA por teste intradérmico	Quantidade de testes intradérmicos com relação à hipersensibilidade identificada do paciente/ Quantidade total de testes intradérmicos agendada no serviço	10/20 x 100	50

Fonte: Elaboração própria. *STA – Serviços de Testes Alérgicos.

5.2.4 Custos

Na seleção dos pacientes, a distribuição foi feita em dois grupos: os atendidos com realização do teste, que resultaram em 31 pacientes, e os atendidos sem necessidade de realizar o teste (n=37). Na tabela 4, relacionada aos testes alérgicos, os medicamentos a serem utilizados não fizeram parte do total, pois em cada paciente agendado no período analisado poderia ser testado pelo menos dois medicamentos, o que não tornaria viável essa mensuração, pois teria que levar em consideração a história clínica de cada paciente. Para melhor entendimento, o elenco de fármacos utilizados nos testes cutâneos foi listado na tabela 5, de acordo com seus valores unitários e disponibilidade na farmácia da instituição.

As agulhas do tipo *BD ultra fine* foram utilizadas como puntor no teste de puntura, devido à viabilidade de custo e a experiência clínica da médica alergista. Foi utilizada uma caixa com 100 agulhas, cujo valor foi de R\$ 134,00. Cada paciente fazia uso de, pelo menos, três agulhas como puntores, pois estas eram identificadas para o controle positivo (solução de histamina 10mg/ml), sendo adquirida solução de histamina em frasco ampola de 2ml com custo de R\$120,00; controle negativo (solução salina de cloreto de sódio 0,9%), usado de uma ampola de 10ml cujo valor foi R\$ 0,18, e, para o fármaco suspeito de ser o alérgeno, evitando assim a contaminação do material de uma superfície para outra, o que poderia resultar em falso positivo ou falso negativo. Durante as consultas, cerca de três pacientes foram indicados para fazer os testes de puntura e intradérmico, resultando em um custo final, respectivamente, de R\$ 21,09 e de R\$ 18,00. Vale salientar que mensalmente eram realizados dois dias de consulta/teste (puntura e intradérmico), com intervalo de quinze dias entre as consultas/teste, tendo o valor de custo mensal equivalente a R\$ 42,18 para o de puntura. Do mesmo modo, nos testes intradérmicos, cada paciente utilizou, pelo menos, três seringas do tipo insulina, identificando-as conforme as substâncias: controle positivo (Solução de histamina), controle negativo (Solução salina de Cloreto de sódio 0,9%) e para o fármaco suspeito de ser o alérgeno. O custo para realizar mensalmente o teste intradérmico era de R\$ 36,00.

Com relação ao teste de contato, cada folha de câmara de *Finn Chamber* continha 10 esferas, e cada caixa, cujo valor era R\$ 255,00, 100 câmaras. Foi utilizada por paciente pelo menos, duas esferas, uma para o controle negativo (vaselina) e outra para o fármaco alérgeno. Lembrando que, eram empregados os medicamen-

tos na forma farmacêutica para o qual o paciente apresentou reação e para aqueles fármacos que não apresentassem a forma farmacêutica líquida comercial, os mesmos eram manipulados com 1,4g de vaselina advindos de um tubo de vaselina de 100g cujo valor era R\$ 9,00, sendo incorporado 2g do manipulado sobre o disco presente na esfera e 1,4g do controle negativo sobre outro disco da câmara de *Finn Chamber*. O custo do teste foi de R\$ 2,16, desconsiderando os valores dos fármacos utilizados.

Para a avaliação dos custos da equipe do STA, foram analisados somente os dados dos integrantes que estavam diretamente ligados com o serviço. Com relação ao custo das horas trabalhadas do profissional médico no serviço, as consultas/teste eram realizadas duas vezes no mês, cada uma com duração de quatro horas, efetivando um total de oito horas trabalhadas por esse profissional. Com carga horária de trabalho de 80 horas mensais, sua hora de trabalho equivaleu a 44,69 reais, com um resultado de 357,57 reais, que seriam pagos pelo empregador pelas horas fornecidas para o STAM.

Em relação à farmacêutica do serviço, sua carga horária era de 144 horas mensais, na qual o valor de sua hora trabalhada equivaleu a 16,38 reais, sendo disponibilizadas 12 horas para as consultas/teste resultando em 196,56 reais que seriam pagos pelo empregador pela prestação desse serviço. Quanto aos acadêmicos de farmácia que participaram do STAM, uma era bolsista de extensão e três voluntários. A acadêmica bolsista tinha carga horária mensal de 64 horas da qual sua hora trabalhada era equivalente a 6,25 reais.

Na tabela 6, referente ao custo de deslocamento dos pacientes à instituição, foi estabelecido um cálculo para mensurar o gasto com carro próprio: Utilizando o consumo de gasolina de um carro popular, o qual faz 10 km/h com 1 litro de gasolina, cuja média de preço máximo para o consumidor foi de 3,89 reais em Fortaleza no ano de 2015. Para os dados de ônibus, foi identificado o valor de uma passagem inteira do município de Fortaleza no ano de 2015 (Tabela 6), extensivo para todos os pacientes com esse tipo de meio de transporte.

Tabela 4 - Informações gerais de custos para realização dos testes alérgicos (2015)

Custos	Valores em reais (R\$)
I. Custo para realizar o teste de puntura	
1. 0,05ml (uma gota) de solução de histamina	3,00
2. 0,05ml (uma gota) solução salina de NaCl 0,9%	0,0009*
3. Três agulhas BD <i>ultra fine</i>	4,02
Total por paciente	7,03
II. Custo por paciente para realizar o teste intradérmico	
– 0,05mL(uma gota) de solução de histamina	3,00
– 0,05mL(uma gota) de solução salina de NaCl 0,9%	0,0009*
– Três seringas descartáveis para insulina 1ml com agulha 13 x 0,3 com dispositivo de segurança	2,97
Total	6,00
III. Custo por paciente para realizar o teste de contato	
I. Duas esferas da câmara de Finn Chambers	2,04
II. 1,4g de vaselina	0,12
Total	2,16

*Valor desconsiderado na soma total.

Fonte: Pesquisa Direta.

Tabela 5 - Valor unitário dos fármacos para implantação dos testes alérgicos em um serviço (2015)

Custos	Valores em reais (R\$)
– Custeio geral dos fármacos utilizados	
• Cetoprofeno 100mg (frasco ampola)	
• Cetoprofeno 100mg (comprimido)	
• Ibuprofeno 50mg/ml (frasco em gotas)	2,15
• Penicilina 1.200.000 UI (frasco ampola)	1,32
• Dimeticona 75mg/ml (frasco em gotas)	1,29
• Dipirona 500mg/ml (ampola)	0,77
• Diclofenaco 25mg/ml (ampola)	0,75
• Secnidazol 1g (comprimido)	0,61
• Albendazol 400mg (comprimido)	0,38
• Cloreto de sódio 0,9% 10ml (ampola)	0,28
• Cefalexina 500mg (comprimido)	0,27
• Clorpromazina 25mg (comprimido)	0,18
• Carbamazepina 200mg (comprimido)	0,14
• Paracetamol 500mg (comprimido)	0,13
• Dipirona 500mg (comprimido)	0,09
• Vitaminas Complexo B (drágea)	0,08
• Ibuprofeno 300mg (comprimido)	0,07
• Sulfametoxazol 400mg + Trimetropim 80mg (comprimido)	0,07
• Ácido acetilsalicílico 100mg (comprimido)	0,06
• Amoxicilina 500mg (comprimido)	0,05
• Omeprazol 20mg (comprimido)	0,04
• Diclofenaco sódico 50mg (comprimido)	0,04
	0,02
Total	8,83

Fonte: Pesquisa Direta.

Tabela 6 – Informação sobre custo do deslocamento do paciente ao serviço de testes alérgicos (2015)

Informação		Valores em reais (R\$)	%
1. Custo de deslocamento (relação tempo <i>versus</i> transporte do paciente)			
Transporte			
I.	Carro próprio		
	30 minutos	1,94	
	60 minutos	3,89	
	90 minutos	5,83	
II.	Ônibus		
	30 minutos	2,40*	
	60 minutos	2,40*	
	90 minutos	2,40*	

*O cálculo foi baseado apenas no deslocamento e o gasto de tempo sem levar em consideração quantos ônibus o paciente precisava utilizar.

Fonte: Pesquisa Direta.

6 DISCUSSÃO

Embora em outros países o serviço de teste alérgico a medicamentos esteja enquadrado dentro da rotina clínica, ele praticamente inexistente em nosso meio, ainda que exista a demanda e não consista em uma necessidade sentida por muitos profissionais de saúde, no caso os prescritores. Na contramão, observa-se que, as publicações brasileiras, em sua grande maioria, abordam doenças alérgicas relacionadas a alimentos, ácaro, pólen, látex (SOARES *et al.*, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2011; YEH *et al.*, 2012).

Uma primeira revisão sobre alergia medicamentosa (NAGAO *et al.*, 2004), resultou em várias correspondências de pessoas da comunidade para um melhor entendimento de sua própria problemática (muitas vezes a pessoa havia sofrido a reação e entendeu o que tinha ocorrido com ela a partir da leitura do artigo). Isso fez com que gerasse uma busca incessante dada a importância do tema.

Um risco que pode ser identificado na área da saúde é que a alergia a medicamentos se restringe a um campo muito específico da Medicina, no caso, a alergologia, podendo levar a uma desvalorização do assunto por profissionais de diferentes áreas de atuação. Outro desafio que surge no meio hospitalar é o de a temática permanecer restrita ao campo clínico, não sendo valorizada a natureza científica de um assunto de tão elevada complexidade. Assim sendo, há uma necessidade premente de uma nova posição a ser tomada por clínicos, farmacêuticos e enfermeiros, entre outros profissionais. É necessário que eles aceitem o risco de aprofundar o entendimento sobre os mecanismos imunológicos responsáveis pelo desencadeamento das reações, sobre os desafios quanto ao diagnóstico e, consequentemente, sobre o seu manejo terapêutico.

Dominguez-Ortega *et al.* (2014), avaliando a situação de um serviço de Alergologia em uma comunidade em Madrid, verificaram que havia ausência do reconhecimento sobre as práticas complexas dos métodos diagnósticos e terapêuticos específicos da alergia a medicamentos entre os gestores e outros profissionais. Dessa forma, o trabalho tornou-se para eles uma oportunidade de demonstrar a necessidade de uma melhoria no serviço e em sua estrutura, com contribuições tais como: facilitar as redes de cooperação nos cuidados da saúde, na área do ensino e da pesquisa, tendo como vantagem a proximidade geográfica e de recursos humanos, assim como a introdução de novas tecnologias.

Nos últimos anos, houve um aumento importante de alergologistas que estão publicando em revistas nacionais sobre abordagens diagnósticas e terapêuticas em alergia a medicamentos (ENSINA *et al.*, 2009; MALAMAN *et al.*, 2011; TANNINO *et al.*, 2015). Entretanto, como já mencionado anteriormente, não há um serviço de rotina de caráter multidisciplinar. Uma das experiências promissoras é a parceria surgida entre o setor de Farmacovigilância do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina e o Núcleo de Avaliação de Reações do Tipo Alérgico a Drogas. O núcleo tem como participantes estudantes de Medicina, professores do Departamento de Análises Clínicas das UFSC, assim como médicos do hospital universitário (PERUCHI *et al.*, 2004).

O desejo de aprofundamento na área de alergia a medicamentos surgiu há vários anos, quando a aluna Luciana Mabel, em sua dissertação de mestrado intitulado “Investigação clínica e laboratorial de pacientes com suspeita de alergia a medicamentos em um hospital terciário”(VASCONCELOS, 2012), realizava busca ativa de casos de pacientes com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos. O trabalho foi realizado no âmbito do Ambulatório de Dermatologia do HUWC/UFC, pois dentre as manifestações clínicas da alergia a medicamentos, as reações cutâneas estão entre as mais frequentes (BROCKOW *et al.*, 2002; CRIADO *et al.*, 2003; BERND, 2005). Seu projeto incluiu 55 pacientes com suposta história de alergia a medicamentos. Testes cutâneos e epicutâneos foram realizados por uma alergologista que voluntariamente concordou em participar do estudo. A colaboração interdisciplinar resultou em novos conhecimentos para a área (TEIXEIRA *et al.*, 2011; VASCONCELOS, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2014). Na ocasião, ao final da pesquisa, percebeu-se uma necessidade de que o teste *in vivo* para investigação de alergia a medicamentos pudesse se tornar uma realidade viável na rotina clínica do HUWC, principalmente por se tratar de um hospital escola. Assim sendo, a equipe com a inserção do farmacêutico aprimorou o desenvolvimento do presente trabalho, que sempre exibiu uma natureza multidisciplinar como sua característica principal.

Quanto à inclusão de profissional farmacêutico na equipe, um estudo realizado por Pilzer *et al.* (1996), de acompanhamento de pacientes internados em um hospital universitário, destacou a importância na atuação conjunta do farmacêutico com o médico na prevenção de eventos adversos, o que reduziria os custos hospitalares. Liet *et al.*, (2013) foram concordantes em afirmar que a

participação do profissional farmacêutico é efetiva na redução de riscos derivados das reações alérgicas a medicamentos, principalmente as reações cruzadas, tendo havido oportunidade inclusive de se sugerir alternativas terapêuticas ao prescritor, quando possível. Jaernsiripornkul *et al.* (2015) verificaram uma melhor eficácia em diferentes intervenções, quando o profissional farmacêutico em conjunto com a equipe médica realizava a abordagem dos pacientes hospitalizados com objetivo de maior esclarecimento sobre o risco de recorrência nas reações alérgicas a medicamentos.

Outro estudo (PARK *et al.*, 2011) reforça também a importância do esforço conjunto entre os profissionais para identificação e avaliação dos usuários de medicamentos com história de alergia a penicilina. Este tipo de procedimento levou a uma otimização com relação à prescrição dessa classe de antibióticos em pacientes atendidos no ambulatório. Os autores descrevem que o paciente deveria se dirigir ao atendimento com um profissional farmacêutico para receber seu medicamento. O farmacêutico, por sua vez, utilizando dessa oportunidade, procurava identificar possível história suspeita de alergia a penicilina, além de fornecer ao paciente uma breve explicação sobre alergia a penicilina com entrega de um folheto educativo. Caso houvesse suspeita, o paciente seria atendido por um especialista e, se necessário, seria realizado o teste alérgico.

Quanto ao diagnóstico de alergia a medicamentos, algumas considerações devem ser realizadas. A história clínica é um aspecto fundamental no diagnóstico, sendo importante lembrar que, como os pacientes eram assistidos pelo Ambulatório de Dermatologia, havia um certo risco de a reação cutânea a medicamentos ser um fator confundidor com a própria doença de base. As infecções virais exantemáticas podem também ser fatores confundidores (*AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY, THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY, AND THE JOINT COUNCIL OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY*, 2010). Por outro lado, há infecções que podem estar mais associadas com RAM. Por exemplo, HIV leva a um aumento potencial de risco de RAM de 100 vezes mais do que um indivíduo HIV negativo (PIRMOHAMED, 2001). Outro exemplo diz respeito a pacientes com mononucleose infecciosa, tratados inadvertidamente com amoxicilina, pois a grande maioria desenvolve reações de hipersensibilidade tardia ao fármaco (ONODI-NAGY *et al.*, 2015). Por fim, a síndrome SHF/DRESS pode estar de alguma forma

associada com reativação viral, neste caso herpevírus 6 (CRIADO *et al.*, 2012). Acredita-se que os vírus podem estar interferindo de alguma forma no metabolismo dos medicamentos, especialmente na fase de detoxificação dos mesmos (DESCAMPS *et al.*, 2001; CRIADO *et al.*, 2012).

Alguns dados na história clínica são relevantes, tais como dose, vias de administração, exposições repetidas ao fármaco (*JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS*, 2010). Além disso, é fundamental ter a clara noção do momento em que ocorreu a reação. Reações ditas imediatas são aquelas que geralmente ocorrem em menos de 1 a 2 horas, e as não imediatas, aquelas que ocorrem após esse tempo (DEMOLY *et al.*, 2014). No entanto, há autores (BIRCHER *et al.*, 2012) que não concordam com essa proposta. A reação anterior a uma 1 hora ocorre devido ao fato de que em reações do tipo I de hipersensibilidade de Gell e Coombs há liberação de histamina por mastócitos e basófilos, mediado ou não por IgE. Porém, pode ainda haver reação após 1h até 6h, devido à secreção e atividade de mediadores neoformados pelos mesmos mastócitos e basófilos ativados (BIRCHER *et al.*, 2011). Sendo assim, reações não imediatas seriam consideradas após 24 h. Já Demoly *et al.* (2014) sugerem a possibilidade de que reações não imediatas ocorram após 24 h, mas que não se descartaria as eventuais ocorrências em períodos anteriores a esse. No caso dos pacientes atendidos pela pesquisa, os aspectos preponderantes foram a dose, reexposição ao agente causador e forma farmacêutica. Na análise da forma farmacêutica e sua via de administração pôde haver uma maior propensão à ocorrência de reação, por exemplo, pacientes sensibilizados podem reagir com doses mais baixas, quando se administra o fármaco via parenteral, uma vez que esta via é considerada a mais imunogênica. Mas, isso não isenta outras vias de também estarem envolvidas na sensibilização e reação, como é o caso da administração tópica (creme, unguento, colírio) e consequente surgimento de reação alérgica (BURNS-NASS *et al.*, 2001).

Os AINES estão entre os grupos farmacológicos mais utilizados no mundo todo (GREEN, 2001; ONG *et al.*, 2007) e, no caso específico do Brasil, são usados como agentes de ação analgésica, além dos opioides e não opioides, na forma de automedicação pela população brasileira (ARRAIS *et al.*, 2016). Desta forma, podem estar mais frequentemente relacionados com reações adversas, tais como asma, rinite, reações cutâneas, anafilaxia, anafilaxia não alérgica, meningite asséptica, pneumonite de hipersensibilidade (ADKINSON *et al.*, 2003). Outras reações adver-

sas já bem documentadas como hemorragias gastrointestinais e reações cardiovasculares podem ser provocadas pelos AINES (GÓMEZ-ACEBO *et al.*, 2018). O elevado uso da dipirona, assim como de ácido acetilsalicílico, considerados fortes inibidores da ciclooxigenase I (COX-I), contribuem para eles estarem entre os AINES que mais causam reações de hipersensibilidade na prática médica como relatam AUN *et al.* (2014) e Ensina *et al.* (2014). Nossa pesquisa verificou que os AINES foram os principais suspeitos de causar reação imediata (aproximadamente 50% dos medicamentos testados nos testes de punção), sendo a dipirona a principal responsável (36,6%), seguido dos beta-lactâmicos (19,5%). Os AINES também foram os principais suspeitos de causar reações tardias (29,1%), seguido dos beta-lactâmicos (16,7%).

Quanto às manifestações clínicas, os relatos mais frequentes foram angioedema, eritema e prurido, tanto nas reações imediatas como nas tardias. Neste aspecto, talvez tenha sido um fator limitante do estudo ter estimado o tempo de até 2 horas como reações imediatas e após 2 horas como reações não imediatas. Angioedema, principalmente, é uma manifestação que claramente ocorre em reações do tipo imediata (BIRCHER; SCHERER, 2012). Desta forma, é possível que a recomendação seja alterada para que se considere reações até 6 horas como reações possivelmente imediatas, seguindo as sugestões de Bircher *et al.* (2011). O momento em que ocorreu a reação é de fundamental importância para se direcionar o tipo de testes diagnósticos a ser realizado.

Outra questão que reforça a necessidade do uso de testes para comprovação de alergia a medicamentos é que hipersensibilidade alérgica imediata a um fármaco, como a penicilina por exemplo, pode deixar de ocorrer com o passar dos anos, portanto os indivíduos que experimentaram reações anos atrás podem se tornar não alérgicos (KHAN; SOLENSKT, 2010). Dessa forma, existe um risco iminente de sub-diagnóstico ou do uso excessivo do conceito de “alergia” autorrelatada (MESSAAD *et al.*, 2004; GOMES, 2004). Reação alérgica baseada apenas na história clínica pode levar a opções terapêuticas mais caras e potencialmente menos efetivas (AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY, THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY, AND THE JOINT COUNCIL OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY, 2010).

Como exemplo, um percentual de 10% da população menciona que são “alérgicos”, no entanto, apenas 1% são considerados verdadeiramente alérgicos

após realização dos testes alérgicos (MACY, 2014; BOURKE *et al.*, 2015). No estudo de Bourke *et al.* (2015), teve-se como objetivo analisar a efetividade da retirada da identificação de pacientes ditos “alérgicos” com o uso estratégico dos testes alérgicos (puntura/intradérmico e TPO com penicilina) em pacientes com idade igual ou superior a 15 anos de idade atendidos em hospital público da Austrália. Dos 355 pacientes, cujos testes de puntura e intradérmico foram negativos, apenas 0,8% (n=3) apresentaram positividade ao TPO com dose única de penicilina. A conclusão do estudo demonstrou que há uma evidência segura para a identificação da alergia nestes pacientes, sendo que o TPO se constituiu como uma alternativa de baixo custo e de uso isolado. Uma prevalência de 33% relativa à alergia a penicilina em pacientes hospitalizados foi observada no trabalho de Trubiano *et al.* (2016), realizado na Austrália, a partir das observações mencionadas por prestadores de cuidados em saúde como alergistas/imunologistas, infectologistas, clínicos gerais e farmacêuticos hospitalares, sendo que 32% dos entrevistados mencionaram o uso de testes alérgicos (teste de puntura, intradérmico e teste de provocação oral) disponíveis no serviço para a identificação de um paciente alérgico.

Existem guias publicados por associações europeias, por exemplo, que contêm fluxogramas que permitem ao clínico se respaldar com mais segurança durante uma investigação clínico laboratorial de uma possível alergia a medicamentos (JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, 2010; KOWALSKI *et al.*, 2013).

Quanto aos alérgenos utilizados nos testes, a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.794/06, estabelece normas mínimas para a utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos. Segundo a Resolução, a indicação, orientação, supervisão e interpretação de testes cutâneos com alérgenos, bem como a prescrição, o planejamento e a supervisão do esquema de aplicação da imunoterapia alérgeno-específica subcutânea ou sublingual são atos privativos de médicos. Por outro lado, no aspecto prático da manipulação de medicamentos a serem utilizados como alérgenos, a presença do farmacêutico tem sido fundamental para que se garantam as boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano (Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 33, de 19 de abril de 2000 e RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006).

Quanto a penicilina comercializada geralmente o determinante principal, no caso, benzilpeniciloil, está conjugado com polilisina (PPL), porém este inexistente em

nosso país. Os determinantes secundários não são encontrados no comércio, o que torna ainda mais difícil uma correta padronização. Daí a premente necessidade do uso de guias referendados.

Referências sobre concentrações dos medicamentos a serem utilizados nos testes cutâneos são, na maioria das vezes, disponibilizadas através de guias de recomendação publicados pelo *European Network on Drug Allergy* (ENDA) e *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), *Interest Group on Drug Allergy*, o que permite sua realização em qualquer instituição de saúde (BROCKOW *et al.*, 2013).

Para a realização dos testes cutâneos, o paciente deve ser sempre questionado se fez uso de β -bloqueadores e inibidores da ECA, pois ambos os medicamentos podem estar implicados no aparecimento de urticária acompanhada de angioedema (COOPER, 1991; SVENSSON *et al.*, 2000; KARIM; MASOOD, 2002; BANERJI *et al.*, 2008). Ainda no caso dos inibidores da ECA, os medicamentos podem aumentar o risco de reações anafiláticas graves, pois interferem com o mecanismo endógeno compensador do choque (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), provocando edema de língua ou laringe, com risco de morte (KEMP; LIEBERMAN, 1997). No caso dos β -bloqueadores, os testes cutâneos são contraindicados por três razões de acordo com a literatura: a) piorar a gravidade da anafilaxia; b) realizar o tratamento de anafilaxia é mais difícil; e c) aumentar a incidência da anafilaxia propriamente dita (FUNG; HAROLD, 2010).

Um fato interessante na classe dos β -bloqueadores é que, quando administrados por via tópica ou oral, podem estar associados com risco de reações mais graves, devido à interferência com o manejo terapêutico da anafilaxia. A epinefrina aplicada a indivíduos em uso de β -bloqueadores pode levar, teoricamente, a um efeito alfa-adrenérgico isolado, resultando em hipertensão grave. Esses indivíduos, quando recebem epinefrina para tratar a hipotensão causada pela anafilaxia, podem experimentar reações graves associadas com bradicardia paradoxal, hipotensão profunda e broncoespasmo grave. A dificuldade de recuperação pode ocorrer tanto com β -1 quanto com β -2 antagonistas (TOOGOOD, 1988). Finalmente, nos relatos de casos de pacientes com reações anafiláticas, vários deles coincidentemente estavam em uso de medicamentos β -bloqueadores (MOMENI *et al.*, 2007). Apesar das reações sistêmicas serem um efeito raro, Fung e Harold (2010) ressaltam a necessidade da realização de mais estudos comparativos

entre grupos de pacientes tomando e não tomando β -bloqueadores para comprovar qualquer risco do seu uso *versus* testes cutâneos. Por fim, é necessário que o paciente seja esclarecido sobre a natureza e importância dos testes, além de suas comorbidades quando há necessidade do uso de anti-hipertensivos, por exemplo.

Apenas um teste cutâneo para investigação de hipersensibilidade imediata resultou em positividade. Como resultados negativos não excluem hipótese de alergia, cada caso será avaliado sobre a necessidade ou não de se realizar o teste de provocação. Durante o período de implantação do STA no HUWC, a equipe coordenadora foi convidada a implantar o mesmo serviço no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), o qual dispõe de alergologistas com experiência em alergia a medicamentos em seu *staff*. Como será devidamente explicado no próximo capítulo, a parceria com o HIAS revelou-se altamente produtiva, demonstrando claramente que diferentes profissionais de saúde podem atuar conjuntamente, sendo que cada um com sua especialidade pode contribuir para que o serviço de teste alérgico a medicamentos possa de fato ser viabilizado de forma orgânica. Com isso, o maior beneficiado será o próprio paciente. No HUWC, como não há um alergologista no corpo clínico e não há uma clareza no entendimento dos gestores, o trabalho tem poucas chances de ter continuidade. Quanto aos testes epicutâneos, houve um resultado fortemente positivo para oxacilina.

Diante de um resultado positivo, é imprescindível que o paciente receba um cartão de identificação de alergia a medicamentos, além de informativo sobre alternativas terapêuticas seguras, bem como sobre medicamentos que possam apresentar estrutura química semelhante ao que causou a reação (GRAUDINS *et al.*, 2016; TEO *et al.*, 2017).

O teste de provocação é a administração controlada de um fármaco, a fim de diagnosticar reações de hipersensibilidade a medicamento. Ele deve ser realizado em ambiente hospitalar, sob acompanhamento de alergologista e equipe. Ele pode ser usado por dois motivos principais, ou seja, para confirmar ou excluir hipótese de alergia a medicamentos (padrão ouro) ou para avaliar uma alternativa segura em um paciente alérgico (ABERER *et al.*, 2003). O único profissional que pode realizá-lo é o alergologista. Isto significa que, se não houver esta especialidade no corpo clínico do hospital, não se pode realizar o teste. Uma importante recomendação feita por algumas sociedades alergistas, como mencionado por Mirakian *et al.* (2009) e por Aberer *et al.* (2003 *apud* CHIRIAC; DEMOLY (2013), e

brevemente referida ou discutida por outros como *Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AAIACOA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology* (2010), a decisão de se realizar ou não um teste de provocação só deve ser tomada após ser avaliado o risco-benefício para o paciente. Não se pode contrapor ao fato de que os testes de provocação representam um risco em potencial para o paciente, consumo de tempo para sua realização, sendo necessárias instalações médicas equipadas com aparelhos para emergência e uma equipe de saúde treinada. No entanto, vale destacar que os testes de provocação são, às vezes, o único recurso disponível para confirmação ou exclusão de hipersensibilidade diante de etapas anteriores negativas, não conclusivas ou simplesmente indisponíveis (ABERER *et al.*, 2003; BOUSQUET *et al.*, 2008).

Segundo Aberer *et al.* (2003), protocolos específicos para cada substância ou pelo menos para um grupo terapêutico seriam úteis, com definição de indicação, contraindicação, dosagem, tipo de reação pela qual o paciente sofreu e o teste a ser realizado, bem como critérios de classificação devam ser definidos. No entanto, elaboração de diferentes protocolos de testes de provocação torna-se inviável devido à grande quantidade de medicamentos que podem causar vários tipos de reações de hipersensibilidade, alérgicas e não alérgicas, com diferentes períodos de tempo, gravidade e desfecho, além de outros fatores que possam eventualmente influenciar no teste (MENEZES *et al.*, 2014).

Segundo Travassos *et al.* (2000), há um risco de a assistência à saúde estar associada com a renda do indivíduo, de forma a limitar o seu usufruto principalmente pela população de baixa renda. Autores como Giovanella e Fleury (1995) categorizam as condições de acessibilidade em quatro dimensões explicativas (política, econômica, técnica e simbólica), além da organizacional. Há variáveis importantes para uma avaliação do serviço (porta de entrada, fluxo do atendimento e barreiras geográficas). Os autores também consideram os seguintes aspectos: disponibilidade, adequação funcional, capacidade financeira e aceitabilidade. Por fim, acreditamos que o serviço de testes alérgicos STA trará benefícios aos pacientes, independentemente de sua condição econômica; dessa forma, representa um ganho para a instituição de ensino e pesquisa, bem como para a sociedade em geral no que diz respeito ao diagnóstico para alergias medicamentosas. No entanto, depende de gestores e de profissionais de saúde que compreendam a relevância e a responsabi-

idade de se implantar um serviço dessa natureza em um hospital universitário.

PARTE III

***MATERIAL E MÉTODO, RESULTADOS E DISCUSSÃO.
Implementação de Serviço de Teste Alérgico (STA) a β -
lactâmicos em um hospital pediátrico***

Na parte III do trabalho será descrito toda a Metodologia, Resultados e Discussão referente à Implantação de STA a β -lactâmicos em um hospital público pediátrico.

7 MATERIAL E MÉTODO

7.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, de forma prospectiva.

7.2 Período e local da pesquisa

O trabalho foi desenvolvido no período de 2015 a 2018 em cooperação com a equipe de quatro médicos alergologistas do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), onde existe o serviço ambulatorial de Imunoalergologia. A infraestrutura conta com salas destinadas aos consultórios, onde são feitas as avaliações dos pacientes que irão se submeter ao teste alérgico.

O HIAS é um órgão de administração pública estadual, subordinado à Secretaria da Saúde do Ceará. Conta com nível de atenção terciária em pediatria, contemplando emergência clínica e cirúrgica, procedimentos de alta complexidade em Oncologia, Neurocirurgia, Cirurgia Cardíaca, Cirurgia Craniofacial, além de unidades de terapia intensiva e Unidades Neonatais de médio e alto risco. Com diferencial de atuação em 22 especialidades médicas e 14 serviços técnicos de diagnóstico e terapia, o HIAS conta com aproximadamente 330 leitos, dentre eles 122 clínicos, 69 cirúrgicos, 42 de terapia intensiva, 22 hospital-dia, 60 domiciliares, 8 crônicos, dentre outros (HIAS, 2018).

7.3 Público-alvo

Na especialidade de interesse do presente projeto, o serviço atendeu pacientes do Ambulatório de alergia em geral que, por algum motivo, em algum momento, durante a consulta, o médico suspeitou de que a criança tenha experienciado uma possível alergia medicamentosa.

7.3.1 Critérios de inclusão

Participantes da pesquisa, os pacientes pediátricos em uso de β -lactâmicos ou que tenham feito uso da mesma e que tenham apresentado alguma

suspeita de reação adversa com o referido fármaco, tendo idade mínima de três anos e adolescentes com idade inferior ou igual a dezoito anos, acompanhados pelo responsável, atendidos no ambulatório de pediatria e que foram encaminhados pelo médico alergologista com descrição minuciosa da história clínica para a realização dos testes para investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento.

7.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes pediátricos com idade inferior a três anos de idade, pacientes submetidos à corticoterapia e imunossupressores que não puderam interromper o seu uso, e pacientes portando o termo de assentimento e termo de consentimento livre e esclarecido sem assinatura.

7.4 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS sob o número de parecer 944.331.

7.5 Instrumentos de coleta/variáveis analisadas

O questionário aplicado foi o de Demoly *et al.* (1999) para investigação de casos suspeitos de hipersensibilidade a fármacos (ANEXO A).

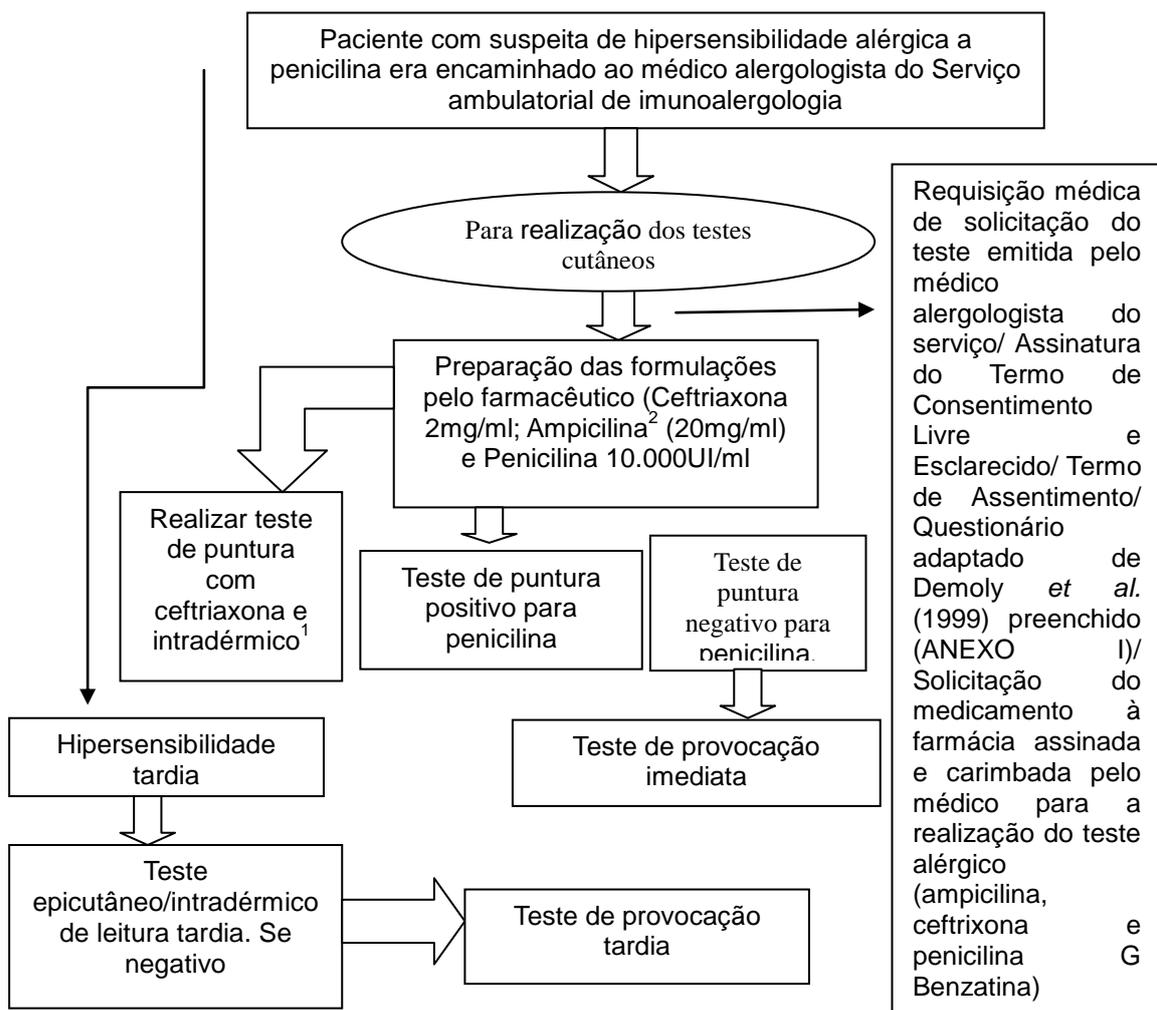
Uma análise do tipo simples e univariada foi utilizada para as variáveis: gênero, tempo de reação, manifestações clínicas, medicamentos envolvidos, tipo de teste alérgico e seus resultados clínicos.

7.6 Descrição das etapas

Os testes foram realizados em formato de mutirões a cada quatro meses. Os mutirões foram organizados de forma a otimizar o custo e logística para realização dos testes. Na data agendada, um período é fixado para que a equipe médica de alergologistas e de enfermagem estejam disponíveis apenas para a realização dos testes. A investigação de pacientes com hipersensibilidade alérgica a

β -lactâmicos seguiu o modelo preconizado por Blanca *et al.* (2009). A Figura 20, apresentada a seguir, mostra o fluxograma do atendimento do paciente com suspeita de alergia medicamentosa. Ele incluiu uma história clínica bem detalhada, seguida pelo teste cutâneo (epicutâneo, puntura e intradérmico), e um teste de provocação para o fármaco.

Figura 20 - Fluxograma de atendimento ao paciente pediátrico com hipersensibilidade alérgica a β -lactâmicos



¹Pacientes com história de reação tipo imediata a uma cefalosporina deverão evitar a utilização de cefalosporina que compartilhe a mesma estrutura da cadeia lateral. Cefalosporinas de cadeia lateral diferente poderão ser administradas em doses crescentes na forma de teste de provocação em ambiente hospitalar sob supervisão médica. ²Pacientes alérgicos à ampicilina deverão evitar medicamentos de estruturas semelhantes (cefalexina, cefaclor, loracarbef).

Pacientes alérgicos à amoxicilina deverão evitar cefalosporinas com cadeias laterais semelhantes (cefadroxila, cefprozil).

Fonte: Mirakian R. et al (2015).

Os pacientes que apresentaram resultado negativo no teste intradérmico foram encaminhados para o teste de provocação oral com amoxicilina com 10, 20, 30 e 40% da dose terapêutica a cada 1 hora, com finalização da exposição medicamentosa por 5 dias em casa. Se positivo, o paciente era considerado alérgico e se negativo, não alérgico. Neste caso, o teste de provocação pôde ser realizado, pois o hospital HIAS conta com alergologistas em sua equipe. No caso de suspeita de teste de hipersensibilidade tardia, realizou-se como sequência o teste epicutâneo, teste intradérmico de leitura tardia, e no caso de resultado negativo, seguiu-se para o teste de provocação (desde que a reação não tenha sido grave). O protocolo de teste de provocação segue com o uso prolongado por cinco dias da amoxicilina em crianças com história de hipersensibilidade tardia (reações leves a moderadas) (BRASIL, 1999). No HIAS, existe um suporte para atendimento de emergências, caso o paciente tenha alguma reação grave, sendo disponibilizado leito em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).

O protocolo de manipulação da penicilina seguiu o preconizado pelo Manual de sensibilidade à penicilina do Ministério da Saúde (BRASIL, 1999). Os testes alérgicos foram realizados em três momentos: a) Primeiro momento: Testes de punção e intradérmico para penicilina, ampicilina e ceftriaxona; b) Segundo momento (após uma semana): o teste de provocação oral (TPO) foi efetivado; e c) Terceiro momento (uma semana após o TPO): foram observadas ou não a ocorrência de reações tardias.

Os medicamentos utilizados para os testes de punção e intradérmico foram penicilina Potássica G na apresentação 5.000UI, ceftriaxona 1g e ampicilina 1g. Nos casos de falta dos dois últimos fármacos apresentados anteriormente, foi utilizada a apresentação de 500mg. No caso do teste de provocação oral, foi utilizada a amoxicilina solução oral.

No caso do teste de punção negativo, o teste intradérmico era efetivado e o teste de provocação oral (caso o teste intradérmico resultasse negativo).

8 RESULTADOS

Nessa fase do trabalho, foram atendidos 24 pacientes pediátricos com suspeita de reação de hipersensibilidade a β -lactâmicos, com faixa etária entre 3 a 17 anos, acompanhados por seus devidos tutores, sendo 13 meninas (54,2%) e 11 meninos (45,8%).

A tabela 7 descreve as manifestações clínicas, caracterizadas como Reação de Hipersensibilidade do Tipo I, medicamento envolvido, tempo de reação e número de pacientes.

Tabela 7 – Descrição das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes atendidos no Serviço de Testes Alérgicos do HIAS, Fortaleza, Brasil (2015-2018).

Manifestações clínicas	Medicamento envolvido	Tempo de reação	Número de pacientes	Frequência (%)
Placas eritematosas difusas Rash cutâneo Angioedema Urticária Vermelhidão	Penicilina	30 minutos a 1 hora	5	20,8
Placas urticariformes Angioedema	Ampicilina	1 a 2 horas	2	8,4
Máculas eritematosas no tronco e pernas Urticária e angioedema periorbital e facial Urticária e erupção cutânea Angioedema facial / labial e periorbital Erupção maculopapular difusa Urticária generalizada Manchas vermelhas e urticária generalizada Hiperemia e edema facial Prurido ocular / manchas vermelhas Exantema Edema palpebral / facial	Amoxicilina	10 minutos a 1 hora	14	58,3
Angioedema/reação anafilática	Ceftriaxona	1 a 2 horas	2	8,3
Lesões residuais	Ceftriaxona	Após 5 dias	1	4,2
Total de pacientes			24	

Fonte: Pesquisa Direta.

A Tabela 8 descreve os testes aplicados nos pacientes. O teste epicutâneo para ceftriaxona (paciente com lesões residuais) foi realizado em um paciente, conforme protocolo estabelecido (48h, 72h, 96h e sete dias), com resultado negativo (não descrito na tabela 3).

Tabela 8 - Resultados de testes de puntura, intradérmico e provocação oral realizados em pacientes pediátricos com alergia a β -lactâmicos no Serviço de Testes Alérgicos do Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brasil (2015-2018)

Fármaco testado	Puntura (n=23)	Teste intradérmico (n=22)	Teste de Provocação Oral
Penicilina	Negativo (n=23)	Eritema (n=1) Negativo (n=21) Duvidoso (n=1)	NR
Ampicilina	Negativo (n=23)	Negativo (n=22) Duvidoso (n=1)	NR
Ceftriaxona	Negativo (n=22) Positivo (n=1)	Negativo (n=21) Duvidoso (n=1) NR (n=1)	NR
Amoxicilina	--		Negativo (n=22)

NR: Não Realizado.

Fonte: Pesquisa Direta.

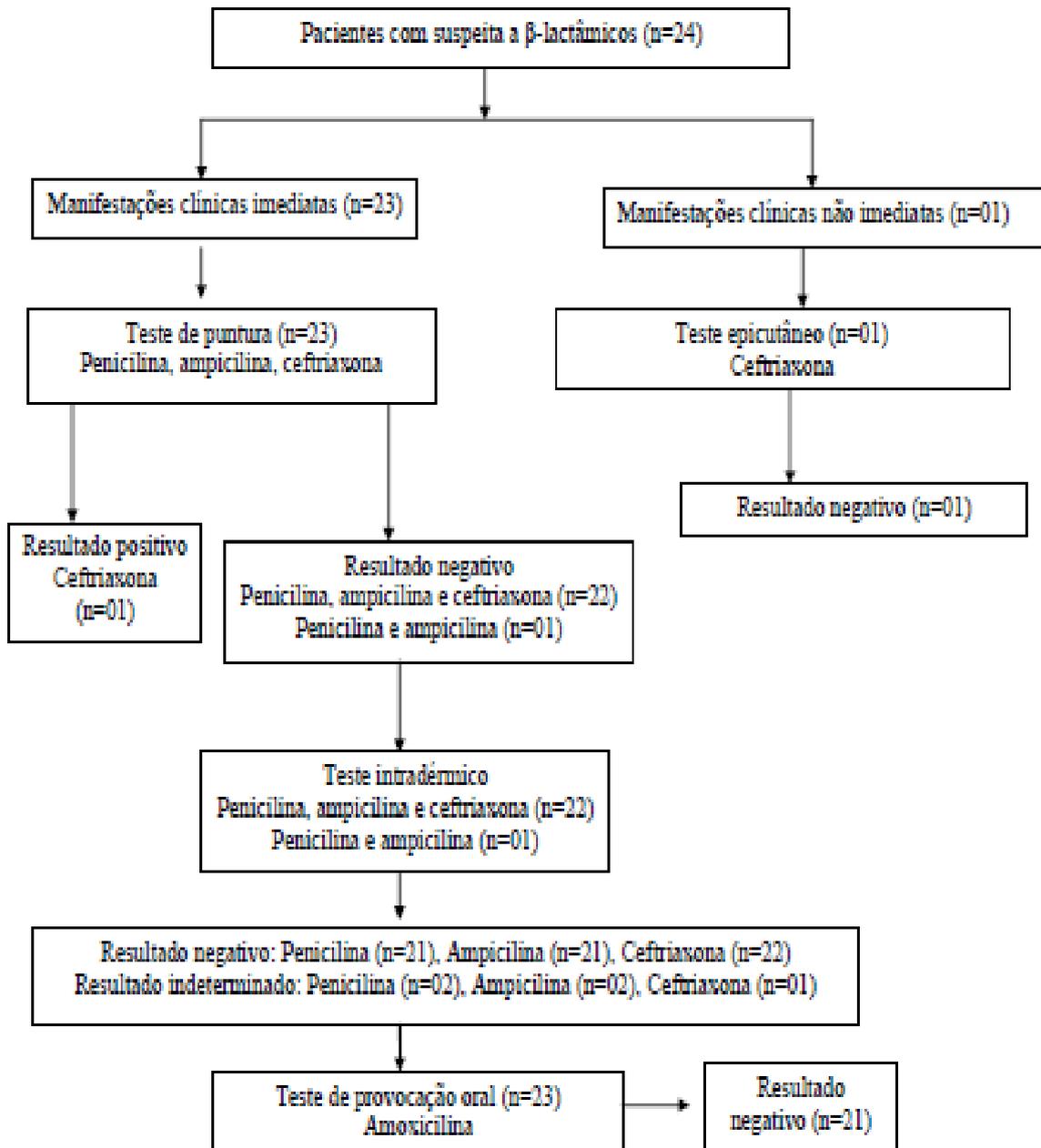
A média de tempo entre a reação adversa a medicamento descrita e a consulta com o alergologista foi de dois anos e sete meses (≥ 15 dias ≤ 13 anos).

Houve positividade em um teste de puntura para ceftriaxona, mas negatividade para penicilina e ampicilina. O paciente foi orientado a não se expor a cefalosporinas de cadeia lateral semelhante e liberado para fazer uso da penicilina e cefalosporinas de 1ª geração.

O teste de provocação oral foi realizado com amoxicilina oral nas concentrações 10, 20, 30 e 40% da dose total em 14 pacientes. No caso de AINE, um paciente realizou teste oral com paracetamol gotas sem corante. O resultado foi negativo, sendo o paciente liberado para realizar uso do medicamento. Todos os pacientes testados tiveram liberação para uso de penicilina e seus derivados.

Uma descrição geral da investigação dos pacientes com suspeita de alergia a β -lactâmicos pode ser vista na figura 21.

Figura 21 – Fluxo de investigação de suspeitas de alergia a β -lactâmicos em pacientes pediátricos.



Fonte: Pesquisa Direta.

9 DISCUSSÃO

O atendimento direcionado aos testes alérgicos no Hospital Infantil Albert Sabin ficou reduzido a 24 pacientes. Isso porque alguns pacientes foram excluídos no dia do teste, por conta de um quadro viral ou não comparecimento. Outro motivo também foi o número de mutirões proposto (três ao ano), que não aconteceu por questão de logística da equipe para manipulação dos fármacos em conjunto com a equipe médica da instituição.

Sabe-se que a frequência de hipersensibilidade alérgica a medicamentos entre crianças é inferior à de adultos, embora haja poucos estudos de prevalência nessa faixa etária (THONG; TAN, 2011). Estima-se que RAM entre crianças hospitalizadas varia de 4,4 a 18,1%, e entre crianças atendidas em ambulatório de 0,75 a 11,1% (SANTO; COELHO, 2004). Pharm et al. (2006) verificaram uma incidência de 1,6% de RAM em crianças hospitalizadas na faixa etária entre $7,0 \pm 6,2$ anos, sendo que os antibióticos foram os mais implicados nas reações. Em estudo de coorte que avaliou a frequência de reações adversas em 265 crianças hospitalizadas em Fortaleza, no Ceará, observou-se uma incidência de oito eventos por 1.000 pacientes/dia, tendo sido a pele o órgão mais afetado, e os antibióticos sistêmicos, os medicamentos mais implicados (SANTOS; COELHO, 2005). Thompson e Ramos (2017) realizaram uma revisão de literatura abrangendo um período superior a 10 anos e encontraram 17 casos notificados com o envolvimento dos antibióticos nos *rashes* cutâneos em pacientes pediátricos com mononucleose infecciosa. Os antibióticos mais implicados foram ampicilina, azitromicina e amoxicilina. Os antibióticos β -lactâmicos estão entre as classes medicamentosas mais envolvidas em reações dermatológicas em crianças, ressaltando que os fatores confundidores como infecções virais devem ser consideradas na análise de causalidade (HOTZ *et al.*, 2013; CDC, 2019).

No contexto da clínica, é importante descartar a alergia à β -lactâmicos para evitar o uso de terapêuticas alternativas baseadas em antibióticos de amplo espectro, como vancomicina e quinolonas. O principal objetivo é reduzir possíveis complicações causadas pelo uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos, como infecções por *Clostridium difficile* e Enterococos resistentes à vancomicina (SOLENSKY, 2014). Nosso estudo não fez avaliação sobre o uso dessas alternativas mais caras, podendo ser realizado *a posteriori* em outra pesquisa.

Alguns fatores são essenciais para levantar a hipótese de alergia a medicamentos, como a natureza do medicamento, grau de exposição (dose, duração, frequência), via de administração e reatividade cruzada com outros grupos químicos. As características do paciente, como idade e sexo, fatores genéticos (sistema HLA, polimorfismos de citocinas e enzimas), presença de determinados vírus podem influenciar a frequência de alergia a medicamentos (MIRAKIAN *et al.*, 2015). Um exemplo é a atopia, embora ela não esteja associada com alergia a medicamentos, sabe-se que, quando ocorre, por exemplo, na asma crônica, as manifestações clínicas podem ser mais graves (DITO, 2009). O vírus Epstein-Barr, o vírus da imunodeficiência humana e o vírus do herpes 6 podem predispor o paciente à hipersensibilidade medicamentosa, principalmente no grupo dos antibióticos (OZCAN *et al.*, 2010; CHOVEL-SELLA *et al.*, 2013).

Durante a consulta, é importante que o alergologista faça perguntas sobre alergia a medicamentos, além da queixa original (se não estiver relacionada com alergia a medicamentos). No período da pesquisa no HIAS (2015-2018), foram investigados 24 pacientes com suspeita de alergia a medicamentos β -lactâmicos. A alergia a β -lactâmicos é observada principalmente em crianças, entretanto, a frequência de alergia verdadeira aos medicamentos tem sido superestimada (CAUBET; EIGENMANN, 2012; GOMES *et al.*, 2016; SOLENSKY; KHAN, 2014).

Nadarajah *et al.* (2005) já ressaltavam a importância de uma consulta prévia com um alergologista, uma vez que a história clínica é um fator preponderante para se justificar a necessidade ou não da realização do teste cutâneo. O HIAS conta com uma equipe de alergologistas, o que tornou o projeto de implantação de serviço de teste alérgico totalmente viável. O grande impedimento para a implementação do serviço era decorrente de um problema logístico quanto à manipulação das formas farmacêuticas, bem como em relação aos protocolos para realização dos testes. Com a integração do profissional farmacêutico capacitado, tais lacunas foram resolvidas. A contribuição do farmacêutico para realização de testes cutâneos para penicilina é mencionada por Gugkaeva *et al.* (2017) em um estudo conduzido em um hospital americano no período de 2015 a 2016, no qual 53 pacientes foram avaliados após um intenso treinamento da equipe de farmacêuticos. O objetivo principal era de facilitar o acesso do paciente ao teste de alergia à penicilina, através de um serviço fornecido pelo farmacêutico em um ambiente hospitalar.

No trabalho realizado no HIAS, como o número de pacientes com suspeita de alergia a medicamentos foi relativamente baixo durante o período avaliado (2015-2018), tomou-se a decisão pela realização de mutirões, realizando-se o teste cutâneo em grupos de 10 pacientes, três vezes ao ano. Isto serviu para minimizar os custos operacionais e econômicos. Dessa forma, a estratégia racionalizou o procedimento, possibilitando sua operacionalização sem grandes gastos para a instituição.

Em nosso estudo, apenas 1 paciente apresentou positividade no teste cutâneo de leitura imediata. Autores como Sacco *et al.* (2017) também referem uma elevada frequência de negatividade nos testes cutâneos para penicilina. Um trabalho de revisão realizado pelo autor e colaboradores mostrou que a proporção de testes negativos cutâneos com a penicilina variou de 79 a 100%. De acordo com Park *et al.* (2011), o uso de testes cutâneos pode excluir alergia a β -lactâmicos em 90% dos pacientes, o que leva a um uso racional da antibioticoterapia.

Quanto às manifestações clínicas observadas no serviço do HIAS, de acordo com os relatos coletados na história clínica, não há discordância com a literatura. A pele é o órgão mais afetado e conseqüentemente o mais visível. Autores como Vyles *et al.* (2017) realizaram testes de alergia a penicilina em 100 pacientes, dos quais a maioria apresentava na história clínica *rash* cutâneo (97%) e eritema (63%). Todas as crianças apresentavam baixo risco de reação grave e os testes resultaram em negatividade para a alergia a penicilina.

Em nosso trabalho, com relação à criança que apresentou hipersensibilidade à ceftriaxona, o teste de puntura resultou positivo confirmando a hipótese de alergia ao medicamento. Segundo Pegler e Healy (2007), é muito raro que haja reatividade cruzada entre uma cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona, por exemplo) e a penicilina, pois apresentam cadeias laterais diferentes entre si. Por outro lado, ampicilina e penicilina estão quimicamente relacionadas entre si e geralmente antes de uma análise valiosa da história clínica ou antes da realização dos testes cutâneos recomenda-se a não exposição às penicilinas por conta da reatividade cruzada. Daí a necessidade de referendar os pacientes a um serviço de alergologia (JUAN; DAVID; JOANNA, 2016; JEROEN *et al.*, 2018). Por esse motivo, após testes de puntura negativos com ampicilina e penicilina e testes intradérmicos negativos e indeterminados com ampicilina e penicilina, respectivamente, foi

necessária a realização de teste de provocação oral com amoxicilina, considerado padrão ouro em alergias a medicamentos (SACCO *et al.*, 2017; KUFEL *et al.*, 2019).

Por fim, o trabalho realizado no HIAS pode ser considerado um modelo de um projeto interdisciplinar onde os profissionais de saúde de diferentes áreas de atuação trabalham conjuntamente, visando um objetivo comum, ou seja, de realizar a investigação clínico-laboratorial de alergia a medicamentos e, com isso, contribuir para uma qualidade de vida melhor para o paciente.

PARTE IV

MATERIAL E MÉTODO, RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Núcleo de pesquisa em polimorfismo genético em AINES

Na parte IV do trabalho será descrito toda a Metodologia, Resultados e Discussão sobre o Núcleo de pesquisa em polimorfismo genético em AINES.

10 MATERIAL E MÉTODO

No presente capítulo, será descrito como se estabeleceu o núcleo de pesquisa no estudo de polimorfismo genético em AINES, considerando aqui apenas as seguintes fases: a) Realização de um banco de *DNA*; e b) Estabelecimento dos métodos para análise molecular em AINES de LTC4S (-444A>C) e de IL-10 (592 C/A). No trabalho de Vasconcelos (2017), foi realizado o estudo de obtenção dos casos e controles, além da avaliação dos polimorfismos em -1082 G/A de IL-10, em -589 C/T da IL-4, + 49 A/G da molécula regulatória CTLA-4, + 8956 C/G da enzima diaminooxidase. Tais procedimentos, bem como seus resultados, não foram incluídos no presente trabalho.

A importância de se estudar polimorfismo genético tem como base o contexto da farmacogenética, na qual esta promove uma análise de como as alterações genéticas podem influenciar nas respostas aos fármacos resultando em reações adversas, como por exemplo, as reações de hipersensibilidades (LIMDI; VEENSTRA, 2010).

10.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo.

10.2 Período e local do estudo

Os pacientes foram selecionados no Serviço de Testes Alérgicos (STA)/ Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), serviço este descrito na parte I do presente trabalho. Os controles foram selecionados a partir de doadores no banco de sangue HEMOCE. As análises de polimorfismo foram realizadas no Laboratório de Imunologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT).

10.3 Seleção dos casos e controles

Todos os critérios de inclusão e exclusão para os casos e controles utilizados no trabalho de Vasconcelos (2017) serão descritos aqui por questões de compreensão da amostra utilizada neste estudo descritivo.

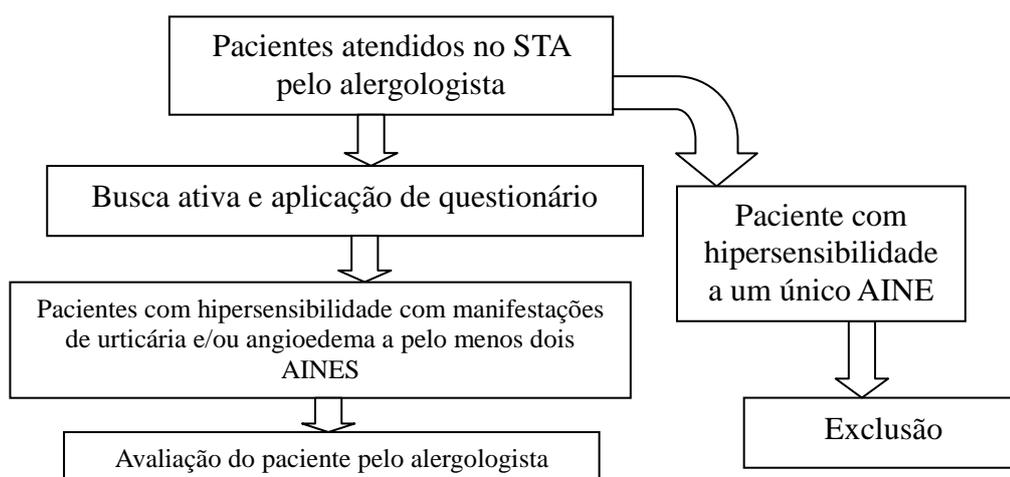
10.3.1 Critérios de seleção dos casos

De acordo com o trabalho de Vasconcelos (2017), os pacientes que compuseram o grupo dos casos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), estes deveriam ser maior de idade, procedente do estado do Ceará (hipótese de base genética), com história anterior ou atual sugestiva de hipersensibilidade não alérgica a AINES.

10.3.2 Critérios de exclusão

Gestantes, indivíduos em uso de β -bloqueadores, corticoides, imunossupressores e inibidores da enzima conversora de angiotensina; pacientes com alguma contraindicação para uso de epinefrina, portadores de infecções graves e ainda aqueles com doenças cardíacas de base (DOÑA *et al.*, 2010; CAIMMI *et al.*, 2012). No caso da seleção para o banco de DNA, foram excluídos pacientes com a presença de urticária crônica ou doença respiratória exacerbada por AINES como doenças de base (CORNEJO-GARCÍA *et al.*, 2012). A avaliação dos casos seguiu conforme mostrado no fluxograma (FIGURA 22).

Figura 22 - Seleção de pacientes com suspeita de hipersensibilidade a múltiplos AINES



Fonte: Pesquisa Direta.

A confirmação de caso de hipersensibilidade múltipla a AINES dependia de alguns fatores: a) Os pacientes não deveriam apresentar nenhuma patologia de

base, como urticária ou asma (avaliado pelo alergologista); b) Os pacientes referiam RAM a mais de uma classe de AINES; c) Os pacientes se queixavam que toda vez que realizavam reexposição ao fármaco eles voltavam a apresentar reação.

10.3.3 Critérios de seleção dos controles

Nesta fase, os controles foram selecionados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), no momento da doação de sangue e orientados sobre a pesquisa. A seguir, foram indagados com a seguinte pergunta “O (a) senhor (a) já teve algum tipo de reação após o uso de medicamento?”. Foram selecionados aqueles que nunca tiveram experimentado reação adversa a qualquer medicamento. Eles deveriam apresentar mesma idade (± 2 anos) e sexo, e deveriam ser procedentes do estado do Ceará. O questionário de Demoly *et al.* (1999) (ANEXO A) para investigação de hipersensibilidade a fármacos foi utilizado na entrevista. Antes da entrevista, eles assinavam o termo de consentimento.

Foram selecionados 95 doadores do hemocentro do Ceará (HEMOCE), na mesma faixa etária (± 2 anos) em relação aos casos. O ideal era que se atingisse o número de 2 controles para cada caso, o que não foi possível até o término do projeto (1:1,76). No momento da abordagem, era realizada uma entrevista similar ao aplicado nos casos. Eles haviam sido expostos a diferentes grupos químicos de AINES, mas não haviam apresentado qualquer manifestação clínica após administração destes.

De cada caso e controle foi coletado sangue com anticoagulante e, depois de retirada do plasma, as amostras foram submetidas à extração de DNA.

10.4 Aspectos Éticos

Nesta etapa a pesquisa foi aprovada pelo parecer consubstanciado número 550.608.

10.5 Criação de banco de dados

Foi coletado um volume de sangue com anticoagulante correspondente a 4ml. As amostras de sangue total foram centrifugadas a 2.500 rpm por 10 minutos,

sendo o plasma desprezado. Realizou-se a extração utilizando um kit HiPuraTM® (HIMEDIA, Índia) para extração de DNA genômico. Seguiu-se conforme recomendações do fabricante para a extração do DNA. Por fim, antes do armazenamento a -20°C, o DNA das amostras foi quantificado em comprimento de onda de 260 nm com auxílio de um espectrofotômetro Nanodrop 1000 (Thermo Scientific®, EUA). As amostras dos casos e dos controles foram armazenadas a -20°C constituindo um banco de DNA para posteriores estudos de polimorfismo.

10.6 Estabelecimento dos métodos para análise molecular em AINES

No presente projeto, foram estabelecidas técnicas para os seguintes alvos: IL-10 (592 C>A) e leucotrieno-sintase (-444A>C).

A técnica de escolha foi a técnica do polimorfismo de comprimento de fragmento (RFLP), sendo que, para IL-10 (592 C>A), foi seguido o procedimento descrito por Rodrigues *et al.* (2017), e, para análise de LTC4S (-444A>C), foi utilizado o procedimento sugerido por Kawagishi *et al.* (2002) e Torres-Galvan *et al.* (2009). As condições da amplificação estão descritas na tabela 9.

Tabela 9- Condições para a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) e obtenção dos produtos de PCR

ETAPAS DA PCR	TEMPERATURA	CICLOS	TEMPO
LTC- 4S (-444A>C)			
Desnaturação inicial	95°C	1	5min
Desnaturação	94°C	30	30 seg
Anelamento	59°C	30	30 seg
Extensão	72°C	30	1min
Extensão final	72°C	1	10min
IL-10 (-592 C>A)			
Desnaturação inicial	94°C	1	4min
Desnaturação	94°C	35	40
Anelamento	56°C	35	35
Extensão	72°C	35	40
Extensão final	72°C	1	5min

Fonte: Pesquisa Direta.

Foi utilizada a técnica de RFLP, na qual ocorre uma amplificação do material nucleico através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) e

posteriormente realiza-se um corte em fragmentos específicos pelo uso de enzimas de restrição.

Já para a realização da técnica de PCR, 100 mg/μl de DNA genômico foram acrescidos de 5,8μl de água para injeção, dimetilsulfóxido 5%, 10μM de cada um dos iniciadores, 10μl de nucleotídeos (Master Mix® LGC, Brasil), a enzima Taq polimerase, cloreto de magnésio, tendo-se um volume final de 20 μl. As amostras foram submetidas à amplificação, utilizando-se um termociclador (modelo Applied Biosystems Gen Amp 2720). Os produtos de PCR foram submetidos à análise por eletroforese em gel de poliacrilamida 6%, sob voltagem de 100V durante uma hora. As bandas foram reveladas utilizando-se coloração de prata.

A seguir, os produtos de PCR foram submetidos à digestão com a enzima de restrição MspI [para análise de LTC4S (-444A>C)] e Rsa I [para análise de IL10 (592 C/A)] (Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA), a 37°C durante 16 h. As amostras foram aplicadas em gel de poliacrilamida 10%, e submetidas à eletroforese. A revelação foi realizada através da coloração com nitrato de prata.

Foram consideradas as seguintes bandas: duas bandas de tamanho 446+117pb para o genótipo AA, três bandas de tamanhos 446+ 32 + 85 pb para o genótipo CC, e quatro bandas de tamanho 446 + 117 + 32 + 85pb para o genótipo CA (no caso da LTC4S (-444A>C) e de CC (duas bandas de peso molecular de 369+107p;GG, três bandas de 252+ 117+107pb) e CG (heterozigoto), quatro bandas de peso molecular 369 + 252 +117 + 107+ pb. No caso de IL10(-592 C/A), as seguintes bandas foram analisadas: 412 bp 412 pb (alelo C) e 236+176 (alelo A).

10.7 Análise dos dados

Os dados coletados foram inseridos em um banco de dados Excel 2016 com análise das frequências absolutas e relativas. Os medicamentos descritos na pesquisa foram classificados de acordo com o primeiro nível do *Anatomic Terminology Chemistry (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, recomendado pelo WHO-Drug Utilization Research Group (WHO, 2002). Utilizou-se o *Adverse Reaction Terminology (ART)* para as reações adversas suspeitas, segundo sistema/órgão afetado, empregada no Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO 1995; WHO, 2002).

11 RESULTADOS

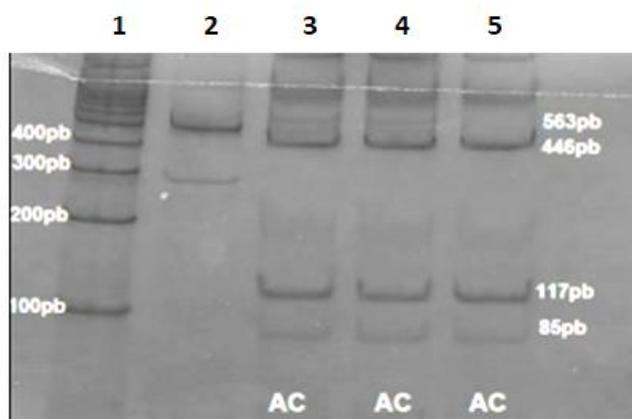
11.1 Número de pacientes com hipersensibilidade múltipla a anti-inflamatórios não esteroidais (casos) compondo o banco de DNA

Cinco pacientes, como casos, foram incluídos para compor o banco de dados para estudo de polimorfismo genético. Os controles foram um total de 95 obtidos no hemocentro. Eles não apresentavam doença de base e continuavam apresentando reação a AINES após posterior reexposição ao mesmo fármaco e a de outro grupo químico de AINES. Verificou-se que eles haviam sido, por si mesmos, reexpostos a AINE de outro grupo químico. A faixa etária dos participantes era de 18 a 64 anos de idade, tendo sido a mediana de 33 anos. Trinta e sete pacientes (67,3%) eram do sexo feminino e 18 (32,7%) eram do sexo masculino. Os participantes eram todos residentes no Ceará, assim como seus pais e avós.

11.2 Estabelecimento dos métodos para análise molecular em AINES

- LTC4S -444A /C: Como objetivo de padronização de RFLP-PCR para análise do polimorfismo -444 A>C no gene da enzima leucotrieno C4 sintetase (LTC4S), utilizou-se o procedimento proposto por Torres-Galvan *et al.* (2009), no entanto, não foi observada reprodutibilidade da técnica (dados não mostrados). Procurou-se alterar as condições dos ciclos de reação em cadeia de polimerase aumentando o número de ciclos, reduzindo o tempo de anelamento e de extensão final. Embora o produto de PCR tenha sido mais bem visualizado através de eletroforese em gel de poliacrilamida 6% e coloração de prata, não foi possível visualizar nitidamente as bandas formadas após digestão com a enzima de restrição. Em seguida, decidiu-se por aumentar a concentração de DNA alvo na técnica de PCR, bem como aumentar tanto o volume de produto de PCR, como de enzima de restrição na técnica de RFLP. Procurou-se também aumentar a concentração de poliacrilamida para 8% e 10%. Utilizando-se o gel de poliacrilamida 10% foi possível a melhor visualização das bandas como mostrado na figura 23. Observa-se que as 3 amostras estudadas são heterozigotas (A/C) para o alvo estudado.

Figura 23 - Eletroforese em gel de poliacrilamida 10% corado com coloração de prata de amostras de DNA de indivíduos não alérgicos para análise do polimorfismo de LTC4S(-444 A>C) através da técnica de PCR-RFLP.

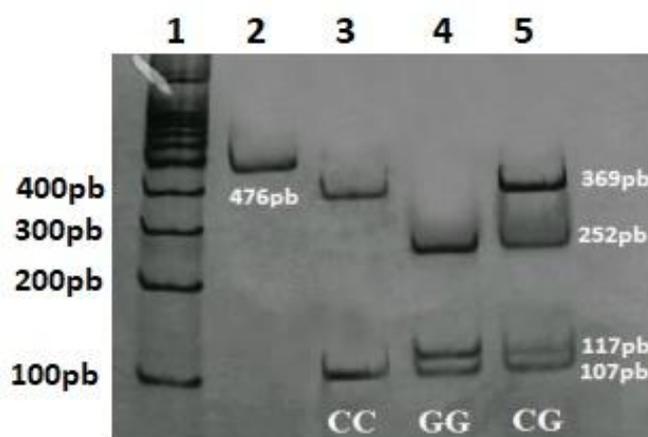


Linha1: Padrão de pares de bases de 1000pb; linha 2: amplicon ou produto de PCR; linhas 3 a 5: amostras de DNA de indivíduos não alérgicos submetidas à técnica de PCR associada com RFLP. As bandas representam o genótipo heterozigoto AC, com 4 bandas (563 + 446+ 117+ 85 pares de base). Figura de Vasconcelos, LMF.

Fonte: Pesquisa Direta.

IL-10 (592 C/A): Com relação ao protocolo para sua utilização, não houve necessidade de modificação nas recomendações feitas por Rodrigues *et al.* (2017). A figura 24 apresenta as bandas submetidas a eletroforese em gel de poliacrilamida 6% e coloração por prata, após tratamento dos produtos de PCR com a enzima *Rsal*.

Figura 24 - Eletroforese em gel de poliacrilamida 6% corado com coloração de prata de amostras de DNA de indivíduos não alérgicos para análise do polimorfismo de IL10 (592 C/A) através da técnica de PCR-RFLP



Linha1: Padrão de pares de bases de 1000pb; linha 2: amplicon ou produto de PCR; linhas 3 a 5: amostras de DNA de pacientes com hipersensibilidade a múltiplos AINES submetidas à técnica de PCR associada com RFLP. Os seguintes genótipos estão apresentados: CC (369+107pb), GG (252+11+107pb) e CG (368+252+117+107pb). Figura de Vasconcelos, LMF.

Fonte: Pesquisa Direta.

Foram analisados 38 casos de hipersensibilidade não alérgica a AINES, tendo sido encontrados dois pacientes com o genótipo AA (5,26%), 19 com o genótipo AC (50,00%) e 17 com o genótipo CC (44,74%). No que diz respeito aos alelos, o alelo C esteve presente em 69,74% dos pacientes e o alelo A, em 30,26% (TABELA 10).

Tabela 10- Distribuição genotípica e frequência alélica da IL- 10 (-592 C/A) em pacientes com hipersensibilidade AINES

GENÓTIPO	PACIENTES (n=38)
CC	17 (44,7%)
AC	19 (50,0%)
AA	2 (5,26%)
Alelo	
C	47 (69,74%)
A	27 (30,26%)

Fonte: Pesquisa Direta.

12 DISCUSSÃO

A idiosincrasia é um aspecto que cada vez ganha mais importância no estudo de alergia a medicamentos, uma vez que variabilidades genéticas individuais podem afetar a velocidade de metabolização de medicamentos e conseqüentemente sua detoxificação, produção de citocinas, quimiocinas, entre outros, podendo favorecer o desencadeamento de reações adversas. Neste campo, a farmacogenética busca o entendimento de como determinados genes podem estar associados com determinados tipos de hipersensibilidade a medicamentos.

Como a farmacogenética na hipersensibilidade não alérgica a AINES é um campo bastante desconhecido e, portanto, totalmente aberto a ser explorado, este foi um grande passo no laboratório de imunologia do DACT para a criação de um núcleo de pesquisa em polimorfismo de moléculas imunes e não imunes.

Estudos demonstram que os AINES são o segundo grupo de medicamentos responsáveis por reações de hipersensibilidade (AAGAARD *et al.*, 2012) e os mais recentes revelam que eles são a primeira causa dessas reações (BLANCA-LOPEZ *et al.*, 2014; DÕNA *et al.*, 2012). A prevalência das reações a AINES é variável, em torno de 0,6 a 2,5% na população geral estando presente mais predominantemente em mulheres e pacientes com história de urticária crônica e asma. A classificação das reações aos AINES tem sido avaliada por pesquisadores (ASERO *et al.*, 2013; STEVENSON *et al.*, 2001; Cavkaytar *et al.*, 2015), e fenótipos variáveis foram descritos ao longo das últimas décadas, tendo como base as manifestações clínicas, medicamentos envolvidos e surgimento de reações pré-existentes como doenças respiratórias e cutâneas. A reatividade cruzada é um aspecto importante nos diagnósticos de hipersensibilidade a AINES. Donã *et al.* (2010), ao avaliarem 659 pacientes com história sugestiva de hipersensibilidade a AINES, observaram uma predominância (76,2%) do fenômeno reatividade cruzada (mecanismo não imunológico) com relação aos pacientes que responderam de forma seletiva ao AINE (23,7%). Nossa pesquisa, realizada no Serviço de Testes Alérgico (STA) do HUWC, a partir da avaliação da história clínica pela alergologista demonstrou que 57 pacientes (74%) apresentaram história compatível com reatividade cruzada a AINES. Segundo Yifan (2016), o diagnóstico das reações de hipersensibilidade a AINEs é determinada pela história clínica e confirmada por testes *in vivo* ou testes *in vitro*, ajustados a cada fenótipo clínico. Os métodos de diagnóstico *in vivo* e *in vitro* têm sido o

principal alvo de estudo e investigação, com intuito de melhorar a sensibilidade e especificidade.

Ainda dentro do nosso trabalho, foi observada a questão das manifestações clínicas como a identificação de pacientes que apresentaram exacerbação de urticária crônica após a administração de AINES (n=3; 5,26%). Um trabalho analisado por Gomes *et al.* (2016) também encontrou frequência semelhante de pacientes com doença cutânea exacerbada por AINES.

O STA auxiliou também na seleção dos indivíduos *controles* (n=95), sem história de hipersensibilidade a AINES, para que pudessem ser posteriormente avaliados juntamente com os casos em estudo de polimorfismos genéticos de moléculas associadas à resposta imune.

Segundo Santos e Cernadas (2013), a grande maioria dos achados relacionados ao polimorfismo está relacionada com a via do ácido araquidônico e a produção de cisteinil leucotrienos (CysLT).

Em nosso projeto, decidimos pela escolha de moléculas alvo que já haviam sido empregados em estudos anteriores realizados por nosso grupo (RODRIGUES *et al.*, 2014; 2017, CARVALHO *et al.*, 2016). As moléculas alvo foram IL-10 (-1082 A>G), IL-4 (-589 C>T) e CTLA-4 (+49 A>G) de IL-10 (592), e a técnica de escolha foi a técnica do polimorfismo de comprimento de fragmento (RFLP). Além dessas moléculas, demos início ao estabelecimento de técnicas para análise de leucotrieno-sintase (-444A>C) e de diamino oxidase (+8956 C>G).

No presente trabalho, foi possível a realização de um banco de DNA de casos de hipersensibilidade múltipla a AINES (55 amostras) e de controles não alérgicos (95 amostras). Os primeiros resultados foram obtidos para o estudo de polimorfismo de IL-10 (-1082 A>G), IL-4 (-589 C>T), CTLA-4 (+49 A>G) e diamino oxidase (+8956 C>G). Os referidos polimorfismos foram apresentados por Vasconcelos *et al.* (2017) (ANEXO VII), no qual foi possível verificar que houve uma frequência aumentada do alelo G de IL-10 na posição 1082 nos casos. Lembrando que o alelo G está associado com produção mais alta de interleucina 10, cuja função geralmente está associada com perfil de homeostase inibindo perfis inflamatórios (PICHLER *et al.*, 2010). Este, sem dúvida, foi um achado único, inovador e que provocou inúmeros questionamentos a respeito da participação do sistema imune em eventos não imunes, como no caso da hipersensibilidade não alérgica a AINES.

O polimorfismo de IL-10 (592 C>A) é independente de IL-10 (1082 G/A) e

tanto o alelo C como o alelo G levam a um aumento de produção de IL10. Neste estudo, realizamos a análise de 38 amostras de pacientes com hipersensibilidade múltipla a AINES. Embora os dados sejam preliminares e ainda não tenhamos realizado a análise dos controles sem hipersensibilidade, observamos uma elevada frequência do alelo C nos pacientes (69,74%). O alelo C representa maior produção de IL-10. As próximas etapas serão concluir as análises do restantes dos casos e controles, bem como associar com os dados de IL-10 (1082 G/A) e avaliar o haplotipo IL-10 (592 C/A) + IL-10 (1082 G/A).

Quanto a leucotrieno sintase, esta é uma enzima responsável pela produção de leucotrienos. Espera-se que a ação da enzima esteja exarcebada, ou sua síntese esteja aumentada na hipersensibilidade a AINES. Após a padronização da técnica, pudemos realizar a análise em algumas amostras. Vinte e oito amostras de pacientes com hipersensibilidade não alérgica a AINES e 53 controles foram analisados. Todos apresentaram o genótipo heterozigoto AC (81 amostras, 100%). Há grande possibilidade que algum problema esteja ocorrendo com a técnica, uma vez que todas as amostras, independentemente de serem casos ou controles apresentaram o mesmo genótipo. Outras modificações na técnica ou implantação de outro teste serão necessários.

Pesquisas vêm mostrando a importância dessa padronização, já que, segundo Menezes, Cordeiro e Melo (2014), novos testes biológicos validados são de grande importância na avaliação das reações de hipersensibilidade a medicamentos, abrangendo inclusive tipagem HLA na detecção de populações susceptíveis. Estudos colaborativos de forma local e multicêntrico com relação à fisiopatologia desse tipo de reação são necessários para se entender melhor a complexidade das doenças induzidas por exposição a medicamentos, e melhorar seu manejo.

PARTE V

CONCLUSÃO

13 CONCLUSÃO

1. O Serviço de Testes Alérgicos foi implantado dentro do Ambulatório de Dermatologia, a partir de um trabalho conjunto com médicos, internos, residentes, farmacêuticos e graduandos da Farmácia. O serviço, desde o início, apresentou uma natureza multidisciplinar. Os pacientes eram selecionados através de busca ativa. Manuais padrão de procedimento dos testes foram estabelecidos. Uma alergologista voluntária avaliou os pacientes encaminhando aqueles com suspeição para realização de testes *in vivo*. Até a finalização do trabalho, foram realizados 77 testes, sendo 41 testes de puntura, 12 testes intradérmicos e 24 testes epicutâneos. Um teste epicutâneo resultou em positividade para oxacilina. Não foi possível a realização do teste de provocação, pois o hospital não apresentava uma sala de emergência disponível para o projeto, tampouco havia no *staff* do hospital um alergologista, requisitos obrigatórios.
2. Iniciou-se uma parceria com o serviço de Imunoalergologia do Hospital Infantil Albert Sabin. Até a finalização do trabalho, foram realizados três mutirões, tendo sido 24 crianças submetidas aos testes cutâneos para beta-lactâmicos. Um teste cutâneo resultou em positividade para ceftriaxona. Aqueles que apresentaram negatividade do teste (n=23), foram submetidos ao teste de provocação oral, não tendo ocorrido positividade em nenhum paciente.
3. Foi criado um núcleo de pesquisa de polimorfismo genético na hipersensibilidade a AINES. Foram selecionados 55 pacientes sem doença de base que haviam apresentado reação adversa a mais grupos químicos de AINE (casos). Foram selecionados 95 indivíduos que haviam sido expostos a diferentes AINES, mas que, no entanto, nunca apresentaram reação aos mesmos (controles). Foi criado um banco de DNA desses casos e controles para futuros estudos de polimorfismo. No presente trabalho, foram estabelecidas técnicas do polimorfismo de comprimento de fragmento para análise de IL-10 (592 C>A) e leucotrieno-sintase (-444A>C). Os resultados de IL-10 (592 C>A) são parciais e mostram que o alelo C, correspondente a maior quantidade de

interleucina 10 está bastante frequente nos casos. Quanto à leucotrieno-sintase (-444A>C), acredita-se que houve algum problema técnico, pois, da totalidade das amostras, tanto casos como controles apresentaram 100% de genótipo heterozigoto.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o serviço apenas ficou com a parte dos testes de contato, os chamados testes epicutâneos com a bateria teste padrão comercial, que antes já era adquirida pelo Ambulatório de Dermatologia. O Hospital Universitário Walter Cantídio até o momento não realizou a admissão de um médico alergologista para compor a equipe de saúde, de modo que o serviço ficasse efetivado. Talvez seja preciso que, mesmo com a demanda observada na nossa pesquisa, ocorra no futuro uma sensibilidade por parte da gestão superior, principalmente na utilização de antibióticos já que o impacto de rotular pacientes alérgicos tem sido observado no mundo todo. O programa de gerenciamento de antimicrobianos (*Stewardship*), por exemplo, já tem estudos publicados versando sobre essa vantagem de diagnóstico por parte da existência de um serviço de alergia agregado à instituição hospitalar trazendo benefícios principalmente na área de custos. Este programa poderia ser uma proposta agregada a iniciativa de implantação efetiva do serviço na instituição.

Já no HIAS, a presença de uma equipe médica com a especialidade em alergologia abriu caminhos para a inserção do farmacêutico, colaborando ativamente no serviço e promovendo a tríade pesquisa, extensão e ensino, proposta essa que veio consolidada com o projeto de extensão pela UFC na área de alergia medicamentosa.

Um problema também para ser identificado é a questão da resistência bacteriana nas instituições hospitalares, haja vista que o rótulo de pacientes com “alérgico a antibióticos” pode ser desmistificado com a implantação de um serviço de testes cutâneos. Isso promoveria um uso racional desse grupo terapêutico na população e minimização da resistência bacteriana. Os custos hospitalares também sofreriam influência já que antibióticos de largo espectro teria seu uso voltado para quadros clínicos mais graves.

Já a criação do banco de DNA, foi um grande avanço com perspectivas futuras de desenvolver mais projetos na área tanto no contexto da Biologia para a Saúde como na Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária, fazendo a interseção entre o campo clínico e o científico. Portanto, importantes avanços ainda poderão vir no campo da alergia a medicamentos.

REFERÊNCIAS

AAGAARD, L. *et al.* Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. **Drug Saf**, n. 35, v. 12, p. 1171-1182, 2012.

ABERER, W. *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. **Allergy**, v.58, n. 9, p. 854-863, 2003.

ADAM, J. *et al.* Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. **Br J Clin Pharmacol**, v. 71, n. 5, p. 701-707, May. 2011.

ADKINSON JÚNIOR, N. F. *et al.* Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **J Allergy Clin Immunol**, v. 109, p. 461-478, 2002.

_____. Middleton's Allergy principles & practice. In: STEVENSON, D.D.; SIMON, R.A.; ZURAW, B.L. **Sensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs**. 6. ed. USA: Mosby and Co, 2003. p. 1695-1710.

AGACHE, I. *et al.* In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. **Allergy**, v. 70, n. 4, p. 355-65, 2015.

ALVES, C. *et al.* Human histocompatibility antigens and Dermatology: from research to clinical practice. **An. Bras. Dermatol.** v. 81, n. 1, p. 65-73, 2006. DOI: 10.1590/S0365-05962006000100009.

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY; THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY; JOINT COUNCIL OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY. Drug allergy: an updated practice parameter. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 105, n. 4, p. 259–273, Oct. 2010.

ANVISA. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. 2008a. Disponível em: <encurtador.com.br/fsxZ2>. Acesso em: 13 Mar. 2017.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Perfil da automedicação no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 71-77, 1997.

_____. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, supl. 2, 13s, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102016000300311&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 fev. 2020.

ASERO, R. *et al.* Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 160, p. 126-133, 2013.

AUN M. V. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 2, p. 414-420, 2014.

_____. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. **J Allergy Immunol**, v. 2, n. 4, p. 390-298, 2018.

BANERJI, A. *et al.* Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 100, p. 327-332, 2008.

BARBAUD, A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. **Toxicology**, p. 209-206, 2005.

BARBAUD, A. *et al.* Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. **Contact Dermatitis**, v. 45, p. 321-328, 2001.

BARBAUD, A. Skin testing in delayed reactions to drugs. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 29, p. 517-35, 2009.

BERND, L. A. G. Alergia a medicamentos. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.**, v. 28, n. 3, p. 125-132, 2005.

BERND, L. A. G. *et al.* Guia prático para o manejo da anafilaxia. **Rev bras alerg imunopatol**, v. 35, n. 2, 2012.

BIRCHER, A. J. *et al.* Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. **J Allergy Clin Immunol**, v. 129, n. 1, p. 263-264, 2012.

BISHOP. Chapter 6 – Pharmacogenetics. **Handbook of clinical neurology**. v. 147, p. 59-73, 2018.

BLANCA, M. *et al.* New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. **Clin Exp Allergy**, v. 24, p. 407-415, 1994.

_____. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. **Allergy**, v. 64, n. 2, p. 183-193, 2009.

BLANCA-LOPEZ, N. *et al.* Multiple nonsteroidalanti-inflammatory drug-inducedcutaneous disease: relevance, natural evolutionand relationship with atopy. **Int Arch AllergyImmunol**, v. 164, p. 147-148, 2014.

BOURKE, J. *et al.* Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. **The journal of allergy and clinical immunology In practice**, v. 3, p. 365-374, 2015.

BOUSQUET, P. J. *et al.* Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. **Curr Pharm Des**, v. 14, p. 2792–2802, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Implantação do Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1243-sas-raiz/dahu-raiz/dahu/seguranca-do-paciente/seguranca-do-paciente-12/28064-implantacao-do-programa-nacional-de-seguranca-do-paciente>>. Acesso em: 27 ago. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação nacional de DST e Aids. **Manual de teste de sensibilidade à penicilina**. Brasília, 1999. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/testes_penicilina.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2015.

BROCKOW, K. *et al.* General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. **Allergy**, v. 57, p. 45–51, 2002.

_____. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an EN-DA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. **Allergy**, v. 68, p. 702-712, 2013.

BURNS-NAAS, L. *et al.* Toxic responses of the immune system. In: Klassen CD, editor. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 6. ed. New York: McGraw Hill, 2001. p. 419-469.

BURRELL, C. et al. Impact of a pharmacist-driven protocol to improve drug allergy documentation at a university hospital. **Hosp Pharm**, v. 48, p. 302-307, 2013.

CARVALHO, J. C. de. **Avaliação da produção de óxido nítrico, citocinas e expressão de receptores Toll em leucócitos do sangue periférico de pacientes com reações hansênicas e formas clínicas da hanseníase**. 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Concentração Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas René Rachou. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, 2016.

CAUBET, J.C.; EIGENMANN, P.A. Managing possible antibiotic allergy in children. **Curr Opin Infect Dis**, v. 25, n. 3, p. 279-285, 2012.

CAVKAYTAR, O. *et al.* Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 167, p. 211-221, 2015.

CDC. OUTPATIENT ANTIBIOTIC PRESCRIPTIONS CD. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/commu-nity/pdfs/Annual-Report-2016-H.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2019.

CHOVEL-SELLA, A. *et al.* Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. **Pediatrics**, v. 131, p. 1424-1427, 2013.

CHUNG, W. H. *et al.*, Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. **Nature**, v. 428, p. 486, 2004.

COOPER, K. D. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 25, p. 166-176, 1991.

CORNEJO-GARCÍA, J. A. *et al.* Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. **Clin Exp Allergy.**, v. 42, n.2, p. 1772-1781, dec. 2012.

CRIADO, P. R. *et al.* Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. **An. Bras. Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, p. 435-449, jun. 2012. Disponível em: <encurtador.com.br/fvPW9>. Acesso em: 14 fev. 2018.

_____. Reações cutâneas graves adversas a drogas: definições, sinais de alerta e opções terapêuticas. **Rev bras alerg imunopatol**, v. 26, p. 110-128, 2003.
DEMOLY P. Anaphylactic reactions — value of skin and provocation tests. **Toxicology**, v. 209, p. 221-223, 2005.

DEMOLY, P. *et al.* Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. **Allergy**, v. 65, n. 3, p. 327-332, 2010.

_____. Drug hypersensitivity: questionnaire. **Allergy**, v. 54, n. 9, p. 999-1003, sep. 1999.

_____. Global classification and coding of hypersensitivity diseases - An EAA-Cl - WAO survey, strategic paper and review. **Allergy**, v. 69, n. 5, p. 559-70, 2014.

_____. Important questions in allergy 1: drug allergy/hypersensitivity. **Allergy**, v. 63, n. 5, p. 616-619, 2008.

_____. International consensus on drug allergy. **Allergy**, v. 69, p. 420-437, 2014.

DESCAMPS, V. *et al.* Association of Human Herpesvirus 6 Infection with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. **Arch Dermatol**. v. 137, n. 3, p. 301-304, 2001.

DITTO, A. M. *et al.* Drug allergy. Part A: Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In: GRAMMER, L. C.; GREENBERG, P. A. **Patterson's Allergic Diseases**. 7. ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2009. p. 238-275.

DOMINGUEZ-ORTEGA, J. *et al.* La alergología en el sistema sanitario público de la Comunidad de Madrid: situación actual y oportunidades en el sistema sanitario público del siglo XXI. **Anales Sis San Navarra**, Pamplona, v. 37, n. 3, p. 317-327, dic. 2014.

DONA, I. *et al.* Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. **J. Investig. Allergol. Clin. Immunol**, v. 22, p. 363-371, 2012.

DONABEDIAN, A. The quality of medical care: how can it be assessed? **JAMA**, v.

260, n. 12, p. 1743-1748, 1988.

DUBRALL, D. *et al.* Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion - a descriptive analysis based on spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices from 1978–2016. **Dtsch Arztebl Int.** v. 115, p. 393–400, 2018.

EBO, D. G. *et al.*, In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? **Clinical & Experimental Allergy**, v. 34, n. 3, p. 332-339, 2004.

EDWARDS, I. R; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 35, n. 6, p. 1255–1259, 2000.

ENSINA, L. F. *et al.* Drug-induced anaphylaxis in children: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and drug provocation test. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, Issue 6, 2014.

_____. Reações de hipersensibilidade a medicamentos - parte II. **Rev Bras Alerg Immunopatol.** v. 32. n. 3, p. 74-83. 2009.

FELIX, M. M. R; KUSCHNIR, F. C. Alergia à penicilina: aspectos atuais. **Revista Oficial do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente.** v. 8, n. 3, p. 23-53, 2011.

FERREIRA, C. A.; LOUREIRO, C. A. Custos para implantação e operação de serviço de saúde bucal na perspectiva do serviço e da sociedade. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 9, p. 2071-2080, 2008.

FUNG, I.N; HAROLD, L. KIM. Skin prick testing in patients using beta-blockers: a retrospective analysis. **Allergy, asthma, and clinical immunology**, v. 6, n. 1, jan. 2010.

GAMBOA. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergy Services: Alergológica-2005. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 19, p. 45-50, 2009.

GARCIA, B. H. *et al.* O polimorfismo dos genes cyp2c9 e vkorc1 e suas influências na ação anticoagulante da varfarina. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 9, n. 2, p. 93-103, 2014.

GELL, P.G.H.; COOMBS, R.R.A. The classification of allergic reactions underlying disease. In: **Clinical Aspects of Immunology** (Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H., eds). Blackwell Science.1963.

GIOVANELLA, L.; FLEURY, S. Universalidade da Atenção à Saúde: acesso como categoria de análise. In: EIBENSCHUTZ, C. (Org.). **Política de Saúde: o público e o privado**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1995. p. 177-198.

GOMES, E. R.; DEMOLY, P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 5, p. 309–316, 2005.

GOMES, E. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. **Clin. Exp. Allergy**, v. 34, p. 1597–1601, 2004.

GOMES, E.R. *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. **Allergy**, v. 71, n. 2, p. 149-161, 2016.

GÓMEZ-ACEBO, I. *et al.* Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. **BMC public health**, v. 18, n. 1, sep. 2018. doi:10.1186/s12889-018-6019-z.

GRAUDINS, L. V. *et al.* More than skin deep. Ten-year follow-up of delayed cutaneous adverse drug reactions (CADR). **Br J Clin Pharmacol**, v. 82, n. 4, p. 1040-1047, 2016.

GREEN, G. A. Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2. **Clin Cornerstone**. v. 3, n. 5, p. 50–59, 2001.

GREIL, W. *et al.*, Cutaneous adverse drug reactions to psychotropic drugs and their risk factors—a case-control study. **European neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 111-121, 2019.

GROVER; KRUKETI. **Pharmacogenetics and Genomics**. v. 24, n. 1, p. 94-112, Fev. 2014.

GRUCHALLA, R. S.; PIRMOHAMED, M. Antibiotic allergy. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 601-609, 2006.

GUGKAEVA, Z. *et al.* Next step in antibiotic stewardship: Pharmacist-provided penicillin allergy testing. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 42, p. 509-512. 2017. doi: 10.1111/jcpt.12530.

GUNER, M.D.; EKMEKCI, P. E. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. **Journal of Drug Assessment**. v. 5, n. 1, p.13-20, 2019.

HOTZ, C. *et al.* Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. **Br J Dermatol**, v. 169, n. 6, p. 1223-1232, 2013.

IASELLA, C. J. *et al.* Adverse drug reactions: Type A (intrinsic) or type B (idiosyncratic). **Clin. Liver Dis**, v. 21, p. 73–87, 2017.

ITURRY-YAMAMOTO, G.R.; PORTINHO, C.P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 41-51, mar. 2001. Disponível em: <encurtador.com.br/sEZ34>. Acesso em: 14 fev. 2018.

JAERNSIRIPORNKUL, N. *et al.* Management for improving patients' knowledge and understanding about drug allergy. **Pharm Pract**, v. 13, p. 513–520, 2015.

JARES, E. J. *et al.* Drug induced anaphylaxis in Latin American countries. **J. Allergy Clin. Immunol. Pract**, v.3, p. 780–788, 2015.

JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS. *et al.* Drug allergy: An updated practice parameter. **Allergy Asthma Immunol.** v. 105, p. 259–273, 2010.

JUAN, M.; DAVID, T.; JOANNA J. L. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy, **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 117, n. 3, p. 273-279, 2016.

KARIM, M. Y.; MASOOD, A. ACE-inhibitors and angioedema. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 110, p. 539, 2002.

KAWAGISHI, Y. *et al.* Leucotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. **J Allergy Clin**, v. 109, n. 6, p. 936-942, Jun. 2002.

KEMP, S. F.; LIEBERMAN, P. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk of anaphylaxis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:527-9 *apud* Anafilaxia: diagnóstico. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 7-17, feb. 2013.

KHAN, D. A; SOLENSKY, R. Drug allergy. **J Allergy Clin Immunol**. v. 125, n. 2, suppl 2, p. 126-137, 2010.

KOWALSKI, M. L. *et al.* Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Allergy**, v. 68, n. 10, p. 1219-1232, 2013.

KUFEL, WESLEY D. *et al.* Penicillin Allergy Assessment and Skin Testing in the Outpatient Setting. **Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 136, 2019.

LACHAPELLE, J-M.; MAIBACH, H.I. Patch Test Methology. In: LACHAPELLE, J-M.; MAIBACH, H.I. **Patch Testing and Prick Testing: a practical guide**. 2^o ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009. p. 11-70.

LAMMINTAUSTA, K.; KORTEKANGAS- SAVOLAINEN, O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. **Br J Dermatol**, v. 152, p. 968–974, 2005.

LASZCZYK, B. *et al.* Antiepileptic drugs and adverse skinreactions: an update. **Pharmacol Rep.**, v. 67, p. 426–34, 2015

LEYSEN, JULIE *et al.*, The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. **Expert review of clinical immunology**, v. 7, n. 3, p. 349-355, 2011.

LI, W. *et al.* Safe medication use based on knowledge of information about contraindications concerning cross allergy and comprehensive clinical intervention. **Ther Clin Risk Manag**, v. 9, p. 65–72, 2013.

LIEBERMAN, YUNIS *et al.* HLA-B38, DR4, DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrénia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 190; n. 47, p. 945-948, 1999.

LIKERT, R. A. Technique for the measurement of attitudes. **Arch. Psychol.**, v. 140, p. 1-55, 1932.

LIMDI, N.A.; VEENSTRA, D.L. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. **J Clin Epidemiol.**v. 63, n.9, p. 960-969, sep. 2010.

MACY, E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. **Current allergy and asthma reports**, v. 14, p. 476, 2014.

MALAMAN, Maria Fernanda *et al.* Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. **Rev. bras. alerg. imunopatol.–Vol**, v. 34, n. 6, 2011.

MARTÍNEZ-CABRIALES, SA Y COL *et al.* Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. **Gac Med Mex**, v. 151, p. 777-787, 2015.

MENDONÇA, P. P. *et al.* Anti-inflamatórios não-esteroides e Suas Propriedades Gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 4, 2014.

MENEZES, U. P.; CORDEIRO, D. L; MELO, J. M. L. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Braz J Allergy Immunol**, v. 2, n. 3, p. 91-106, 2014.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo *et al.*, Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.

MESSAAD, D. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. **Ann. Intern. Med.**, v. 140, p.1001– 1006, 2004.

MIRAKIAN, R. *et al.* BSACI guidelines for the management of drug allergy. **Clin. Exp. Allergy**, v. 39, p. 43–61, 2009.

MIRAKIAN, R. *et al.* Standards of care committee of the British society for allergy and clinical immunology. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 2, p. 300-327, 2015.

MOMENI, M. *et al.* Anaphylactic Shock in A Beta-Blocked Child: Usefulness of Iso-*proterenol*. **Paediatr Anaesth**, v. 17, n. 9, p. 897-899, 2007.

MOTA, *et al.* **Rev bras reumatol**, v. 47, n.6, p. 431-437, nov./dez., 2007.

MOTTA, A. A. *et al.* Testes Cutâneos. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, v. 28, n. 2, p 73-83, 2005.

NADARAJAH, K. *et al.* Clinical outcomes of penicillin skin testing. **Ann Allergy Asthma Immunol**, n. 95, p. 541-545, 2005.

NAGAO-DIAS, A.parecida T. *et al.* Reações adversas a medicamentos. In: LOPES, Fabio Ancona; CAMPOS JÚNIOR, Dioclécio (Orgs.). **Tratado de Pediatria**. 2. ed. Barueri: Editora Manole, 2010. p. 601-610. (volume 10).

_____. Diagnosing immune-mediated reactions to drugs. **Allergol. Immunophatol.**, v. 37, n. 2, p. 98-104, mar./apr. 2008.

_____. Implementation of a penicillin allergy skin test. **Braz. J. Pharm. Sci. Sept.**, v. 45, n. 3, p. 567-572, 2009.

_____. Reações alérgicas a medicamentos. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 4, p. 259-266, aug. 2004. Disponível em: <encurtador.com.br/aoqX3>. Acesso em: 02 mar. 2016.

OLIVEIRA, C. M. *et al.* Cytokines and pain. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 61, n. 2, p. 255-259, 2011.

ONG, C. K. S. *et al.* An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Clin Med Res**, v. 5, p.19–34, 2007.

ONODI-NAGY *et al.* Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 11, p. 1-4, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004 a. 18 p.

OZCAN, D. *et al.* The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. **Int J Dermatol.**, v. 49, n. 11, p. 1250-4, 2010.

PARK, M. A. *et al.* Collaboration between allergists and pharmacists increases beta-lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. **Int Arch Allergy Immunol.**, v. 154, n. 1, p. 57-62, 2011.

PEGLER, S; HEALY, B. In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections. **BMJ**, v. 335, n. 7627, p. 991, 2007.

PERUCHI, Mirella Maccarini *et al.*, Atendimento de pacientes com reação alérgica a drogas em Santa Catarina. **Extensio: Revista Eletrônica de Extensão**, Florianópolis, v. 1, n. 2, jan. 2004. ISSN 1807-0221. Disponível em: <encurtador.com.br/oxlQU>. Acesso em: 28 maio 2017.

PHARM, J. L. E. *et al.* Adverse drug reactions among children over a 10-year period. **Pediatrics**, n. 118, p. 555-62, 2006.

PICHLER, W. J. Drug hypersensitivity reactions: classification And relation-ship to T-cell activation. In: _____. **Drug Hypersensitivity**. Karger: Basel, 2007. p. 168 – 189.

PICHLER, W. J. *et al.* Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. **Allergy.**, v. 57, Suppl. 72, p. 34–36, aug. 2002.

_____. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. **Med Clin North Am.** v. 94, p. 645-64, 2010.

_____. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. **J Allergy Clin Immunol**, v.127, p. 74–81, 2011.

PICHLER, W. J.; HAUSMANN, O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 171, p. 166–179. 2016.

PILZER, J. D. *et al.* Drug allergy assessment at a university hospital and clinic. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 53, p. 2970-5, 1996.

PIRMOHAMED e ATUAH. Farmacogenética e reações adversas a medicamentos. In: LEE, A. **Reações Adversas a Medicamentos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 61-95.

PIRMOHAMED, M. HIV and drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.** v. 1, p. 311-6, 2001.

PONGDEE, THANAI *et al.* Evaluation and Management of Penicillin Allergy. In: _____ . **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2018. p.101-107.

PONVERT, C. *et al.* Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. **Pediatr Allergy Immunol.**, v. 22, n. 4, p. 411-8, 2011.

QIAO, H. L. *et al.* Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ra in patients with penicillins allergy. **Allergy.**, v. 60, n. 8, p. 1053-1058, aug. 2005.

RAJAN, T. V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. **Trends Immunol.**, v. 24, p. 376-379, 2003.

REGATEIRO, F. *et al.* Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Revista portuguesa de imunoalergologia**, v. 24, n. 2, p. 63-78, 2016.

RIBEIRO, Marisa Rosimeire. **Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP**. 2015. Dissertação (Mestrado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. doi:10.11606/D.5.2015.tde-11092015-151843. Acesso em: 29 ago 2019.

RODRIGUES, R.O. *et al.* Association of IL10, IL4, IFNG and CTLA4 Gene Polymorphisms with Efavirenz Hypersensitivity Reaction in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Jpn J Infect Dis.**, feb. 2017.

_____. Interleukin 10 genepolymorphism(-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. **Braz J Infect Dis.**, v. 18, n. 4, p.445-448, jul-aug. 2014.

RODRIGUES, Rosana Neves Dos Santos *et al.* Avaliação do teste de contato com aeroalérgenos em pacientes com dermatite atópica. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 37-43, fev. 2011.

ROMANO, A. *et al.* Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. **J Allergy Clin Immunol.**, v.127, 3 Suppl, p. 67-73, 2011.

ROMANO, A.; VIOLA, M.; MONDINO, C. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillin's by *in vivo* tests. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 129, p. 169-174, 2002.

SACCO, K.A. *et al.* Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. **Allergy**. 2017.

SANTOS, D.J.; COELHO, H. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 14, p. 1-6, 2005.

_____. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev Bras Saúde Matern Infantil**, v. 4, p. 341-9, 2004.

SANTOS, Natacha; CERNADAS, Josefina Rodrigues. Imunogenética das reacções alérgicas a medicamentos. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 21, n. 4, p. 247-258, dez. 2013. Disponível em <encurtador.com.br/nx357>. Acesso em: 14 fev. 2018.

SCHNYDER, B; BROCKOW, K. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, p. 1376–1383, 2015.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In:

VASCONCELOS, M.J.; MAX, A. **Ciências farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo: Atheneu. 2001.

SIGONA, N. S. *et al.* Impact of a pharmacist-driven beta-lactam allergy interview on inpatient antimicrobial therapy: a pilot project. **J Am Pharm Assoc**, v. 56, p.665– 9, 2016.

SIMONS, F. *et al.* World allergy organization guidelines for the assessment and

management of anaphylaxis. **The World Allergy Organization journal**, v. 4, n. 2, p. 13-37, 2011.

SOARES, Fernanda Aparecida Almeida *et al.*, Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 25-28, fev. 2007. Disponível em <encurtador.com.br/stuGW>. Acesso em: 28 maio 2017.

SOLENSKY, R; KHAN, D. A. Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges. **Curr Allergy Asthma Rep.**, v. 14, n. 9, p. 459, 2014.

SOLENSKY, R. Penicillin allergy as a public health measure. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 133, p. 797-8, 2014.

SOMKRUUA, R. *et al.* Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Med Genet**, v. 12, p. 118, 2011.

SONG, W. J. *et al.* Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. **Asia Pac Allergy**, v. 3, p. 266-280, 2013.

SOYER, O. *et al.* Pro and contra: provocation tests in drug hypersensitivity. **Int J Mol Sci.**, v. 18, n. 7, p. 1437, 2017.

STEVENSON, D.D. *et al.* Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 87, p. 177-180, 2001.

SULLIVAN, T. J. *et al.* **Allergy Principles and Practice**. 4. ed. St Louis, Missouri: Mosby-Yearbook. 1993. p. 1726-1746.

SVENSSON, C.K. *et al.* Cutaneous drug reactions. **Pharmacol Rev.**, v. 53, p. 357–79, 2000.

TANNO, L. K. *et al.* Constructing a classification of hypersensitivity/allergic diseases for ICD-11 by crowdsourcing the allergist community. **Allergy**, v. 70, p. 609–615, 2015.

_____. Teste de contato com medicamentos na investigação das reações de

hipersensibilidade não imediatas. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 34, n. 6, 2011.

_____. **Estudo de associação de fatores genéticos em indivíduos com reações de hipersensibilidade tardia induzida por anticonvulsivantes aromáticos.** 2014. Tese (Doutorado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Doi:10.11606/T.5.2014.tde-01122014-113756. Acesso em: 31 ago 2019.

TEIXEIRA, F. M. *et al.* Rifamycin-associated postoperative allergic contact dermatitis in a 70-year old patient. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, v. 23, p. 282-283, 2013.

_____. Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. **J. Clin.Rheumatol.**, v.17, n. 5, p. 269-271, aug. 2011.

TEO, Y. *et al.* Cutaneous Adverse Drug Reactions Referrals to a Liaison Dermatology Service. **Br J Dermatol**, doi: 10.1111/bjd.15461, 2017.

THOMPSON, D. F.; RAMOS, C. L. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. **Ann Pharmacother**, v. 51, p. 154–162, 2017.

THONG, B. Y.; TAN, T. C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 71, n. 5, p. 684–700, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774. x, 2011.

TORRES, M. J. *et al.* Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. **J Allergy Clin Immunol.** v. 125, p. 502, 2010.

_____. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. **Clinical and translational allergy**, v. 77, mar. 2017.

TORRES-GALVAN, M. J. *et al.* 5-Lipoxygenase pathway gene polymorphisms: lack of association with asthma in a Spanish population. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 19, n. 6, p. 453-458, 2009.

TRAVASSOS, C. *et al.* Desigualdades geográficas e sociais na utilização de serviços de saúde no Brasil. **Cienc. Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 133-149, 2000.

TRUBIANO *et al.* Return to Sender: the need to re-address patient antibiotic allergy labels in Australia and New Zealand. **Intern Med J.** v. 46, n. 11, p. 1311-1317, nov. 2016.

VASCONCELOS, L. M. F. **Associação entre polimorfismos nos genes IL 10, IL 4, CTLA4 e diamin oxidase e hipersensibilidade não alérgicas a anti-inflamatórios não esteroidais.** 2017. 90 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

_____. **Investigação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de reações de hipersensibilidade alérgica a medicamentos em hospital terciário.** 2012. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2012.

VASCONCELOS, L. M. F. *et al.* Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in a 51-Year-Old Patient under Etanercept Treatment for Psoriasis. **J Pharmacovigilance**, v. 2, p. 1-4, 2014.

VYLES, D. *et al.* Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. **Pediatrics**, v. 142, n. 2, doi: e20170471pmid:28674112, 2017.

WANG, X.Q. *et al.* Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v.114, p. 862–865, 2012.

WARNOCK, J. K.; MORRIS, D.W. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. **Am. J. Clin. Dermatol.** v. 3, p. 329–339, 2002.

WARNOCK, J. K.; MORRIS, D.W. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. **Am. J. Clin. Dermatol.**,v. 4, p. 21–30, 2003.

WARRINGTON, RICHARD *et al.*, “Drug allergy.” **Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology** , v. 14, Suppl 2, p. 60, 12 sep, 2018.

WHO. **Adverse Reaction Terminology.** Geneva, 1995.

WHO. **Safety of medicines:** a guide to detecting reporting adverse drug reactions.

Geneva, 2002.

WOOD, ROBERT A. *et al.* Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, Issue 2, p. 461 – 467, 2014.

YEH, Wilson Shi Chia *et al.*, Prevalência de sinais de sensibilidade ao látex em pacientes com mielomeningocele submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 62, n. 1, p. 59-62, fev. 2012. Disponível em <encurtador.com.br/bdvJ6>. Acesso em: 28 maio 2017.

YIFAN. **Reações de hipersensibilidade a AINES**. 2016. FMUC Medicina - Teses de Mestrado. Portugal-Coimbra.

YOUNG, Benjamin *et al.* First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B* 5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. **Aids**, v. 22, n. 13, p. 1673-1675, 2008.

ZAMBONINO, M. A. *et al.* Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. **Pediatr Allergy Immunol.**, v. 25, p. 80-87, 2014.

ZHAO, Y. *et al.* WANG T, LI G, SUN S. Pharmacovigilance in China: development and challenges. **Int J Clin Pharm**. v. 40, n. 4, p. 823–31, 2018.

APÊNDICE A – MANUAL DE ATENDIMENTO NO SERVIÇO DE TESTE ALÉRGICOS A MEDICAMENTOS



Universidade Federal do Ceará
Hospital Universitário Walter Cantídio
Ambulatório de Imunoimunodermatologia

MANUAL DE ATENDIMENTO NO SERVIÇO DE TESTES ALÉRGICOS A MEDICAMENTOS

FORTALEZA- 2015

1. Aspectos importantes sobre o tópicos alergias:

1.1. **Reação alérgica** - Reação imunológica específica, desencadeada por uma substância exógena, em geral uma proteína (alérgeno), responsável pelo desenvolvimento de manifestações clínicas (doença)

1.2. **Sensibilização alérgica** - Reação imunológica específica, desencadeada por uma substância exógena, em geral uma proteína (alérgeno), mas não necessariamente responsável pelo desenvolvimento de manifestações clínicas (doença).

1.3. **Alergia X Sensibilização alérgica** - Baseado nos conceitos acima expostos, um indivíduo pode estar sensibilizado a um antígeno (por exemplo: presença de IgE específica para este antígeno), porém essa sensibilização pode ou não se manifestar como uma doença.

1.4. A **Resolução CFM Nº 1.794/2006** estabelece as normas mínimas para a utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas.

Art. 1º A utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos é procedimento integrante da prática médica, devendo o médico selecionar, fixar as concentrações dos alérgenos, prescrever e orientar as diluições adequadas a serem administradas aos pacientes para imunoterapia alérgeno-específica, baseado na intensidade e na importância clínica da sensibilização alérgica identificada, observados os padrões internacionalmente aceitos como de excelência técnica.

Art. 2º Os procedimentos e requisitos técnicos referentes à diluição e à conservação de extratos alergênicos não estão sujeitos às normas previstas para as vacinas anti-infecciosas, devendo a imunoterapia subcutânea ser aplicada em locais apropriados;

Art. 3º A indicação, orientação, supervisão e interpretação de testes cutâneos com alérgenos, bem como a prescrição, o planejamento e a supervisão do esquema de aplicação da imunoterapia alérgeno-específica subcutânea ou sublingual, são atos privativos de médicos.

2. Operacionalização

2.1. Inserção

2.1.1. Público alvo

Pacientes que forem encaminhados pelo Serviço de Imunodermatologia para realizar os testes de investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia a medicamentos.

2.2. Critérios

- Estiver com o encaminhamento médico para o serviço.
- Ter realizado entrevista com o farmacêutico e/ou acadêmico de Farmácia antes da consulta com o médico do serviço.
- Excluir pacientes com idade inferior a 5 anos, gestantes e em uso de corticosteróides ou terapia imunossupressora ou anti-histamínicos que não possam ser suspensos temporariamente.
- Para inclusão de pacientes em uso sistêmico de corticosteróides ou terapia imunossupressora, o uso destes medicamentos deve ser suspenso pelo menos um mês antes da aplicação do teste e para pacientes em uso de anti-histamínicos a suspensão deve ocorrer de 7 dias antes do teste.
- Questionário farmacêutico preenchido.

- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado de acordo com o teste alérgico (APÊNDICE E).

2.3. Capacidade operacional

Os pacientes atendidos rotineiramente no Ambulatório Geral de Imunodermatologia do HUWC que forem diagnosticados com suspeita de hipersensibilidade a medicamentos serão encaminhados ao médico do serviço que fará uma avaliação para verificar a necessidade da realização do teste cutâneo adequado (*patch test*, *prick test* e intradérmico) e, assim, por marcação interna, o paciente receberá a aplicação do teste.

A realização do *patch test* (epicutâneo) (conforme Quadro 1) será feita uma vez por semana nos pacientes que estiverem com seus respectivos documentos padrão fornecidos pelo médico do serviço e os resultados serão registrados no formulário padrão de alérgenos. Realiza-se a 1ª leitura com 48 horas, 2ª leitura com 72 horas e 96 horas e se necessário leitura do 7º dia. Para a realização do teste, o paciente receberá um informativo acerca de como deverá proceder antes do teste. Após retorno do paciente e verifica-se a sua sensibilização ao (s) fármaco (s) suspeito (s) será entregue um cartão de reação adversa a medicamento.

Quadro 1 – Hipersensibilidade Tardia

Tipo	Doença Prototípica	Lesões Patológicas	Testes <i>in vivo</i>
Hipersensibilidade Celular (Tipo IV)	Erupções máculopapulares, eczema de contato, fotossensibilidade, eritema pigmentar fixo.	Infiltrados perivascular es, edema, destruição celular, formação de granuloma	Teste epicutâneo

A realização dos testes de puntura (*prick test*) (conforme Quadro 2) será feita a critério médico e de acordo com o agendamento quinzenal, geralmente, em duas terças-feiras no mês e as consultas/testes sendo realizados às segundas-feiras atendendo uma demanda de no máximo 15 pacientes.

Quadro 2 – Hipersensibilidade Imediata

Tipo	Doença Prototípica	Lesões Patológicas	Testes <i>in vivo</i>
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)	Anafilaxia, urticária, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensão e colapso vascular	Dilatação vascular, edema, contração de musculatura lisa, produção de muco, inflamação.	Teste de puntura e intradérmico

O agendamento quinzenal será feito pelo profissional farmacêutico em conjunto com os estagiários do serviço, em conformidade com o médico do serviço ou colaborador da pesquisa.

A admissão extra de pacientes para o serviço se fará com a ciência da equipe do serviço. Casos de reações de pele graves, nefrite e reações anafiláticas, o procedimento de testes é contraindicado.

3. Acompanhamento

Os pacientes encaminhados serão acompanhados por toda a equipe de saúde envolvida (médico do serviço, médico alergologista colaborador do projeto de pesquisa, e um residente da Imunodermatologia, farmacêutica do serviço, residente multiprofissional (da farmácia), enfermeira e um acadêmico de Farmácia).

A primeira avaliação de suspeita de hipersensibilidade a medicamentos será realizada na consulta médica padrão do Ambulatório Geral de Imunodermatologia, marcada pelo Sistema Único de Saúde, a qual verificará a necessidade de encaminhamento para os testes alérgicos.

Cada paciente referenciado para participar dos testes alérgicos, antes da consulta com o médico do serviço, deverá ser entrevistado pelo farmacêutico e/ou pelo acadêmico de Farmácia mediante a utilização de um questionário estruturado e aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Os pacientes abordados receberão uma etiqueta que deve ser entregue ao médico, a qual funciona como um lembrete para o preenchimento do Encaminhamento do Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos presente em uma pasta identificada nos consultórios.

Os procedimentos dos testes alérgicos obedecerão ao que já está estabelecido pela literatura científica para reações de hipersensibilidade alérgica a medicamentos imediata e tardia e conforme o padrão para os medicamentos constantes e segundo o Manual de Procedimentos de Testes Alérgicos para as penicilinas.

Após consulta com o médico alergologista, o paciente deve preencher o questionário de satisfação referente ao Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos.

O retorno do paciente deverá ser agendado, de acordo com a exigência dos testes segundo os critérios:

a) Teste epicutâneo ou *patch test* POSITIVO: o paciente será considerado sensível após a realização das leituras (48 horas, 72 horas, 96 horas - poderão ser lidas pelo farmacêutico juntamente com acadêmico de farmácia e residente do ambulatório, e uma leitura tardia (7 dias), no caso dos medicamentos, para diagnóstico final realizado pelo médico R3 em conjunto com o farmacêutico). Retornar ao médico.

b) Teste de puntura ou *prick test* POSITIVO: o paciente será considerado sensibilizado quando após 15 minutos da execução do teste, ocorrer surgimento de pápula eritematosa de pelo menos 3mm x 3mm de diâmetro (este der positivo). Retornar ao médico.

c) Teste de puntura ou *prick test* NEGATIVO. O paciente será submetido ao teste intradérmico e neste caso, uma primeira leitura nos 15 minutos e uma segunda leitura após 2 dias (Que será realizada pelo farmacêutico em conjunto com o médico ou residente do ambulatório). Retornar ao médico.

d) Orientações importantes que devem ser dadas ao paciente no retorno ao médico:

Se o *prick test* der positivo, o paciente será comunicado de sua provável alergia ao fármaco (s) suspeito (s) e, portanto, não é recomendada uma reexposição.

Se o *prick test* for negativo, o paciente poderá realizar após nova avaliação médica e sob supervisão deste o teste de provocação, quando este for implantado no serviço.

Os *prick test* serão realizados às segundas-feiras (2 vezes por mês) pelo médico alergologista colaborador do projeto, assistido também por um residente e o farmacêutico.

Todos os medicamentos a serem utilizados no *patch test* e *prick test* deverão ser solicitados ao Serviço de Farmácia mediante preenchimento de solicitação de medicamento (A-PÊNDICE IX) para o Serviço de Testes Alérgicos a medicamentos do Ambulatório de Imunodermatologia pelo médico do ambulatório referido.

Foi elaborado Procedimento Operacional Padrão (POP) pelo estagiário do Serviço com objetivo de organizar e auxiliar nos procedimentos de manipulação dos medicamentos e da logística de atendimento dos testes alérgicos.

Caso os pacientes não possuam prontuário aberto no Hospital Walter Cantídio é preenchida a ficha de solicitação de abertura de prontuário e assim o paciente realiza a consulta/teste.

*Quando o *prick test* ou intradérmico não é necessário, como em caso de pacientes que possuem alergia a múltiplos AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), é entregue o Instrumento de Alternativa Segura nas Alergias Medicamentosas para informar aos pacientes os grupos de medicamentos que devem ser evitados e os que podem ser utilizados.

*Quando os testes cutâneos (teste de puntura; intradérmico; *patch test*) são realizados, seus resultados (positivo ou negativo) são divulgados por meio de uma Ficha Laudo designada para cada teste, as quais são anexadas ao prontuário do paciente.

Referências:

- Ensina, L. P., Fernandes, F.R.; Gesu, G.D.; Malamann, M.F.; Chavarria, M.L.; Bernd, L.A.G. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Vol. 32, Nº2, 2009.
- Abbas, A. K.; Fausto, N.; Mitchell, R. N.; Kumar, V.. **Robins – Patologia Básica**. Elsevier Brasil, 2008.
- Brend, L. A. G.. Alergia a Medicamentos. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Vol. 28, Nº 3, 2005.

APÊNDICE B – FICHA DE AGENDAMENTO DOS TESTES CUTANEOS



LABORATÓRIO DE DERMATITE DE CONTATO
SERVIÇO DE TESTES ALÉRGICOS A MEDICAMENTOS

TESTE DE CONTATO (*PATCH TEST*)

___/___/___ Seg às 13:00hs

___/___/___ Qua às 13:00hs

___/___/___ Sex às 7:30hs

___/___/___ Seg às 13hs (leitura de 7 dias) (Para o caso dos medicamentos)

Técnico Responsável: Vera Lúcia

Farmacêutica Responsável (medicamentos): Eudiana Vale

Observações:

- Para realização do teste é necessário que o paciente compareça os 4 dias.
- Não se expor ao sol até o dia do teste.
- Quinta-feira, entre 7:00 e 8:00hs expor-se 15 minutos ao sol.
- Pacientes em uso de corticoterapia ou terapia imunossupressora devem suspender o uso de 30 dias antes da realização do teste.
- Pacientes em uso de anti-histamínicos devem suspender o uso de 7 dias antes do teste.
- O paciente não poderá molhar a região onde o adesivo foi colocado até sua retirada.

APÊNDICE C - GUIA PARA REALIZAÇÃO DOS TESTES CUTÂNEOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

Guia para realização de testes cutâneos em pacientes com suspeita de alergia a penicilina

1. Termo de consentimento livre e esclarecido

Este guia orienta que todos os pacientes com suspeita de alergia a penicilina e que sejam submetidos aos testes cutâneos, leiam atentamente e assinem o Termo de consentimento livre e esclarecido (paciente ou responsável).

2. Preparação das soluções para os testes cutâneos de acordo com as boas práticas de manipulação e controle de qualidade e segurança pela equipe.

2.1. Boas práticas de manipulação

A normativa brasileira da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 214, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação em farmácia para uso em humanos (Brasil, 2006), recomenda as seguintes condições de biossegurança para manipulação e o envase de produtos estéreis:

- Vale salientar que a manipulação do nosso material para compor os testes alérgicos foi realizada no Setor de Farmacotécnica da Farmácia Central onde o ambiente é local de manipulação de formas farmacêuticas já inseridas na rotina de dispensação do serviço de Farmácia para as unidades clínicas e no modelo do serviço de testes alérgicos proposto.

2.2. Preparação dos reagentes

1. Preparação da “solução estoque de penicilina G potássica 100,000 U/ml”

A partir de um milhão de unidades de Penicilina G Potássica:

Adicionar 9,6ml de solução de cloreto de sódio isotônica (0,9%) em um frasco contendo 1 milhão de unidades de Penicilina G potássica, obtendo uma solução 100.000 U/mL. Manter essa solução sob refrigeração (2-8°C) por no máximo 7 dias.

2. Preparação da “solução diária de solução 10.000 U/ml de Penicilina G potássica”:

Preparar a solução assepticamente, diluindo 1 ml de 100.000 U/ml- penicilina G potássica em 9,0 ml de solução de cloreto de sódio isotônica. A solução final deve conter 10.000 U/ml de penicilina G potássica. Manter a solução sob refrigeração (2-8° C) por não mais que 24 horas.

3. Preparação da “solução estoque de solução de benzilpeniciloato 0,125M”

Adicionar assepticamente 8,5 ml de solução de hidróxido de sódio 0,1N e 1,5 ml de solução de cloreto de sódio em um frasco contendo 1 milhão de unidades da Penicilina G Potássica. Homogeneizar completamente. Deixar em temperatura ambiente por 45 minutos. Em seguida manter a 4°C por 48 horas. Manter a solução sob refrigeração (2-8°C) por 30 dias.

Uma observação deve ser feita durante a preparação da solução de hidróxido de sódio 0,1N

É primordial a utilização de hidróxido de sódio de pureza analítica - PA. A utilização de hidróxido de sódio com menor grau de pureza implicaria na utilização de hidróxido de bário para a precipitação de possíveis impurezas, conforme indicado na Farmacopeia Brasileira (1926). Neste caso, 100 mL de uma solução de NaOH 0,1N deve ser preparada, de acordo com os passos a seguir:

1. Adicionar 0,4 g de hidróxido de sódio em água destilada gelada e recentemente fervida.
2. Adicionar uma solução saturada recém-preparada de hidróxido de bário vermelho (2,5 g de bário em 50 mL de hidróxido em água quente destilada) até que não se veja mais precipitação
3. Agitar a mistura e deixar em repouso até o dia seguinte em um frasco fechado
4. Filtrar a solução em um filtro de 0,22 milímetros (Millipore, EUA)
5. Manter a solução em frasco de plástico estéril por no máximo um ano. A mesma deve ser testada quanto à presença de bário residual (regulamento 500, 09 de outubro de 1997, ANVISA, Brasil). A presença de bário residual pode causar irritação na pele resultando em falsos positivos.

E No caso de hidróxido de sódio de alta pureza?

4. Preparação do mix de determinantes menores (MDM) para uso diário (benzilpenicilina/solução de benzilpeniciloato de sódio): Estoque de MDM para uso diário- 10.000 U/ml penicilina G potássica / $1,0 \times 10^{-2}$ M de benzilpeniciloato”.

Adicionar 1mL da solução estoque de penicilina G potássica 100.000 U/ml e 0,8 mL da solução estoque de benzilpeniciloato de sódio 0,125 M em um frasco contendo 8,2 mL de solução de cloreto de sódio estéril. Homogeneizar. Manter sob refrigeração a 2-8°C por 24 horas.

2.3. Procedimento dos testes cutâneos

2.3.1 Teste de puntura (*pricktest*)

1. Realizar uma assepsia na região anterior do antebraço com algodão embebido com álcool a 70%
2. Em seguida, aspirar 1 mL da solução **estoque de MDM para uso diário- 10.000 U/ml penicilina G potássica (solução do item 2) / $1,0 \times 10^{-2}$ M de benzilpeniciloato (solução do item 4)**
3. Aspirar 1 mL de solução de cloreto de sódio (solução de controle negativo)
4. Aplicar uma gota do reagente e uma gota da solução de controle negativo na superfície palmar do antebraço em locais distintos e um controle positivo (Histamina 10 mg/mL – Immunotech®), com uma distância mínima de 2 cm entre eles.
5. Utilizar uma caneta demográfica, marcando os locais de aplicação com dois traços na face palmar do antebraço, sendo uma para o teste (T) e o outro para os controles (C- ou C+).
6. Realizar uma punção com um perfurador descartável, posicionado em um ângulo de 90° em relação à pele, fazendo um movimento de rotação.
7. Realizar a interpretação após 15 a 20 minutos.
8. Retirar o excesso de solução com um papel absorvente exclusivo para cada solução.

Reação positiva: Formação de um pápula com diâmetro ≥ 2 cm em relação à solução de controle negativo.

Reação negativa: o resultado é considerado negativo quando não há alteração observada no local de aplicação, em relação à cor da pele, ao prurido ou qualquer outro tipo de sinal não referido pelo paciente. Sem alteração no local de aplicação (prurido, eritema ou outro sinal).

Quando a reação é positiva, o paciente deve ser considerado alérgico. Quando a reação é negativa, o teste intradérmico deve ser realizado.

2.3.2 Teste intradérmico

1. Aspirar, separadamente, em duas seringas descartáveis 13 x 4,5 as soluções de MDM diária 10.000 U / mL de penicilina G potássica / 1×10^{-2} M benzilpeniciloato sódio (**solução do item 4**) e a solução de cloreto de sódio (controle negativo).
2. Injetar na região palmar do antebraço 0,01- 0,02 mL de ambas as soluções: salina fisiológica (solução de controle) e a solução MDM (solução do item 4). Injetar em locais distintos com distâncias mínimas de 2 cm entre as aplicações.
3. Observar a formação de uma pápula com aparência característica de "casca de laranja". Realizar a leitura após 15 a 20 min, da mesma maneira como o teste cutâneo.

Referências Bibliográficas

- Nagao-Dias, Aparecida Tiemiet al.,. *Implementation of a penicillin allergy skin test*. Braz. J. Pharm. Sci., Sept 2009, vol.45, no.3, p.567-572. ISSN 1984-8250.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação nacional de DST e Aids – Manual de teste de sensibilidade à penicilina. Brasília, 1999.
- <http://www.aids.gov.br/testes_penicilina.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2005.

APÊNDICE D – FICHA DE ENCAMINHAMENTO PARA O STAM



Universidade Federal do Ceará
Hospital Universitário Walter Cantídio
Ambulatório de Dermatologia



Encaminhamento para o Serviço de Testes Alérgicos a Fármacos

Nome do paciente: _____

Prontuário: _____

Idade do paciente: _____ Data da solicitação: _____

Endereço: _____

_____ Município: _____

Telefones de contato: _____

Hipótese diagnóstica: _____

Manifestações clínicas: _____

Tempo da reação após a última tomada do medicamento: _____

Medicamento (s) suspeito (s): _____

Tipo de teste:

Puntura (prick teste): Sim () Não () Intradérmico leitura imediata: Sim () Não ()

Epicutâneo (patch teste): Sim () Não () Intradérmico leitura tardia: Sim () Não ()

Medicamentos a serem testados: _____

Médico solicitante (CRM): _____

APÊNDICE E –QUESTIONARIO FARMACÊUTICO



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO/HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN
 COOPERAÇÃO LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA/FFOE-AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA
 (HUWC)
 DRA. THEREZA LÚCIA PRATA DE ALMEIDA- PROFA. ASSISTENTE DEIMUNODERMATOLOGIA
 LUCIANA MABEL FERREIRA VASCONCELOS- DOUTORANDA EM CIÊNCIAS
 FARMACÊUTICAS/UFC
 EUDIANA VALE FRANCELINO- FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL PELO CENTRO DE
 FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ (CEFACE/DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA/FFOE/UFC)
 CONTATO: alergiaamedicamentos_ufc@yahoo.com.br

Questionário Farmacêutico

Perfil Sociodemográfico

Data da captação:

- *O paciente foi encaminhado por
- busca ativa de farmacêuticos
- busca ativa de estagiários
- iniciativa médica
- iniciativa de outro profissional da saúde.
- iniciativa do paciente

1) Iniciais: _____ Contato telefônico: _____

2) Prontuário: _____

- 3) Idade: _____
- menor de 18 anos
- 18 a 28 anos
- 29 a 39 anos
- 40 a 50 anos
- maior que 50 anos

4) Sexo: Masculino() Feminino()

5) Você é natural de onde? () Capital () Interior. Se sim, qual interior? _____
 Se o paciente for do interior, quantos km de Fortaleza: _____.

6) Endereço completo: _____

7) Se adulto, qual seu estado civil?
 Casada/o () Separada/o () Divorciada/o () Viúva/o () Solteiro ()
 Outro

8) Qual sua escolaridade?

- Analfabeto
- Ensino Fundamental Incompleto
- Ensino Fundamental Completo
- Ensino Médio Incompleto
- Ensino Médio Completo

- () Ensino Superior Incompleto
 () Ensino Superior Completo

9) Se adulto, qual sua profissão?

10) Se adulto qual sua renda familiar?

- () Até 1 salário mínimo () De 2 a 3 salários mínimos () Acima de 3 salários mínimos

Perfil de Utilização de Medicamentos e Eventos Adversos

1) Você possui alguma doença crônica?

- () Sim () Não

1.1. Qual doença crônica? Se for hipertensão, faz uso de algum inibidor da ECA?

- () Sim () Não

Ou β – bloquedor?

- () Sim () Não

3) Você faz uso de quanto(s) medicamento(s)?

- () Nenhum medicamento
 () Apenas um medicamento
 () Dois ou mais medicamentos

3.1. Se faz uso para doença crônica. Qual? _____

4) Faz uso de algum outro medicamento?

- () Sim () Não. Se sim, qual? _____

5) Já apresentou algum problema com algum medicamento que estava usando?

- () Sim () Não

6) Se sim, preencher:

Qual o medicamento	Tipo de reação (código)	Tempo de reação (código)	Ano que ocorreu a reação

Qual tipo de reação:

- (1) Vermelhidão (2) Inchaço dos olhos (3) Coceira (4) Falta de ar
 (5) Inchaço da garganta (6) Bolhas em alguma parte do corpo (7) Manchas escuras
 (8) Formigamento de pés, braços ou pernas (9) Choque anafilático.

Tempo que ocorreu a reação:

- (a) ocorreu nos primeiros 30 minutos a 2 horas após a administração do medicamento (reação imediata).
 (b) ocorreu entre 2 e 48 horas após a administração do medicamento (só para o conhecimento do entrevistador: urticária, broncoespasmo, febre e nefropatia – reação acelerada).
 (c) ocorreu após 48 horas da ingestão do fármaco (só para conhecimento do entrevistador: erupções

cutâneas, febre, doença do soro, anemia hemolítica, trombocitopenia, nefropatia – reações tardia).
Fonte: Nagao-Dias AT et al., (2009). Reações alérgicas a medicamentos.

7) Foi suspenso o medicamento? **(Identifique na planilha na última folha se for mais de um da questão 7 a 9)**

Sim Não

8) Se sim, há quanto tempo suspendeu o medicamento?

Há menos de 1 mês Entre 1 mês a 6 meses Há mais de 6 meses

9) Você tomou novamente o medicamento e apresentou o mesmo problema ou parecido (reexposição)?

Sim Não

10) Apresenta alguma alergia conhecida?

Sim Não

11) Se sim, a qual desses você tem alergia?

alimento bichos poeira outros: _____

12) Você tem algum parente com alergia?

Sim Não.

12.1. Em caso afirmativo, a qual desses ele(a) tem alergia?

alimento bichos poeira outros: _____

13) Se sim, qual grau de parentesco?

1º grau 2º grau

APÊNDICE F – TERMO DE ASSENTIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
Termo de Assentimento (até 18 anos incompletos)
Teste de puntura, intradérmico e epicutâneo

Título do estudo: Implantação e sistematização do serviço de testes *in vivo* para investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia a medicamentos em um hospital sentinela

Eu, Eudiana Vale Francelino, gostaria de saber se você quer participar de uma pesquisa sobre alergia a possíveis medicamentos. Seus pais já foram informados sobre os detalhes desta pesquisa, quem como principal objetivo estabelecer métodos de diagnóstico das reações alérgicas a medicamentos. Para tanto, necessitamos realizar com você um questionário e um teste de puntura, intradérmico e epicutâneo.

Você poderá sentir um incômodo em decorrência da aplicação da agulha na face anterior do antebraço, ficando o local levemente inflamado. O teste alérgico poderá ser realizado duas vezes, caso o primeiro teste seja negativo. Você será acompanhado (a) no Ambulatório de Imuno-Imunodermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. As leituras do teste cutâneo (primeiro teste) e do teste intradérmico (segundo teste) são feitas 15 minutos após a aplicação, e após 2 dias caso apareça alguma reação ou ainda a reação permaneça positiva. No caso do teste epicutâneo você poderá sentir um incômodo em decorrência da aplicação da câmara no dorso, ficando o local levemente irritado. As leituras do teste epicutâneo serão feitas 20 minutos após a aplicação, e também após 2, 3 e 7 dias da aplicação. Caso algum resultado esteja alterado, o profissional médico será comunicado e, caso seja identificado o medicamento responsável pela reação, o mesmo será substituído.

Quais os benefícios e riscos que terei se eu aceitar participar do estudo?

Benefícios da realização dos testes: O teste positivo indica que você pode vir a ter uma reação alérgica ao receber o medicamento. O teste negativo indica que você provavelmente não desenvolverá reação alérgica ao receber o medicamento. Caso você tenha recebido o medicamento sem ter realizado o teste e chegar a apresentar alguma reação a ele, o teste ajuda a esclarecer se você teve uma reação alérgica.

Riscos da realização dos testes: O teste alérgico (cutâneo e intradérmico) apresenta um pequeno risco de causar reações colaterais, como falta de ar, coceira, rubor, tosse, dor torácica, congestão nasal e da conjuntiva. No caso do epicutâneo, caso ocorra urticária na região, o teste epicutâneo deverá ser suspenso.

Quando não posso participar dos testes?

Caso você tenha tido uma reação grave confirmada (por exemplo, vermelhidão com bolhas no corpo) anterior a algum medicamento (cefalosporina, amoxicilina, oxacilina, ampicilina, clavulín, etc), os testes não serão realizados.

No caso do epicutâneo, ele não deve ser realizado caso as reações cutâneas não tenham cessado.

Qual (is) cuidado (s) que devo ter antes do teste epicutâneo?

Você não deve realizar movimentos bruscos, e nem molhar o local durante o período do teste. Você deve interromper o uso de corticóides ou imunossuppressores, há pelo menos 1 mês.

Qual (is) medicamento (s) não pode tomar antes dos testes?

Você deve interromper uso de medicamentos para alergia três dias antes da aplicação do teste. Corticóides, imunossuppressores e agentes biológicos devem ser interrompidos 1 mês antes dos testes.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

- Os resultados obtidos durante este estudo serão divulgados em publicações científicas e o grupo de pesquisa não divulgará a identidade dos vocês.
- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros vocês, não sendo divulgado o seu nome.
- É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento à Instituição.
- É garantido o direito de se manter atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.
- Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- Você é livre para decidir se participará ou não. Se você não quiser participar não vai ter nenhum problema e você continuará seu acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio. Se você aceitar participar, você poderá voltar atrás e desistir de realizar os testes alérgicos a qualquer momento, o que não vai atrapalhar o tratamento que você vai receber.
- Um grupo de pessoas denominado “Comitê de Ética” verificou que tudo que está planejado no estudo será realizado com muito cuidado.
- Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados e a garantia de que meu nome não será divulgado e de que minhas dúvidas serão tiradas. Ficou claro também que não precisarei realizar nenhum pagamento. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

COM QUEM DEVO FALAR SE EU TIVER DÚVIDAS?

Caso tenha perguntas ou dúvidas gerais sobre esta pesquisa ou quaisquer queixas relacionadas à pesquisa, você poderá falar com Eudiana Vale Francelino, telefone 9992-7143, CPF 538716773-53, Hospital Universitário Walter Cantídio – Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Comitê de Ética Telefone (85) 3366-8589.

Obrigado por ler este documento.

Assinatura de aceitação: _____

Data: _____

Rubrica da pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de Assentimento	Rubrica dos Pais ou Representante(s) Legal (s)

APÊNDICE G –TESTE DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo Global
Testes de puntura e intradérmico
Patch test ou teste epicutâneo
Teste de provocação

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “Implantação e sistematização do serviço de testes *in vivo* para investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia a medicamentos em um hospital sentinela”, quem tem como principal objetivo estabelecer um programa de investigação clínico-laboratorial de alergia a medicamentos. Para tanto, necessitamos primeiro realizar com o Sr. (a) um questionário sobre seus dados sociodemográficos e sobre utilização de medicamentos e eventos adversos, com tempo de 05 minutos para seu preenchimento e que o Sr. (a) permita que fotografemos as suas alterações cutâneas antes e após resolução das mesmas.

Após esse preenchimento o (a) Sr (a).poderá ou não ser encaminhado (a) ao Programa de Testes Alérgicos de acordo com a avaliação médica no consultório. Caso seja encaminhado o (a) Sr (a) poderá realizar um primeiro teste:

Teste de puntura ou *pricktest* e um teste intradérmico, quando o de puntura der resultado negativo. O profissional coloca na face anterior do antebraço uma gota do medicamento. O (a) Sr. (a) poderá sentir uma leve coceira no local. Depois de 20 minutos, se o resultado for positivo, o teste termina e o Sr. (a) será considerado alérgico àquele medicamento. Caso o resultado seja negativo, será realizado o teste intradérmico, utilizando uma seringa de 1ml. Uma pequena quantidade do medicamento será injetada na pele do (a) Sr. (a). As leituras do teste intradérmico serão feitas 15 minutos após a aplicação, e após 2 dias caso apareça alguma reação ou ainda a reação permaneça positiva. Durante a realização do exame, o (a) Sr. (a) será supervisionado (a) pelo profissional em uma sala com suporte de equipamentos de emergência. Existe um baixo risco de o Sr (a) sentir coceira até falta de ar, rubor, tosse, dor torácica, congestão nasal e da conjuntiva. A partir da realização do teste o (a) Sr (a) conhecerá os medicamentos os quais poderá apresentar alergia evitando efeitos indesejáveis graves. Lembrando que o teste é contra-indicado em pacientes que tiveram reações de pele graves, nefrite e reações anafiláticas. É importante que o Sr (a) tenha interrompido algum medicamento para alergia 5 dias antes do teste e informar qualquer medicamento que tenha tomado.

Caso o Sr (a) necessite, será realizado um segundo teste que é o teste epicutâneo ou Patch test, onde é aplicado em seu dorso (costas) o medicamento com auxílio de um adesivo. O local poderá ficar levemente irritado, com sensação de coceira. O Sr. (a) deverá retornar ao ambulatório de Imuno-Imunodermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio após 2, 4 e 7 dias da aplicação, onde serão realizadas as leituras. Se o resultado der positivo em qualquer um dos dias, indica que o Sr. (a) é alérgico (a) ao medicamento testado. O teste também poderá dar negativo mesmo que o medicamento esteja envolvido na reação. Lembramos que o Sr (a) não poderá realizar movimentos bruscos e não poderá molhar o local durante o período do teste. É importante que o Sr (a) tenha interrompido algum medicamento para alergia há pelo menos um mês atrás e deverá informar se está fazendo uso de algum outro medicamento.

Caso o Sr necessite, haverá a realização de um terceiro teste, chamado teste de provocação onde é administrado o fármaco suspeito de alergia para confirmar se há ou não alergia específica conclusiva para o mesmo. O objetivo deste teste é assegurar alternativas seguras terapêuticas para o Sr. e será realizado da seguinte maneira: Caso o Sr tenha tido reação imediata (ou seja, menos de 1 hora após a administração do fármaco), será dada uma dose do medicamento 1:10.000 (dose menos concentrada) até 1:10 (dose mais concentrada) da dose terapêutica em intervalos de 30 minutos até a manifestação de algum dos sintomas relatados de alergia ao fármaco testado e no momento da manifestação o teste será suspenso. Se caso for reação não imediata (ou seja ocorrendo mais de 1 hora após a última administração do fármaco) a dose inicial administrada não deverá exceder 1:100 da dose terapêutica. A conclusão do teste poderá ser feita dentro de algumas horas, dias ou semanas

dependendo do fármaco e do paciente. Se o teste de provocação tiver a finalidade de encontrar alternativa segura ao fármaco suspeito se fará até o máximo da dose terapêutica. É importante que o Sr (a) tenha interrompido algum medicamento para alergia há pelo menos cinco dias atrás (antihistamínicos) e pelo menos três semanas no caso de corticóides e agentes betabloqueadores (propranolol, atenolol por exemplo) e inibidores da ECA (captopril, enalapril) e deverá informar se está fazendo uso de algum outro medicamento.

Quanto aos riscos: Caso o Sr tenha tido reação grave de pele e/ou anafilaxia grave que necessitou internação, o teste de provocação está contraindicado. O Sr poderá apresentar os mesmos efeitos indesejáveis, até com maior intensidade, caso se submeta ao teste. A relação benefício-risco para a realização do teste se dará se o tratamento for essencial para o paciente e não houver alternativa mais eficaz para o problema de saúde em questão. Para aqueles pacientes que não houver necessidade do teste de provocação será fornecido um instrumento de alternativa segura medicamentosa ao paciente.

A execução do teste será feita em uma sala reservada para pequenas cirurgias dentro do Ambulatório de Dermatologia, a qual possui e contará com o apoio do profissional médico, sendo o paciente monitorado a cada dose administrada.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

1. Os resultados obtidos durante este estudo serão divulgados em publicações científicas e o grupo de pesquisa não divulgará a identidade dos pacientes.
2. O (a) Sr (a) poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC para apresentar recursos ou reclamações relativas ao estudo (Ana Paula, tel 3366 8589) ou para a Responsável do projeto (Farmacêutica Eudiana Vale Francelino – 9992-7143 OU 3366-8293).
3. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

É garantido o direito de se manter atualizado sobre resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Fortaleza, de _____ de 20__ .

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente _____
 /representante legal
 Assinatura de quem aplicou o termo _____
 /responsável pelo estudo
 Testemunha _____

APÊNDICE H –PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 01	Data da Emissão: 15/02/2014 Última Revisão: 19/01/2015
Assunto: Higienização da área de manipulação					
Executante: Pessoa que irá manipular os reagentes					
Resultados esperados: Manter o ambiente da manipulação sempre em boas condições de limpeza e higienização adequada.					
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Colocar o jaleco limpo, gorro, máscara e luva de procedimento ao entrar na área de manipulação. 2. Realizar a limpeza com álcool a 70% e papel toalha em toda a bancada. 3. Organizar material necessário sobre a bancada devidamente limpa. 4. Preparar a solução conforme o Procedimento Operacional Padrão da penicilina (Protocolo do Ministério da Saúde, 1999). 					
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale		

		UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 02	Data da Emissão: 15/02/2014	
					Última Revisão: 19/01/2015	
Assunto: Manipulação da solução de Penicilina G Potássica para o <i>Prick test</i> e intradérmico						
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia						
Resultados esperados: Preparar os reagentes necessários para o teste de hipersensibilidade a penicilina (<i>Prick test</i> e intradérmico) de acordo com os critérios de manipulação adotados pelo Protocolo do Ministério (1999).						
Material Utilizado: 02 seringas descartáveis 10ml 01 seringa descartável de 3ml 03 agulhas descartáveis 40x12 02 ampolas (10ml) de cloreto de sódio 0,9% 02 frascos ampola de penicilina G potássica 100.000 U/ml Solução de Hidróxido de sódio 0,1N (100 ml) Rótulos						
Atividades:						
<u>SOLUÇÃO ESTOQUE</u>						
<p>1. Preparação da “solução estoque de Penicilina G Potássica 100.000U/ml” (solução 1) <u>A partir de um milhão de unidades de Penicilina G Potássica:</u></p> <p>Unir uma seringa de 10ml e retirar 9,6ml de solução de cloreto de sódio 0,9% e colocar em um frasco contendo 1 milhão de unidades de penicilina G potássica, obtendo uma solução 100,000 U/ml. Manter essa solução sob refrigeração (2-8°C) por no máximo 7 dias.</p>						
<p>2. Preparação de “solução estoque de solução de benzilpeniciloato 0,125M” (solução 2)</p> <p>Adicionar de forma asséptica 8,5ml de solução de hidróxido de sódio 0,1N (previamente preparada, filtrada em filtro 0,2µm e com validade de 6 meses – ver POP Nº 02) e 1,5ml de solução de cloreto de sódio 0,9% em um frasco contendo 1 milhão de unidades de penicilina G potássica. Homogeneizar completamente. Deixar em temperatura ambiente por 45 minutos. Em seguida manter a 4°C por 48 horas. Manter a solução sob refrigeração (2-8°C) por 30 dias.</p>						
OBS.: Os manipuladores deverão estar devidamente paramentados e com a área devidamente asséptica para a manipulação conforme POP Nº 01. Antes do procedimento, verifica ser todo o material está sobre a bancada.						
Elaboração: Angelina Bastos				Aprovação: Eudiana Vale		

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 03	Data da Emissão: 15/02/2014 Última Revisão: 19/01/2015
Assunto: Manipulação da solução de Penicilina G Potássica para o <i>Prick test</i> e intradérmico					
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia					
Resultados esperados: Preparar os reagentes necessários para o teste de hipersensibilidade a penicilina (<i>Prick test</i> e intradérmico) de acordo com os critérios de manipulação adotados pelo Protocolo do Ministério.					
Material Utilizado: 01 seringas descartáveis 3ml 01 seringa descartável de 1ml 02 agulhas descartáveis 40x12 01 ampolas (10ml) de cloreto de sódio 0,9% estéril 02 tubos Falcon novos de 10 ou 20 ml Rótulos					
Atividades: <p style="text-align: center;"><u>SOLUÇÃO DIÁRIA</u></p> <p>1. Preparação do mix de determinantes menores (MDM) para uso diário (benzilpenicilina/solução de benzilpeniciloato de sódio): Estoque de MDM para uso diário (solução 1 + solução 2).</p> <p>Adicionar 1ml da solução estoque de penicilina G potássica 100.000U/ml (solução 1) e 0,8 ml da solução estoque de benzilpeniciloato de sódio 0,125M (solução 2) em um frasco Falcon novo contendo 8,2ml de solução de cloreto de sódio estéril. Homogeneizar. Manter sob refrigeração (2-8°C) por 24 horas.</p> <p>OBS.: Os manipuladores deverão estar devidamente paramentados e com a área devidamente asséptica para a manipulação conforme POP N° 01. Antes do procedimento, verifica ser todo o material está sobre a bancada.</p>					
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale		

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR MANIPULAÇÃO	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	N° 04	Data da Emissão: 12/02/2014
					Última Revisão: 19/01/2015
Assunto: Manipulação da solução de Hidróxido de sódio 0,1N (100 ML)					
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia					
Material necessário: 02 seringas descartáveis 20ml 02 agulhas descartáveis 40x12 01 Filtro membrana tipo Millipore – estéril 0,2 µm Água destilada 01 becker de plástico 100ml 02 frascos eppendorfs ou tipo Falcon de 50 ml Hidróxido de sódio p.a. (Sigma ou similar) Rótulos					
Resultados esperados: Preparar o reagente hidróxido de sódio 0,1N necessário para os testes de hipersensibilidade a penicilina (<i>Prick test</i> e intradérmico) de acordo com os critérios de manipulação adotados pelo Protocolo do Ministério.					
Atividades: <p style="text-align: center;"><u>SOLUÇÃO DE HIDRÓXIDO DE SÓDIO 0,1N</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Preparação da solução de hidróxido de sódio 0,1N. Utilizar o Becker de plástico para pesar 0,4g de NaOH conforme fórmula abaixo: $M = \frac{m}{\text{masa molar do NaOH}_{(g)} \times \text{Volume (L)}}$ $0,1 = \frac{m}{40 \times 0,1}$ $m = 0,4g \text{ (NaOH)}$ Diluir 0,4g do hidróxido de sódio primeiro em 50ml de água destilada e depois em mais 50ml. Aspirar, depois de diluída, em seringa de 20ml e filtrar a solução em filtro membrana para accu-jet de 0,2 µm. Acondicionar em tudo eppendorf de 50ml. A validade da solução é de 6 meses. <p>OBS.: Os manipuladores deverão estar devidamente paramentados e com a área devidamente asséptica para a manipulação conforme POP N° 01. Antes do procedimento, verifica ser todo o material está sobre a bancada.</p>					
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale		

		UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR MANIPULAÇÃO	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	N° 05	Data da Emissão: 21/02/2014	
					Última Revisão: 19/01/2015	
Assunto: Manipulação de drágeas (<i>Patch test</i>)						
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia						
Material necessário: Gral Pistilo Papel manteiga Espátula Álcool 70% Papel toalha						
Resultados esperados:						
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar o revestimento com estilete, tendo cuidado para que não fique nenhum resíduo. 2. Triturar a drágea no gral com pistilo. 3. Pesar 0,6g do pó (drágea triturada) em papel manteiga com auxílio de uma espátula. 4. Pesar 1,4g de vaselina semissólida (petrolatum) em papel manteiga. 5. Colocar a vaselina no gral e incorporar 0,6g da drágea triturada. 6. Distribuir com auxílio de uma espátula ou ponta da agulha de seringa na câmara de Finn Chambers. 7. Aplicar no dorso do paciente após limpeza com álcool a 70%. <p>OBS.: No caso de falta de papel manteiga, pode ser usado um Becker de vidro.</p>						
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale			

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 08	Data da Emissão: 21/02/2014 Última Revisão: 12/12/2014
Assunto: Manipulação de cápsulas gelatinosas (<i>Patch test</i>)					
Executante: Farmacêutica					
Material Utilizado: Agulha Álcool 70% Papel toalha					
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar o líquido com um pequeno orifício feito com auxílio de uma agulha. 2. Colocar uma alíquota de 20 µl do líquido na Câmara de Finn Chambers ou com capacidade suficiente para umedecer o papel de filtro. 3. Aplicar no dorso do paciente após limpeza com álcool a 70%. 					
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale		

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR MANIPULAÇÃO	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 10	Data da Emissão: 20/03/2014 Última Revisão: 12/12/2014
Assunto: Manipulação de fármacos puros (P.A) para o teste de puntura com o <i>Prick test</i> .					
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia					
Material necessário: Fármaco puro Cloreto de sódio 0,9% 1 seringa de 1 ml 1 tudo eppendorf Balança analítica Caneta permanente Espátula					
Resultados esperados: Avaliação de hipersensibilidade imediata – (<i>Prick test</i>) utilizando fármacos puro a 10% (0,1mg/ml) nas condições estabelecidas pelo <i>European Network for Drug Allergy (ENDA)</i> .					
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Identificar os eppendorfs. 2. Realizar a pesagem do fármaco. Com uma espátula, retirar o fármaco de frasco de origem e transferir para um eppendorf, previamente posicionados e tarados na balança analítica. Realizar a pesagem de 0,05g do fármaco. 3. Preparação da solução a 10% (0,05g/0,5ml). Adicionar ao eppendorf o volume de 0,5ml de cloreto de sódio 0,9%, homogeneizar em seguida. 					
Referências: BARBAUD,; GONÇALO, M; BIRCHIER, A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis. V 45, n. 1, p. 321-328, 2001 .					
Elaboração: Luciana Mabel			Aprovação: Eudiana Vale		

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR MANIPULAÇÃO	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 13	Data da Emissão: 12/02/2014
					Última Revisão: 12/12/2014
Assunto: Aplicação do <i>patch test</i> (teste de contato)					
Executante: Farmacêutico ou acadêmico de farmácia					
Material necessário: Álcool 70% Algodão ou gaze Câmara Finn Chamber Caneta para retroprojektor Medicamentos diluídos Pequena espátula ou agulha Vaselina					
Resultados esperados: Identificar pacientes com possíveis reações alérgicas medicamentosas.					
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Os medicamentos diluídos e o controle são colocados nas câmaras de Finn Chamber com auxílio de uma pequena espátula ou ponta de agulha. 2. Paciente é recebido no laboratório de micologia e conduzido a sala adequada para a aplicação do teste. 3. A área escolhida para a aplicação deverá ser higienizada com álcool 70% com auxílio de uma gaze ou algodão. O excesso de álcool deve ser retirado também com gaze ou algodão. 4. Os medicamentos diluídos foram aplicados sobre a pele do dorso do paciente em câmaras do tipo Finn Chamber. Nos casos de eritema pigmentar fixo, o teste deve ser aplicado sobre o local da lesão. 5. Para o controle negativo é utilizado a vaselina. 6. O controle negativo é colocado à direita e os medicamentos diluídos à esquerda e em ordem alfabética, no caso de mais de uma substância ser testada. Pode-se usar uma caneta para marcar o lugar dos controles e alérgenos. 7. As leituras serão realizadas 48h, 72h e 96h após a aplicação. 8. Resultado considerado negativo na ausência de reação. Considera-se resultado positivo na presença de eritema e outras reações em uma ordem crescente de escores. 					
Referências: Tanno, L. K.; et al. Testes de contato com medicamentos na investigação das reações de hipersensibilidade não imediatas. Ver. Bras. Alerg. Imunopatol. 2011;34(6):251-6.					
Elaboração: Angelina Bastos			Aprovação: Eudiana Vale		

		UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	N° 17	Data da Emissão: 19/01/2015	
					Última Revisão: 12/12/2014	
Assunto: Manipulação da solução de Penicilina G Potássica para o <i>Prick test</i> e intradérmico						
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia						
Resultados esperados: Preparar os reagentes necessários para o teste de hipersensibilidade a penicilina (<i>Prick test</i> e intradérmico) de acordo com os critérios de manipulação adotados pelo Protocolo do Ministério (1999).						
Material Utilizado: 02 seringas descartáveis 10ml 02 ampolas (10ml) de cloreto de sódio 0,9% 02 frascos ampola de penicilina G potássica 500.000 U/ml Solução de Hidróxido de sódio 0,9% Rótulos						
Atividades: <p style="text-align: center;"><u>SOLUÇÃO ESTOQUE</u></p> <p>3. Preparação da “solução estoque de Penicilina G Potássica 500.000U/ml” (solução 1) <u>A partir de cinco milhões de unidades de Penicilina G Potássica:</u></p> <p>Retirar, com uma seringa de 10ml, 8 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% e colocar em um frasco contendo 5 milhões de unidades de penicilina G potássica, obtendo uma solução 500,000 U/ml. Manter essa solução sob refrigeração (2-8°C) por no máximo 7 dias.</p> <p>OBS.: Os manipuladores deverão estar devidamente paramentados e com a área devidamente asséptica para a manipulação conforme POP N° 01. Antes do procedimento, verifica ser todo o material está sobre a bancada.</p>						
Referência: Malaman, Maria F; Rodrigues. Adriana T; Feliz, Mara M.; Menezes, Ulissis P. de; Tanno, Luciana K; Nunes, Inês C.; Ensina, Luis F; Solé, Dirceu; Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos (GIAM) – Rer. Bras. Alerg. Imunopatol. – Vol. 34, n° 6, p. 257-62, 2011.						
Elaboração: Luciana Maciel			Aprovação: Eudiana Vale			

		UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS			
Farmácia de Manipulação HUWC	SETOR Manipulação	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 18	Data da Emissão: 19/01/2015 Última Revisão: 12/12/2014
Assunto: Manipulação da solução de Penicilina G Potássica para o <i>Prick test</i> e intradérmico					
Executante: Farmacêutica e estagiários de Farmácia					
Resultados esperados: Preparar os reagentes necessários para o teste de hipersensibilidade a penicilina (<i>Prick test</i> e intradérmico) de acordo com os critérios de manipulação adotados pelo Protocolo do Ministério.					
Material Utilizado: 01 seringas descartáveis 3ml 01 seringa descartável de 1ml 01 ampolas (10ml) de cloreto de sódio 0,9% estéril 02 tubos Falcon novos de 10 ou 20 ml Rótulos					
Atividades: <u>SOLUÇÃO DIÁRIA</u> Retirar 1ml da solução estoque de 500.000 UI de penicilina G e diluir em 9 ml de sorô fisiológico. A solução final conterà 10.000 U/ml. Manter sob refrigeração (2 a 8 °C) por 24h. OBS.: Os manipuladores deverão estar devidamente paramentados e com a área devidamente asséptica para a manipulação conforme POP Nº 01. Antes do procedimento, verifica ser todo o material está sobre a bancada.					
Referência: Malaman, Maria F; Rodrigues. Adriana T; Feliz, Mara M.; Menezes, Ulissis P. de; Tanno, Luciana K; Nunes, Inês C.; Ensina, Luis F; Solé, Dirceu; Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos (GIAM) – Rer. Bras. Alerg. Imunopatol. – Vol. 34, nº 6, p. 257-62, 2011.					
Elaboração: Luciana Maciel			Aprovação: Eudiana Vale		

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SERVIÇOS DE TESTES ALÉRGICOS				
HUWC	SETOR Serviço de Testes Alérgicos	POP	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Nº 19	Data da Emissão: 04/09/2015 Última Revisão:
Assunto: Agendamento de consultas e atualização da planilha de pacientes					
Executante: Estagiários de Farmácia					
Resultados esperados: Confirmar presença de pacientes anteriormente captados na consulta seguinte com alergologista e manter planilha de pacientes atualizada.					
Atividades: <ol style="list-style-type: none"> 1. Checar na planilha de pacientes aqueles que ainda não foram atendidos, mas que também não foram excluídos. 2. Digitar zero antes de colocar o número do paciente. As ligações para telefone fixo podem ser feitas tanto do telefone do GPUIM como do telefone da secretaria do Departamento de Farmácia. Já as ligações para celular podem ser feitas apenas a partir do telefone da secretaria do Departamento de Farmácia. 3. Apresentar-se como integrante do Serviço de Testes Alérgicos do Hospital das Clínicas. 4. Perguntar se o paciente lembra-se de ter respondido o questionário farmacêutico, no qual ele relatou ser alérgico a um medicamento, quando foi informado sobre o serviço no Ambulatório de Dermatologia do hospital. 5. Confirmar a qual medicamento o paciente acredita ser alérgico. 6. Se o paciente não tiver respondido o questionário farmacêutico, perguntar se o ele sabe o que é e como funciona o serviço e explicar, caso seja necessário (No dia da consulta, o questionário é preenchido por um integrante do serviço com as informações do paciente. Em seguida, é realizada a consulta com uma alergologista, que avalia se é necessário fazer os testes ou não). 7. Informar data, horário e local da consulta seguinte e perguntar se o paciente tem interesse em participar. 8. Caso o paciente não possa participar, perguntar o motivo e anotar. Informá-lo também que são feitos apenas três agendamentos por paciente. Caso o paciente aceite participar, informar que as consultas ocorrem por ordem de chegada e pedir que ele chegue no ambulatório com trinta minutos de antecedência (Geralmente, o atendimento inicia-se às 14 horas. Portanto, pedir que ele chegue às 13:30 horas.) 9. Perguntar se o paciente possui prontuário no hospital. Se sim, pedir que ele leve a carteirinha com o número do prontuário no dia da consulta. Se não, informa-lo que o prontuário será aberto no dia da consulta. 10. Perguntar se o paciente está usando algum medicamento. Caso seja antihistamínico, corticoide, terapia imunossupressora, beta-bloqueador ou inibidor da enzima conversora 					

de angiotensina (ECA), anotar e explicar que apenas após a consulta a médica do serviço decidirá se ele pode ser submetido aos testes, caso sejam necessários, ou não.

11. Anotar, no encadernado, nome e informações adicionais presentes nos questionários farmacêuticos dos pacientes confirmados para a consulta seguinte. Adicionar observação, a lápis, caso seja necessário o preenchimento do questionário farmacêutico ou a abertura de prontuário no dia da consulta.
12. Atualizar planilha de pacientes com aqueles que não atenderam, com os que foram excluídos após a finalização da lista de ligações do dia, e registrar confirmação de presença dos que foram agendados.
13. Após o dia das consultas, atualizar encadernado e planilha de pacientes. No primeiro, informar se paciente faltou ou fez consulta com ou sem teste. No segundo, completar com as mesmas informações e, caso se aplique, informar se ele foi excluído ou não, que tipo de teste foi feito, número do prontuário, quantas ligações já foram feitas para cada paciente e quaisquer outras observações necessárias.

Obs.: Critérios para exclusão de pacientes

- Confirmar presença em consulta três vezes e não comparecer a nenhuma.
- Não atender a ligações em cinco dias diferentes de confirmação de presença em consultas.
- Desinteresse em participar.

Elaboração: Gabriela Abreu e Natália Matias
Frota

Aprovação: Eudiana Vale

APÊNDICE I – LAUDO DO STAM



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO LAUDO DO SERVIÇO DE TESTES ALÉRGICOS COM FARMÁCOS

Paciente: _____ Prontuário: _____
 Médico Solicitante: _____ Data de realização: ____/____/____
 Tipo de Teste: Patch Test/Teste de contato

RESULTADO

TESTES DE CONTATO

Fármaco (s) testado(s): _____

Referências

Leitura 48h:	_____	(-)	Reação negativa
		(+)	Reação fraca (não-vesiculosa); eritema, ligeira infiltração
Leitura 72h	_____	(++)	Reação forte (edematosa ou vesiculosa); eritema, infiltração, vesícula
		(+++)	Reação extrema (bolhosa ou ulcerativa)
Leitura 7 dias:	_____	IR	Reação irritante de diferentes tipos

Os resultados foram considerados de acordo com os critérios do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG).

Responsável: _____



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO LAUDO DE TESTES ALÉRGICOS COM FARMÁCOS

Paciente: _____ Prontuário: _____
 Médico Solicitante: _____ Data de realização: ____/____/____
 Tipo de Teste: Prick Test/ Intradérmico

RESULTADO

PRICK TEST

Fármaco (s) testado (s): _____

Leitura 20 min: _____

Referência: Positivo quando a média dos diâmetro altura x largura for \geq a 3mm, em relação ao controle negativo.

Se realizar intradérmico:

Leitura 20min: _____

Referência: Positivo quando a pápula for \geq a 3mm em relação ao controle negativo.

Responsável: _____

Fonte: A. A. MOTTA, J. KALIL, M. T. BARROS. *Testes Cutâneos*. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 28, N° 2, 2005

Obs: O teste realizado avalia mecanismo IgE mediada. O fato de o mesmo for negativo, não exclui alergia a medicamentos por outros mecanismos.

ANEXO A-FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS

Hipersensibilidade a Fármacos

Investigador: _____ Serviço: _____
 Nome: _____ Endereço: _____ Tel/Fax/E-mail: _____

Identificação do doente:
 Nome: _____ Data de nascimento: _____ Sexo: _____ anos
 Peso: _____ kg Altura: _____ cm Natividade: _____ Sexo: M F
 Profissão: _____
 Grupo de risco: Paciel Médico Indústria Farmacêutica Agrotóxicos outros/Especificar _____

História atual:

Recepção de fármacos: _____ Data da recepção: _____
 (Pode assinalar várias, cabíveis a mais importante se necessário; a cronologia pode ser indicada através de números)

■ **MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS:**
 Eczema Multifocal
 Eczema Miliar
 Eczema Urticiforme
 Prurido agudo generalizado
 Eczema escoriiforme
 Eritema multiforme
 Eczema Poliforme
 Síndrome de Stevens Johnson / NET (S. Lyell)
 Erupção Fixa por drogas
 Purpura -> Contagem de plaquetas: _____
 palpável hemorrágica/necrotica
 Com envolvimento visceral:
 Dermatite de Contacto Causa tóxica Causa alérgica
 Vasculite Urticiforme
 Prurido isolado
 Urticária
 Angioedema/Localização: _____
 Conjuntivite
 Outros/Especificar: _____

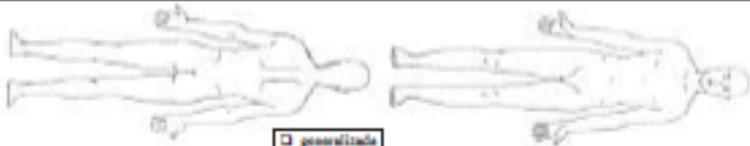
■ **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:**

■ **FACTORES ASSOCIADOS:**
 Infecção Vírus Síndrome/Gripe Outro: _____
 Fome
 Suspeita de fitossensibilidade? Não Sim Desconhecido
 Stress
 Exercício
 Outros/Especificar: _____

■ **EVOLUÇÃO:**
 Intensidade

 hora / dia

■ **EFLORESCÊNCIA:** Distribuição / Duração (pág) _____



■ **SINTOMAS DIGESTIVOS E RESPIRATÓRIOS:**
 Náusea/Vômito
 Diarreia
 Dor abdominal
 Toux
 Dificuldade
 Dispneia DDM ou VEMS: _____
 Físia/Roncos/pneumo
 Rinite
 Rinorreia
 Rápido
 Obstrução nasal
 Outros/Especificar: _____

■ **SINTOMAS ASSOCIADOS:**
 Envolvimento: Hepático Renal Outros/Especificar _____
 Febre _____ °C
 Mal estar
 Dor/Queima Localização: _____
 Edema Localização: _____
 Artralgia/Mialgia Localização: _____
 Linfadenopatia
 Outros/Especificar: _____

■ **SINTOMAS CARDIOVASCULARES:**
 Taquicardia Pulso: _____ /min
 Hipotensão TA: _____ mmHg
 Choque
 Arritmia
 Outros/Especificar: _____

■ **SINTOMAS PSÍQUICOS:**
 Medo/Reação de pânico Vertigens
 Sensação de desmaio
 Paroxismo/Hiperventilação
 Sudores
 Outros/Especificar: _____

■ **ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS:**
 (ex. anorexia periférica, envolvimento pulmonar, citopenia, etc.)

■ EVOLUÇÃO CLÍNICA:

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

■ FÁRMACOS SUSPEITOS:

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

□ TRATAMENTO ACTUAL:
 Anti-histamínicos

 β-2-agonistas

■ ORIENTAÇÃO TERAPÉUTICA APÓS A REACÇÃO AGUDA:
 Sem tratamento

 Suspender o fármaco suspeito No. _____

 Anti-histamínicos Alérgico sistémico

 Corticosteróides Alérgico sistémico

 Broncodilatador Alérgico sistémico

 Tratamento do choque Adrenalina Espasmos do glote Outros: _____

 Mudança para fármaco alternativo:

 Tipo/Nome: _____

 Tolerância: _____

 Outros/Específicos: _____

 Diminuição da dose (fármaco nº _____)

 Outros/Específicos: _____

HISTÓRIA PESSOAL:
1) TEVE SINTOMAS SEMELHANTES SEM A ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS SUSPEITOS? Sim Não Desconhecido

2) HISTÓRIA MÉDICA:
 Atna

 Polipose nasal

 Fibrose cística

 Diabetes

 Outros/Específicos: _____

 Doença Autoimune (Sjögren, Lúpus, etc.)

 Linfoproliferativa (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)

 Cirurgia por patologia distal

 Hipotia: _____

 Urticária pigmentosa / mastocitose cutânea

 Urticária crónica

 RTV positivo

 Resal: _____

3) DORÇAS ALÉRGICAS:

(ex. pelicos, dermatite alérgica alimentar, alergia ao veneno de himenopteros, alergia ao látex, etc.)

4) REACÇÕES A DROGAS DURANTE CIRURGIAS PRÉVIAS:
 Dantrola Anestesia Local Anestesia Geral (SP)

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

 Difteria Outros: _____ Desconhecido

HISTÓRIA FAMILIAR: Alergia / Alergia a fármacos:

NOTAS:

■ **EVOLUÇÃO CLÍNICA:**

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

■ **FÁRMACOS SUSPEITOS:**

Nome genérico ± aditivo / 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 -> Sistema: _____
2.	_____ mg/d; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sistema: _____
3.	_____ mg/d; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sistema: _____
4.	_____ mg/d; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sistema: _____
5.	_____ mg/d; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sistema: _____
6.	_____ mg/d; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sistema: _____

□ **TRATAMENTO ACTUAL:** _____ □ **Antihistamínicos** _____
□ **β-2agonistas** _____

■ **ORIENTAÇÃO TERAPÉUTICA APÓS A REACÇÃO AGUDA:** □ **Sem tratamento**

□ **Suspender o fármaco suspeito No. _____**

□ **Antihistamínicos** □ **cloridrato** □ **sintético**
□ **Corticosteróides** □ **cloridrato** □ **sintético**
□ **Broncodilatador** □ **cloridrato** □ **sintético**
□ **Tratamento do choque** □ **Adrenalina** □ **Espinacore de plasma** □ **Outros:** _____

□ **Mudança para fármaco alternativo:**
□ **Tipo/Nome:** _____
□ **Tolerância:** _____
□ **Outros/Especificar:** _____

□ **Diminuição da dose (fármaco: _____)**
□ **Outros/Especificar:** _____

HISTÓRIA PESSOAL:

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

2) **HISTÓRIA MÉDICA:**

- **Asma** □ **Doença Autoimune (Sjögren, Lúpus, etc.)** □ **Urticária pigmentosa / mastocitose sistémica**
□ **Pólipo nasal** □ **Linfoproliferativa (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)** □ **Urticária crónica**
□ **Filose Quilista** □ **Cirurgia por patologia dental** □ **HTV positivo**
□ **Diabetes** □ **Hepática:** _____ □ **Renal:** _____
□ **Outros/Especificar:** _____

3) **DOENÇAS ALÉRGICAS:**

(ex. pólenes, dermatite atópica, alergia alimentar, alergia ao veneno de himenópteros, alergia ao látex, etc.)

4) **REACÇÕES A DROGAS DURANTE CIRURGIAS PRÉVIAS:** _____ □ **Dantrolén** □ **Assetol Local** □ **Assetol Geral (Nº _____)**

5) **REACÇÕES A VACINAÇÕES PRÉVIAS:** _____ □ **Fólio** □ **Tétano** □ **Rubéola** □ **Sarampo** □ **Hepatite B**

□ **Difteria** □ **Outros:** _____ □ **Desconhecido**

HISTÓRIA FAMILIAR: Alergia / Alergia a fármacos:

NOTAS:

PROCEDIMENTO S DIAGNÓSTICOS:

■ ADEQUANDO DA REACÇÃO: (já efectuados) _____ DATA _____

- Sangue: Hemograma: Eosinófilos: _____
 Outros: _____
 ECP (Proteína catiónica do soro) _____
 Proteína C-reativa / Velocidade de sedimentação _____
 Citometria de fluxo (especificar: _____)
 Triptase _____
 Função Hepática: TGO _____
 TGP _____
 γ GT _____
 Fosfatase alcalina _____
 Rins: Creatinina _____
 Metilhistamina _____
 Outros: _____
 Outros: Markers e metabólitos (E-4, E-5, E-10, IPN₂) _____
 Imuno-complexos _____
 Fatores do Complemento _____
 Biópsia cutânea: _____

RESULTADOS

NORMAL	ANORMAL	DUVIDOSO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: rel.: ____ abs. ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: rel.: ____ abs. ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: ____	<input type="checkbox"/>

■ DIAGNÓSTICO:

	NEGATIVO	POSITIVO	DUVIDOSO
Testes Cutâneos: <input type="checkbox"/> Prick: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Intradérmico: _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Scratch-Prick: _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
Analises: <input type="checkbox"/> IgE total _____ <input type="checkbox"/> IgE específicas para os alérgenos: <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST _____ _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____ <input type="checkbox"/> Valor: _____ <input type="checkbox"/> Valor: _____ <input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> IgG específicas / Reacção de Coombs dire: _____ <input type="checkbox"/> Coombs indire: _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Testes Celulares: <input type="checkbox"/> Teste de transformação: Eritrocitária (TTE): _____ _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SE: ____ <input type="checkbox"/> SE: ____ <input type="checkbox"/> SE: ____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Teste de activação de linfócitos (Específico): _____ <input type="checkbox"/> Rastio CAST _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Testes de Zircão: <input type="checkbox"/> Assentimento local: _____ <input type="checkbox"/> ADNS: _____ _____ <input type="checkbox"/> Aspirina _____ <input type="checkbox"/> Paracetamol _____ <input type="checkbox"/> Nicotina _____ <input type="checkbox"/> Antihistóicos β -lactâmicos: _____ _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONCLUSÃO / INTERPRETAÇÃO:

- Reacção Tipo I (IgE mediada) ao: A _____
 Reacção Tipo II (mediada por anticorpos) ao: B _____
 Reacção Tipo III (mediada por imunocomplexos) ao: C _____
 Reacção Tipo IV (mediada por células, reacção tardia) ao: D _____
 Reacção Citotóxica, mediada por células ao: E _____
 Reacção Pseudoalérgica ao: F _____
 Reacção Farmacológica ao: G _____
 Reacção Psicofisiológica ao: I _____
 Outros: _____

■ ESCALA DE PROBABILIDADE RELATIVA A UMA RELAÇÃO CAUSA EFEITO:

(Marcar a letra correspondente a cada fenómeno na escala)

Certeza	Provável	Possível	Dúvidosa	Sem relação / Não classificável
Especificar: _____				

■ DECLARAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA: Não Sim

Data: _____

ANEXO B –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HUWC

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implantação e sistematização do serviço de testes in vivo para investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia a fármacos em um hospital sentinela

Pesquisador: eudiana vale francelino

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 09059113.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.048.998

Data da Relatoria: 04/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um adendo ao projeto de doutorado de Eudiana, cujo local do estudo será o serviço de imunodermatologia do Ambulatório de Dermatologia do HUWC. O projeto seria realizado em três etapas: 1ª) Sensibilização dos profissionais e apresentação dos instrumentos; 2ª) captação de pacientes e encaminhamento destes ao serviço de testes alérgicos para apresentação da pesquisa e; 3ª) Realização dos testes epicutâneos e cutâneos. O presente adendo é para a inclusão do teste de provocação com fármacos na avaliação clínica dos participantes para assegurar a estes a possibilidade de prescrição de alternativas terapêuticas mais seguras.

Objetivo da Pesquisa:

- O objetivo deste adendo é incluir o teste de provocação com fármacos na avaliação clínica dos participantes para assegurar a estes a possibilidade de se prescrever alternativas terapêuticas mais seguras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve como riscos e benefícios da inclusão do teste motivo deste adendo, o que segue:

-Riscos: Apesar de os testes de provocação serem o método padrão ouro para comprovar ou

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (853)366.-8613 **Fax:** (853)281.-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO C –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HUWC

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Implantação e sistematização do serviço de testes *In vivo* para investigação de hipersensibilidade alérgica imediata e tardia a fármacos em um hospital sentinela

Pesquisador: eudiana vale francellino

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 09059113.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.598.439

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relatório parcial do projeto supracitado e inclusão da médica da Universidade de São Paulo (USP) Maria Fernanda Malaman e respectivo currículo lattes

Trata-se de uma pesquisa de doutorado cujo local do estudo será o serviço de imunodermatologia do Ambulatório de Dermatologia do HUWC. A pesquisa será realizada em três etapas: 1a etapa - Sensibilização dos profissionais, apresentação de uma ficha de notificação de reações e questionário para acompanhamento clínico-laboratorial dos pacientes. A partir da ficha de notificação será iniciada a captação de pacientes que apresentem alguma manifestação de reação suspeita. As fichas com o contato do paciente servirá para posterior convite e encaminhamento deste para a segunda etapa; 2a etapa - encaminhamento dos pacientes ao serviço de testes alérgicos para apresentação da pesquisa; 3a etapa - Realização dos testes epicutâneos e cutâneos.

Para a forma comercial do medicamento suspeito para a reação alérgica será realizada uma parceria com o Serviço de Farmácia do HUWC.

Objetivo da Pesquisa:

Estruturar e sistematizar um serviço de testes alérgico a fármacos no ambulatório de imunodermatologia no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Promovendo o conhecimento

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8813 Fax: (85)3281-4081 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO D – INSTRUMENTO DE ALTERNATIVA SEGURA



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO INSTRUMENTO DE ALTERNATIVA SEGURA NAS ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

ORIENTAÇÕES SOBRE REAÇÕES ADVERSAS A AINES (antiinflamatórios não hormonais) /AAS (ácido acetilsalicílico)

Nome paciente:

Data de realização:

Medicamento (s) envolvido(s):

Devido a(s) reação (ões) adversa(s) apresentada(s) pelo paciente com o(s) medicamento(s) supracitados orienta-se evitar os grupos de medicamentos abaixo relacionados.

Grupos de medicamentos a serem evitados

- 1) Derivados de ácido salicílicos: AAS (Aspirina), Diflunisal (Dorbid)
- 2) Derivados de ácido acético: Diclofenaco (Voltaren, Cataflam), Alcofenaco (Zumaril), Aceclofenaco (Proflan), Indometacina (Indocid), Sulindac (Clinoril), Tolmetin (Tolectin), Zomepirac (Zomax)
- 3) Derivados de ácido Propiônico: Cetoprofeno (Profenid), Ibuprofeno (Motrin, Dalsy, Alivium), Naproxeno (Naprosin), Fenoprofeno (Trandor), Flubiprofeno (Targus, Ocufer-pomada)
- 4) Derivados de ácido Fenâmico: Ácido mefenâmico (Postan), Ácido tolfenâmico (Fenamic)
- 5) Derivados de Pirazolonas: Dipirona (Novalgina, Magnopyrol), Fenilbutazona (Tanderil), Oxifembutazona (Butazolidina)
- 6) Derivados de Oxicans: Piroxicam (Feldene), Tenoxicam (Tilatil), Meloxicam (Mbvatec)
- 7) Outros: Nabumetona (Reliflex), Cetorolaco de Trometamina (Toragésico, Acular tópico)

Outras considerações:

- 1) Paracetamol constitui-se, em geral, droga segura, desde que não ultrapasse 500mg/dose. Caso paciente não tenha antecedente de reação ao paracetamol.
- 2) AINES seletivos COX 2 podem ser alternativas (Celocoxib, etoricoxib, Nimesulida), somente após liberação do seu alergista.

Opções para analgesia:

- 1) Viminol, analgésico de ação central, em dose 70mg a cada 6-8 horas pode ser uma opção para dor leve.
- 2) Analgésicos de ação central, em caso de dor intensa, podem ser utilizados por pacientes com reação de hipersensibilidade a aines: codeína, morfina, metadona, tramadol.
- 3) Benflogin (Benzidaminda) pode ser utilizado como opção terapêutica em caso de febre alta, mas apenas em ambiente hospitalar devido a pequena chance de reação.

OBSERVAÇÕES: Hioscina (Buscopan® simples) pode ser utilizado em caso de cólicas. Fonte

Fonte: Magalhaes, JB & Carvalho, L.P. Capítulo: Reações adversas a medicamentos usados em reumatologia e ortopedia. In: Alergia clínica-diagnóstico e tratamento. p 600. 2ed. 2007.

ANEXO E – FICHA DE NOTIFICAÇÃO



CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ

Notificação
Nº _____

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO, ERROS DE MEDICAÇÃO OU DESVIO DE QUALIDADE

CONFIDENCIAL

Não deixe de preencher a ficha de notificação caso algum dado seja desconhecido
Qualquer dúvida no preenchimento, favor acessar <http://www.gpuim.ufc.br/ceface2> ou ligar para (85) 3366-8276 ou (85) 3366-8293

I Suspeita de Reação adversa

A. Dados do paciente

Nome: _____ Idade: _____ Peso: _____ (Kg) Sexo: Masculino Feminino
Hospitalizado: Sim Não Nº Prontuário: _____ Hospital: _____

B. Medicamentos*. Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescrito ou não. Incluir: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.

Nome comercial ou genérico(1)	Dose diária	Via de adm.	Data		Motivo do uso	Lote	Fabricante
			Início	Fim			
			//	//			
			//	//			
			//	//			
			//	//			
			//	//			

(1) Se o medicamento for manipulado, informe a fórmula, e, se genérico, é indispensável informar o fabricante.

C. Descrição da reação adversa. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim da reação" com um traço.

Reação	Data de início da reação	Data do fim da reação	Evolução/Seqüelas (se houver)
	//	//	
	//	//	
	//	//	

Breve relato das reações, com dados laboratoriais relevantes.

D. Doenças concomitantes. Hipertensão Diabetes Cardiopatia Nefropatia Hepatopatia Etilismo
 Tabagismo Desconhecidas Outras. Cite _____
Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? Não Sim

E. Informações Adicionais

- Óbito? Não Sim Causa mortis: _____
- Necessitou de internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- Prolongou a internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- Ameaçou a vida? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- A reação desapareceu ou melhorou após a retirada ou diminuição da dose do medicamento?
 Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- O evento reapareceu após reintrodução do medicamento?
 Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- Gravidez? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
- Você notificou anteriormente esse caso?
 Não Sim À Anvisa. Quando // //
 Outro: // //

Centro de Farmacovigilância do Ceará
Rua Capitão Francisco Pedro Nº 1210
CEP: 60431-327 Tel. (85) 3366-8276

www.gpuim.ufc.br/ceface2
ceface@ufc.br

ANEXO F – CARTÃO DE REAÇÃO ADVERSA

ORIENTAÇÕES GERAIS	 UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)
<p>O que é reação adversa à medicamento? É qualquer efeito não desejado quando você toma um medicamento em doses normais. Também pode ocorrer com plantas medicinais. Mantenha este cartão com seus documentos. Apresente-o sempre ao médico durante a consulta ou internamento hospitalar. Sempre que for na farmácia apresente este cartão a quem lhe atender. EM CASO DE DÚVIDAS, LIGUE PARA: Centro de Informação sobre Medicamentos-UFC (CIM – UFC) (85) 3366.8293 (85)3366.8276 (FAX)</p>	REGISTRO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)
	NOME _____
	ENDEREÇO _____
	CIDADE _____ UF _____ TEL _____
	EM CASO DE URGÊNCIA LIGAR PARA _____

O PORTADOR DESTE CARTÃO APRESENTOU REAÇÃO ADVERSA AOS MEDICAMENTOS ABAIXO LISTADOS				
DATA	PRINCÍPIO ATIVO	NOME COMERCIAL	BREVE RELATO DA OCORRÊNCIA	RESP PELA INFORMAÇÃO

O USO DOS PRODUTOS ACIMA LISTADOS PÕEM EM RISCO A VIDA DO PACIENTE

ANEXO G – PARECER CONSUBSTANCIADO DO HIAS

HOSPITAL INFANTIL ALBERT
SABIN - CE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização de pacientes com hipersensibilidade alérgica a penicilina atendidos em um hospital pediátrico de Fortaleza

Pesquisador: eudiana vale francelino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40502114.1.0000.5042

Instituição Proponente: Hospital Infantil Albert Sabin - CE

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnologia

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Cronograma atualizado 2015 e orçamento

Justificativa: Mesmo aprovado foi solicitado pelo Comitê de Ética do HIAS

Data do Envio: 23/03/2015

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.488.243

Apresentação da Notificação:

Trata-se de notificação referente a um estudo intervencionista na forma prospectiva realizado em pacientes com hipersensibilidade alérgica a penicilina atendidos em um hospital pediátrico de Fortaleza aprovado pelo CEP HIAS em 03 de fevereiro de 2015, com **parecer de nº 944.331**.

Objetivo da Notificação:

Apresentar cronograma atualizado e orçamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544
 Bairro: Vila União CEP: 60.410-790
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-4212 Fax: (85)3101-4212 E-mail: cep@hias.ce.gov.br

HOSPITAL INFANTIL ALBERT
SABIN - CE



Continuação do Parecer: 1.488.243

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Ver itens de conclusões ou pendências e lista de inadequações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A título de informação à pesquisadora a alteração no conteúdo do projeto deve ser realizado através de emenda. A notificação é uma funcionalidade que deve ser utilizada quando houver necessidade de encaminhar documentos ao CEP como: comunicação de início de projeto; carta de autorização da instituição; envio de relatório parcial e outros.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acatou o parecer de "Retirado" emitido pela relatora e recomenda que a pesquisadora utilize o canal de Notificação para envio do relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Orçamento atualizado HIAS.doc	23/03/2015 17:51:53		Aceito
Outros	CRONOGRAMA ATUALIZADO HIAS 2015.doc	23/03/2015 17:51:57		Aceito

Situação do Parecer:

Retirado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 12 de Abril de 2016

Assinado por:
Regina Lúcia Ribeiro Moreno
(Coordenador)

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544
 Bairro: Vila União CEP: 60.410-790
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-4212 Fax: (85)3101-4212 E-mail: cep@hias.ce.gov.br

Polymorphism of *IL10*, *IL4*, *CTLA4*, and *DAO* Genes in Cross-Reactive Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity

The Journal of Clinical Pharmacology
 2018, 58(1) 107–113
 © 2017, The American College of
 Clinical Pharmacology
 DOI: 10.1002/jcph.986

Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos, MSc¹, Raphael de Oliveira Rodrigues, MSc¹,
 Andressa Almeida Albuquerque¹, Gabrielle Dantheias Barroso¹,
 Greyce Luri Sasahara¹, Janaira Fernandes Severo Ferreira, MD²,
 Eudiana Vale Francelino, MSc³, Cynthia Chester Cardoso, PhD⁴, Silvia Helena Barem
 Rabenhorst, PhD⁵, Thereza Lúcia Prata de Almeida, MD, MSc⁶,
 and Aparecida Tiemi Nagao-Dias, PhD¹

Abstract

Our aim was to evaluate genetic polymorphism of molecules involved in immunoregulatory/allergic processes in patients who presented with cutaneous hypersensitivity caused by chemically unrelated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Polymorphisms at *IL10* (−1082 G>A), *IL4* (−589 C>T), *CTLA4* (+49A>G), and *DAO* (+8956 C>G) genes were studied in 55 cases and 97 controls by the polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism technique. With regard to the polymorphism at *IL10* −1082, higher frequencies of the AG genotype (57% vs 39%) and G allele carriers (70% vs 48%) were found among the patients, indicating a risk effect (odds ratio [OR] = 2.56 and *P* = .01 for AG genotype and OR = 2.52; *P* = .01 for AG/GG). For the *CTLA4* +49 A/G single-nucleotide polymorphism (SNP), AG genotype (31.0%) (*P* = .02) and G carrier (54.0%) (*P* = .05) frequencies were found to be significantly lower in the patient group compared with the control group (51.0% and 69.0%, respectively). The SNP *DAO* +8956 C>G was associated with a strong protective effect, with OR values of 0.83 for CG and 0.11 for GG genotype (*P* = .04 for the codominant model), suggesting an allele dose effect. The combination of *IL10* and *DAO* SNPs in a multivariate model did not alter the OR values, suggesting independent effects for both SNPs. The results are striking. In conclusion, these results suggest that polymorphisms in regulatory targets of the immune response and in *DAO* gene could modulate an individual's susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions. Further studies will be necessary to complement our results.

Keywords

NSAIDs, drug hypersensitivity, genetic polymorphisms, cytokines

According to the World Health Organization, over the last few decades, morbidity and mortality associated with drug use have been considered a major public health problem throughout the world.¹ Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) affect 0.5% to 1.9% of the general population and account for about 20% to 25% of all adverse reactions.² The main causative drugs are NSAIDs, β -lactam antibiotics, sulfonamides, contrast agents, and antiretrovirals.^{3,4} The frequency of hypersensitivity reactions to NSAIDs may vary according to the population studied, the diagnostic method used, and the type of clinical manifestation.⁵ In many countries some of these drugs (eg, acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen) are sold over the counter. For this reason irrational use of NSAIDs is a frequent cause of adverse events.^{6–8} Hypersensitivity reactions to NSAIDs include nonallergic and allergic reactions.

Urticaria and/or angioedema induced by multiple NSAIDs occurs after the administration of nonstructurally related NSAIDs in the absence of baseline respiratory or cutaneous diseases.^{9,10} It is hypothesized

that the main mechanism enrolled in this category is inhibition of COX-1.²

In the last decade much attention has been paid to genetic factors as predisposing and triggering fac-

¹Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

²Department of Pediatric Allergy and Immunology, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brazil

³Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

⁴Laboratório de Virologia Molecular, Department of Genetics, Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Laboratory of Molecular Genetics, Department of Pathology and Forensic Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

⁶Department of Dermatology, Hospital Universitario Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

Submitted for publication 15 February 2017; accepted 21 June 2017.

Corresponding Author:

Aparecida Tiemi Nagao-Dias, PhD, Laboratory of Immunology, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Ceará, Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo, CEP 60430-370 Fortaleza, Ceará, Brazil
 Email: tiemindi@yahoo.com.br

tors of hypersensitivity reactions.^{8,11} Research on the genetics of hypersensitivity to NSAIDs has increased dramatically, particularly for respiratory diseases exacerbated by NSAIDs and for chronic urticaria exacerbated by aspirin.^{11,12} Nonetheless, there are few studies regarding acute urticaria induced by NSAIDs.⁸ Genetic polymorphisms that increase or dysregulate the expression of genes involved in the production of cysteinyl leukotrienes^{8,11,13,14} or in the metabolism of the histamine¹⁵ may be considered risk factors for hypersensitivity induced by various NSAIDs. Ayuso et al¹⁵ found that the +8956C/G polymorphism and consequent His645Asp substitution are responsible for the decrease in the enzymatic activity of diamino oxidase. The enzyme metabolizes histamine, and a decrease of its activity would lead to more histamine available in the milieu.

Although it is suspected that mechanisms that lead to hypersensitivity to multiple NSAIDs are not allergic, there is some evidence in the literature that shows that there may be some contribution of immunological mechanisms, either by increasing or decreasing the risk.¹⁶ In the present work we evaluate the polymorphism of molecules generally involved in immunoregulatory processes (eg, cytotoxic T lymphocyte antigen [CTLA]-4 and Interleukin [IL]-10) or in allergic manifestations (eg, IL-4) and in the metabolism of histamine (ie, diamino oxidase) in a case-control study comparing patients who presented cutaneous hypersensitivity caused by nonstructurally related NSAIDs and those who were tolerant to these drugs.

Methods

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Walter Cantídio University Hospital in Fortaleza, Ceará, Brazil, under approval number 550.608. The work was a case-control study. All the participants (patients and controls) were invited to sign an informed consent form.

Subjects

Patients aged 18 to 80 years ($n = 55$) were selected at the Dermatology Outclinics, Walter Cantídio University Hospital/Federal University of Ceará. The patients experienced at least 2 episodes of urticaria and/or angioedema in their lifetime with 2 or more chemically unrelated NSAIDs including strong COX-1 inhibitors. Clinical evaluation was done by an allergist. According to Romano et al,¹⁷ patients who present adverse reaction against unrelated NSAIDs should not be rechallenged unless probable causative factors such as food might also be suspected. NSAID-tolerant controls, matched by age and sex, were selected at a blood bank, HEMOCE (Hemocentro do Ceará).

The controls comprised individuals who take NSAIDs for a long time without experiencing any episode of hypersensitivity reactions to the drugs. After the project was explained and informed consent was obtained, a questionnaire was applied. Pregnant women were excluded from the study. Patients taking β -blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors, and those with severe infections or with underlying heart disease were also excluded from the study.^{9,18}

It is a consensus in the literature that NSAID-exacerbated respiratory/cutaneous diseases and urticaria and/or angioedema induced by NSAIDs probably share similar nonallergic mechanisms, that is, overproduction of leukotrienes. Therefore, skin tests are not recommended for these groups, and provocation tests could be performed to search for safe therapeutic alternatives.^{5,19} At the end of the clinical evaluation, the patients were instructed to avoid strong COX-1 inhibitors.

DNA Extraction

Genomic DNA was extracted from whole individual blood samples collected in EDTA tubes. DNA extraction was performed using the commercial kit HiPurA™ Multi Sample DNA purification (Himedia Laboratories, India) according to the manufacturer's recommendations.

Single Nucleotide Polymorphism Genotyping of *IL10* (-1082 A>G), *IL4* (-589 C>T), *CTLA4* (+49 A>G), and *DAO* (+8956 C>G)

Genetic polymorphisms of *IL10* (-1082 A>G), *IL4* (-589 C>T), *CTLA4* (+49 A>G), and *DAO* (+8956 C>G) were analyzed by the polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism technique, as described in Table 1.

The PCR reaction was done in a 20- μ L reaction volume. The mixture contained 25 ng DNA TopTaq PCR Master Mix (Qiagen, Germany) with 0.01% bovine serum albumin as well as 10 μ M primers for *IL10*, 12.5 μ M primers for *IL4*, and 10 μ M primers for *CTLA4*. The reaction was performed using 2720 Thermal Cycler 96-well (Applied Biosystems, Life Technologies, Carlsbad, California). The annealing step conditions for each PCR reaction are mentioned in Table 1.

The PCR-restriction fragment length polymorphism assays for single-nucleotide polymorphism (SNP) genotyping were performed by treating the PCR products with restriction endonucleases (Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts; Table 2) for 16 hours at 37°C. Analysis of the restriction fragments was done by electrophoresis on 6% (for *IL10*, *DAO*, and *CTLA4*) and 12% (for *IL4*) polyacrylamide gels before silver staining.

Table 1. Primers Used in the Polymorphism Genotyping of Cytokines, Diamino Oxidase, and Regulatory Molecule CTLA-4 and Annealing Temperatures Used in the Polymerase Chain Reaction

SNP Position	Primers	Reference	Annealing Temperature
IL-10 (-1082 G>A)	F: 5'-CCAAGACAACACTACTAAGGCTCCTTT-3' R: 5'-GCTTCTTATATGCTAGTCAGGTA-3'	Oliveira et al ¹⁴	56°C, 35 s
IL-4 (-589C>T)	F: 5'-ACTAGGCCTCACCTGATACG-3' R: 5'-GTTGTAATGCAGTCCTCCTG-3'	Oliveira et al ¹⁴	59°C, 1 min
CTLA-4 (+49 A>G)	F: 5'-AAGGCTCAGCTGAACCTGGT-3' R: 5'-CTGCTGAAACAAATGAAACCC-3'	Rodrigues et al ¹⁴	58°C, 30 s
DAO (+8956 C>G)	F: 5'-GGTCACCTGAACCCGGTTAAC-3' R: 5'-TTGTGACCTCTGAACCTGCCG-3'	Ayuso et al ¹⁵	61°C, 1 min

CTLA indicates cytotoxic T lymphocyte antigen; DAO, diamino oxidase; F, forward; IL, interleukin; R, reverse; SNP, single nucleotide polymorphism.

Table 2. Restriction Fragment Length Polymorphism Technique: Polymorphism Position, PCR Products, Restriction Enzymes, and Size of the Restriction Fragments

Polymorphism Position	PCR Products (Base Pairs)	Restriction Enzyme	Digestion Fragments (Base Pairs)
IL-10 (-1082 G>A)	377	XbaI	280 + 97 (allele A) 253+97+27 (allele G)
IL-4 (-589C>T)	195	Ava II	195 (allele T) 174 + 21 (allele C)
CTLA-4 (+49 A>G)	152	BstEII	152 (allele G) 130 + 22 (allele A)
DAO (+8956 C>G)	476	Ava II	369 + 107 (allele C) 252 + 117 + 107 (allele G)

CTLA indicates cytotoxic T lymphocyte antigen; DAO, D-amino acid oxidase; IL, interleukin; PCR, polymerase chain reaction; SNP, single nucleotide polymorphism.

Statistical Analysis

Comparisons between cases and controls were performed using unconditional logistic regression models controlling for the potential confounders sex and age (continuous). All SNPs were analyzed under dominant and codominant models. A stepwise logistic regression analysis was performed to select the SNPs and covariates for a multiple model. Interactions between SNPs were assessed by including interaction terms in logistic regression models. The Cochran-Armitage trend test was used to determine possible allele dose effects. All analyses were performed using R for windows, version 2.14.1, with the packages "genetics" and "coin."

Additionally, Hardy-Weinberg equilibrium was tested for each SNP using Michael H. Court's (2005-2008) online calculator.²⁰ The odds ratio (OR) with a confidence interval of 95% was calculated in order to evaluate the risk associated with genotypes (individual or combined). We considered a value of $P \leq .05$ to be statistically significant.

Results

Frequency of SNPs at IL10, IL4, CTLA4, and DAO Genes in Cases and Controls and Association With NSAID Hypersensitivity

Genotype distribution and allele frequencies of *IL10* -1082 A>G, *IL4* -589 C>T, *CTLA4* +49 A>G, and *DAO* +8956 C>G in cases and controls are shown in Table 3. No deviations from Hardy-Weinberg equilibrium were observed in the control group. Results of logistic regression models showed an association between

IL10 -1082 A>G and increased risk of hypersensitivity reaction (Table 3), with OR values of 2.57 for AG and 2.38 for GG carriers ($P = .03$ for the codominant model). Accordingly, analysis under a dominant model showed increased risk of hypersensitivity reaction for allele G carriers (AG/GG; OR = 2.52; $P = .01$).

By contrast, the SNP *DAO* +8956 C>G was associated with a strong protective effect, with OR values of 0.83 for CG and 0.11 for GG genotype ($P = .04$ for the codominant model), suggesting an allele dose effect (Table 3). The frequency of heterozygotes was similar in cases (0.50) and controls (0.48), whereas GG homozygotes showed a very low frequency among cases (0.02) as compared to controls (0.13). Accordingly, results of the dominant model were not statistically significant, suggesting that the effect may be specific for homozygotes. However, this trend was not supported by the Cochran-Armitage trend test ($P = .07$). Similar results were obtained for *CTLA4* +49 A>G SNP, with OR values suggesting a protective effect for AG genotype (OR = 0.41; $P = .02$) and G carriers (AG/GG; OR = 0.51; $P = .05$).

The frequency of *IL4* -589 C/T was also increased among controls, suggesting a protective effect. However, no significant results were observed (Table 3). Results obtained for all SNPs remained virtually the same after adjustment for age and sex (Table 3).

Gene-Gene Interaction and Multivariate Analysis

Pairwise gene-gene interaction analyses were performed by including interaction terms in logistic

Table 3. Association Between Candidate SNPs at *IL10*, *IL4*, *CTLA4*, and *DAO* Genes and Hypersensitivity to NSAIDs

SNP	Genotype	N (Frequency)		OR [95%CI; P]	
		Cases	Controls	Crude	Adjusted*
<i>IL10</i>	AA	16 (0.30)	49 (0.52)	Reference	Reference
	AG	31 (0.57)	37 (0.39)	2.56 [1.22-5.37; P = .01]	2.62 [1.22-5.59; P = .01]
	GG	7 (0.13)	9 (0.09)	2.38 [0.76-7.42; P = .13]	2.47 [0.77-7.89; P = .12]
	AG/GG	54	95	P = .03	P = .04
<i>IL4</i>	CC	28 (0.52)	35 (0.37)	Reference	Reference
	CT	21 (0.39)	45 (0.47)	0.58 [0.28-1.19; P = .14]	0.56 [0.27-1.15; P = .11]
	TT	5 (0.09)	15 (0.16)	0.41 [0.13-1.28; P = .12]	0.41 [0.13-1.28; P = .12]
	CT/TT	54	95	P = .17	P = .15
<i>CTLA4</i>	CC	26 (0.48)	60 (0.63)	0.54 [0.27-1.06; P = .08]	0.52 [0.26-1.03; P = .06]
	AA	25 (0.46)	29 (0.31)	Reference	Reference
	AG	17 (0.31)	48 (0.51)	0.41 [0.19-0.88; P = .02]	0.41 [0.19-0.89; P = .02]
	GG	12 (0.22)	18 (0.19)	0.77 [0.31-1.91; P = .57]	0.74 [0.30-1.86; P = .53]
<i>DAO</i>	CC	29 (0.54)	66 (0.69)	P = 0.06	P = 0.07
	AA	25 (0.46)	29 (0.31)	.51 [0.25-1.01; P = .05]	.50 [0.25-1.01; P = .05]
	CG	27 (0.50)	46 (0.48)	Reference	Reference
	GG	1 (0.02)	12 (0.13)	0.83 [0.42-1.66; P = .60]	0.83 [0.41-1.66; P = .59]
<i>DAO</i>	CC	26 (0.48)	37 (0.39)	0.11 [0.01-0.97; P = .04]	0.12 [0.01-0.97; P = .04]
	CG	27 (0.50)	46 (0.48)	P = .04	P = .04
	GG	1 (0.02)	12 (0.13)	0.69 [0.35-1.35; P = .27]	0.68 [0.34-1.35; P = .27]
	CG/GG	28 (0.52)	58 (0.61)		

NSAID indicates nonsteroidal anti-inflammatory drug; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism.

*Results were adjusted for age and sex.

Table 4. Multivariate Analysis

Gene	Genotype	OR [95%CI]	P-Value*
<i>IL10</i>	AA	Reference	.03
	AG	2.61 [1.22-5.55]	
	GG	2.38 [0.75-7.58]	
<i>DAO</i>	CC	Reference	.04
	CG	0.86 [0.42-1.76]	
	GG	0.12 [0.01-0.96]	

OR indicates odds ratio.

*P = .03 for comparisons between a model including only *IL10* and the multiple model.

regression models. Statistically significant interactions were not observed for any pair (data not shown). Finally, a stepwise logistic regression analysis was performed to define the best model to explain NSAIDs hypersensitivity considering the genetic and nongenetic variables investigated in the study. Results of multivariate logistic regression models including *IL10* -1082 A>G and *DAO* +8956 C>G SNPs are shown in Table 4. The OR values obtained for *IL10* and *DAO* genotypes were similar to those observed in univariate models. Taken together, these results suggest that *IL10* and *DAO* SNPs exert independent effects in susceptibility to NSAID hypersensitivity.

Discussion

In the last decade the most frequent studies related to genetic factors affecting hypersensitivity to

NSAIDs have included leukotriene synthesis and drug metabolism enzymes such as cytochrome P450 isoenzymes, diamino oxidase, and HLA genes.¹⁶ Although it is thought that leukotriene overproduction is the main nonallergic mechanism found in hypersensitivity to NSAIDs, there are some events that occur in nonallergic hypersensitivity to NSAIDs cases that are not explained by this type of mechanism. For instance, antihistamine administration is necessary for therapeutic management, although the mechanism of histamine secretion is unknown. After its release, histamine may undergo oxidative deamination catalyzed by the diamino oxidase enzyme to imidazole acetaldehyde, which is converted to an imidazoleacetic acid riboside and excreted in urine.²¹ The gene encoding the diamino oxidase enzyme is located on chromosome 7, q34-q36. Nonsynonymous SNPs were found to affect the enzyme activity.¹⁵ In the present study, we

evaluated the *DAO* +8956 C>G polymorphism, which causes a substitution on His645Asp,¹⁵ and we verified that those who were homozygous to GG presented lower risk of having hypersensitivity to NSAIDs ($P = .04$, OR = 0.11, 95%CI = 0.01-0.97). Agundez et al²² found increased frequency of the polymorphic variant in diamino oxidase gene 16 Met allele (rs10156191) and lower ability to metabolize histamine in subjects with hypersensitivity to NSAIDs.

Another intriguing point is the high frequency of certain major histocompatibility complex alleles among patients with cross-reactive hypersensitivity to NSAIDs. Quiralte et al²³ found a higher frequency of HLA-DR11 alleles in cases compared to controls. Some hypotheses are proposed for the role of major histocompatibility complex molecules in drug allergy but not in nonallergic hypersensitivity.²⁴

Kurosawa et al²⁵ demonstrated that the frequency of TT/CT genotypes in IL-13 polymorphism -1111 was higher than that of the CC genotype in NSAID-exacerbated asthma disease compared to an aspirin-tolerant group and controls. Interleukin-13 is a cytokine derived from Th2 cells that induces IgE production by B cells and retains a main role in allergic-induced asthma. According to Cameron et al,²⁶ the -1112 T allele drives IL-13 transcription in the Th2 milieu. Regarding this subject, we decided to analyze the polymorphism of IL-10, IL-4 cytokines, and the CTLA-4 molecule in nonallergic hypersensitivity to NSAIDs.

IL-10 is an important cytokine in the immunoregulation and control of inflammation because it inhibits the production of Th1 and Th2 cytokine profiles.²⁷ IL-10 is a key cytokine of the regulatory T profile produced by T and B lymphocytes and other cells. In the presence of IL-10, T lymphocytes do not proliferate and do not produce cytokines in response to an allergen. The IL-10 gene contains 5 exons and is located on the long arm of chromosome 1, between 1q31 and 1q32.²⁸ In the proximal promoter region of the IL-10 gene, 3 SNPs located at the -1082 (A>G), -819 (T>C), and -592 (C>A) positions can be found. The level of production of the cytokine is mainly determined by the synthesis rate of mRNA, which in turn depends on the polymorphism in the promoter.²⁹ Regarding the -1082 position of the IL-10 promoter region, studies have shown that the GG genotype drives a high production of this cytokine, the GA genotype an intermediate production of IL-10, and the AA genotype a low production of the cytokine.³⁰ With regard to the *IL10* -1082 polymorphism, the G allele carriers were found to be significantly associated with hypersensitivity to NSAIDs ($P = .01$). This would mean that high production of IL-10 would be a risk factor for nonallergic hypersensitivity (OR = 2.52; 1.24-5.14). We have observed

in a previous report that the -1082 AA genotype was much more frequent in HIV-positive patients allergic to efavirenz than in nonallergic patients ($P = .019$; OR = 3.625; 95%CI = 1.210 to 10.860).³¹ Comparing our present work with previous reports, one can hypothesize that low production of IL-10 is a risk factor for drug allergy but a protection against nonallergic hypersensitivity.

IL-4 is a cytokine that plays a central role in the development of allergic asthma and atopy. Rosenwasser et al³² found that patients homozygous for the polymorphic T allele (-589 C/T) presented higher production of IL-4. Therefore, gene polymorphisms of this cytokine can alter its transcription and translation, influencing the pathogenesis of allergic diseases.³³ The *IL4* gene is located on chromosome 5q31, and to date, about 19 polymorphisms in this gene are known. We found a combined association of the IL-4 -589T allele (TT + CT) with the IL-10 -1082A allele (AG + AA) in allergy to efavirenz ($P = .015$; OR = 15.970, 95% CI = 0.8477-300.9),³⁴ that is, association between high IL-4 and low IL-10 production in efavirenz allergy. In the present study, we found no association between cases and controls for genotype and allele frequencies in IL4 -589 C>T. However, after adjustment for age and sex, it was observed that T carrier subjects (CT+TT) showed a tendency for lower risk of presenting adverse hypersensitivity to NSAIDs (OR = 0.52, 95%CI = 0.26-1.03; $P = .06$).

The CTLA-4 molecule is a member of the immunoglobulin superfamily expressed on activated T cells. It binds to the B7 molecule on the surface of antigen-presenting cells, resulting in negative signals to the T cell, affecting activation, proliferation, cytokine production, and immune response.^{35,36} Polymorphisms in the *CTLA4* gene, especially in the +49 A>G coding region, affect immunoregulation and augment the risk of autoimmune and allergic diseases. The G allele is related to a lower expression of CTLA-4 molecules on the surface of T cells, interfering in downregulation of cellular activation. It was found that this polymorphism was associated with some autoimmune diseases such as Graves disease, thyroiditis of Hashimoto, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus,^{37,38} asthma, and rhinitis as well.³⁹ Our results showed that, for *CTLA4* +49 SNP, G allele carriers (AG+GG) presented a lower risk of having hypersensitivity to NSAIDs (OR = 0.51, 95%CI = 0.25-1.01; $P = .05$).

As a way to detect possible interaction or confounding between the effects of the different SNPs, we have also performed gene-gene interaction and stepwise logistic regression analysis. A statistically significant model was obtained when *IL10* and *DAO* SNPs were combined. However, the OR values for each genotype were similar to those obtained in single-SNP

models, suggesting that the effects of these SNPs are independent.

In conclusion, these results suggest that polymorphisms in regulatory targets of the immune response and in *DAO* gene could modulate an individual's susceptibility to NSAID hypersensitivity reactions. Further studies will be necessary to complement our results.

Acknowledgments

We thank all the participants from the GPUIM (Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos) for their direct and indirect contributions to this work.

Contributions of Authors

All authors made substantial contributions to conception, analysis, and interpretation of data for this work.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva, Switzerland WHO, 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893efs4893e.pdf>. Accessed October 20, 2016.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818-829.
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S126-S137.
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:684-700.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-1232.
- Asero R. Clinical management of adult patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema: update. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2007;3:24-30.
- Sánchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am*. 2010;94:853-864.
- Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1772-1781.
- Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2010;41:86-95.
- Hizawa N. The search for genetic links in NSAID-induced acute urticaria and the arachidonic acid pathway. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1660-1663.
- Kim SH, Park HS. Genetic markers for differentiating aspirin-hypersensitivity. *Yonsei Med J*. 2006;47:15-21.
- Torres-Galvan MJ, Ortega N, Sánchez-García F, et al. LTC4-synthase A-444C polymorphism: lack of association with NSAID-induced isolated periorbital angioedema in a Spanish population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:506-510.
- Mastalerz L, Setkiewicz M, Sanak M, et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:771-775.
- Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, et al. The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19:375-382.
- Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, et al. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:687-693.
- Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, et al. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 2016;71: 443-462.
- Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S67-S73.
- Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, et al. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? Validation from a large database. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159:306-312.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-712.
- Court MH. Michael H. Court's (2005-2008) online calculator. Tufts University Web site 2012.
- García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, et al. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2009;10:867-883.
- Agúndez JA, Ayuso P, Cornejo-García JA, et al. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drug. *PLoS One*. 2012;7:e47571.
- Quirarte J, Sánchez-García F, Torres MJ, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:685-689.
- Bharadwaj M, Illing P, Theodossis A, et al. Drug hypersensitivity and human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:401-403.
- Kurosawa M, Sutoh Y, Yukawa T, et al. Hypothetical mechanism of aspirin-exacerbated respiratory disease based on recent investigations of gene polymorphisms in Japanese patients. *J Allergy Ther*. 2016;7:1-10.
- Cameron L, Webster RB, Stempel JM, et al. Th2 cell-selective enhancement of human IL13 transcription by IL13-1112C>T, a polymorphism associated with allergic inflammation. *J Immunol*. 2006;177:8633-8642.
- Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, et al. IL-10 promoter and IL4-R gene SNPs are associated with immediate β -lactam allergy in atopic women. *Allergy*. 2006;61:921-927.
- Qiao HL, Wen Q, Gao N, et al. Association of IL-10 level and IL-10 promoter SNPs with specific antibodies in penicillin-allergic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:263-269.
- Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology*. 1999;30:526-530.
- Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogen*. 1997;24:1-8.
- Rodríguez R de O, Carvalho PG, Arruda EA, et al. Interleukin 10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in

ANEXO I – ARTIGO II

J Young Pharm, 2019;11(1):88-91

An additional journal review is available in the field of Pharmacy
www.journalofyoungpharmacists.com/journalofyoungpharm

Original Article

Investigating True β -lactam Allergy in the Outpatient Allergy Clinics at a Public Children's Hospital, Ceará, BrazilEudiana Vale Francolino^{1,2*}, Sarah Resende Araújo^{3,2}, Anaisa Fernandes Seneiro Ferreira^{4*}, Fabiane Milena de Castro Araújo^{5*},Kaila Barros Medeiros Bulgarelli^{6*}, Patricia Barros Nunes^{7*}, Aparecida Tami Nagao-Dias^{8,2}¹Department of Pharmacy, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.²Rua Capitão Francisco Pedro 1710, Rodolfo Leites, CEP: 60430-370, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.³Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.⁴R. Fortaleza Sales, 541 - Vila União, Fortaleza - CE, 60110-709, BRAZIL.⁵Department of Clinical and Toxicological Analysis, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate true β -lactam allergy at a public pediatric hospital. **Material and Methods:** Children and adolescents with allergy symptoms were referred to the Allergy and Immunology Service, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brazil. During the allergy interview, β -lactam drug allergy was suspected in 24 patients. **Results:** Urticaria, angioedema, erythematous macules and papules were the clinical manifestations most frequently reported in 22 patients with immediate reaction. The drugs implicated were amoxicillin (58.3%), penicillin (20.8%), ceftriaxone (12.5%) and ampicillin (8.4%). The majority of the patients showed negative results for ampicillin, penicillin and ceftriaxone at skin testing and also negative results in Oral Provocation Testing (OPT) to amoxicillin. One patient with clinical history of ceftriaxone allergy showed positive prick test to the drug and negative OPT to amoxicillin. **Conclusion:** β -lactam drugs are a very useful choice for treatment of bacterial infections in children. In this way, it is reasonable that hypothesis of allergy to those drugs be investigated. For this reason, during consultation, it is necessary

that the allergist questions about drug allergy, apart from the original complaint if it is not directly related to drug allergy. Upon suggestive history, the hypothesis of drug allergy should be ruled out by doing a careful laboratorial and clinical investigation. In order to rationalize the operating and economical costs related to skin testing and OPT, we suggest grouping a number of patients for whom the tests will be performed during a half-day period two to three times a year.

Key words: Allergy, beta-lactamic, Hypersensitivity, Pediatric, Public hospital

Correspondence

Mrs. Eudiana Vale Francolino, Rua Capitão Francisco Pedro 1710, Rodolfo Leites, CEP: 60430-370, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.

Phone: (85)33323610/3302

E-mail: eudiana_val@ufc.br

DOI: 10.5538/jyp.2019.11.18

INTRODUCTION

Cases of hypersensitivity to β -lactam drugs began to be reported in late 1940 and still nowadays are focus of several studies, considering their wide use in clinical practice.^{1,2} Around 10% to 20% of the general population are classified as "allergic to penicillin", but the hypothesis is excluded in most of the patients after clinical and laboratorial investigation.^{3,4} Abrams *et al.*⁵ found a very low frequency of positive allergy tests to β -lactam among patients with suspected allergy to those drugs. Studies have shown that the use of penicillin allergy tests reduces the necessity of prescribing alternative antibiotic drugs, which are more expensive, less effective and at risk of adverse events.^{6,8}

Drug allergy is in general classified into four types of hypersensitivity according to the Gell and Coombs classification. The most frequent clinical manifestations related to drug allergy are included in type I (immediate) or type IV (delayed) reactions.⁹ The type I hypersensitivity occurs few minutes to 1 hr after intake of the drug and is mediated by IgE-antibodies, basophilic and mast cells. Angioedema, pruritus, urticaria and anaphylaxis are the most common clinical manifestations that occur in this type of reaction.^{10,11} Laboratorial diagnosis includes specific IgE identification by the CAP- IgE test, basophil degranulation by the BAT test, besides prick, intradermal and oral provocation testing. The type IV occurs after 24 h of the drug administration and is characterized by different types of clinical manifestations such as contact dermatitis, maculopapular exanthema, acute generalized pustulosis, Stevens-Johnson syndrome,

toxic epidermal necrolysis.¹² Laboratorial diagnosis includes patch, intradermal, oral provocation testing (the last ones are contraindicated when clinical manifestations are severe). The suspected type of hypersensitivity drives the type of test to be used. Beta-lactam drugs may be involved in all types of hypersensitivity reactions.^{13,14} These drugs are prescribed to children in the context of bacterial infections. Unfortunately, viral infections can be misdiagnosed being erroneously treated with those drugs. The frequency of a true drug allergy can vary from 7 to 60%.^{15,16} Our study aims to confirm or to exclude true drug allergy among patients with history of β -lactam allergy in the allergy outpatient service at a public children's hospital.

MATERIALS AND METHODS

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil (process number 944.711).

Study Design

A prospective study (from 2015 to 2016) was conducted in the allergy outpatient service at a public children's hospital, Fortaleza, Ceará, Brazil. Univariate analysis was used to describe every single variable (sex, timing of reaction, clinical manifestations, drugs, number of tests, test results), employing relative frequencies and numbers, besides the age range.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon this work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

Patients

Children and adolescents up to 18 years of age, at the allergy outpatient service, Hospital Infantil Albert Sabin, HIAS, Fortaleza, Ceará, Brazil, presenting suspected drug allergy to β lactam drugs were included in the study. Signed informed consent form was provided by the patient or his/her legal guardian after explanation of the project. The children were referred to the outpatient allergy service due to allergic diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, food allergy. During the consultation with the allergist, several questions were done regarding the different types of allergy. When drug allergy was suspected, a detailed description of the clinical history was taken by applying a questionnaire adapted from Dimosly *et al.*¹⁸ The skin testing was scheduled according to the type of reaction, that is, prick and intradermal tests for immediate reactions and epicutaneous test for delayed reactions, if results in the prick and intradermal tests were negative, oral provocation testing was scheduled. The inclusion criteria were those children and adolescents up to 18 years of age with allergic symptoms. The exclusion criteria were those children and adolescents up to 18 years of age who did not present suspected β lactam allergy during the allergist consultation.

The test was conducted on three parts: Day one - Prick test and intradermal test for penicillin, ampicillin and ceftriaxone. Day two (after one week) - Oral Provocation Testing (OPT). Day Three (after one week after OPT) - inoculation for late reactions. Penicillin at 10,000 IU/ml¹⁹ was used for the prick and intradermal testing. Ampicillin at 20 mg/ml and ceftriaxone at 2 mg/ml, were also used.¹⁸ The procedure for immediate skin testing was followed according to Torres *et al.*²⁰ and Malman *et al.*²¹ A negative (0.9% saline solution) and a positive control (histamine solution at 10 mg/ml, FDA Allergenic, USA) were used in the prick tests. For the intradermal tests, only the negative control was used.^{22,23}

Positive results were considered when a papule was greater than 3 mm in diameter in comparison to the negative control.^{22,23} Upon negative results, intradermal testing was performed. All readings were performed after 15-20 min. Upon negative results, Oral Provocation Testing (OPT) was scheduled. Tests were not performed in patients undergoing corticosteroid or immunosuppressive therapy that could not be discontinued or in case of suspected infectious disease at the time of testing.

The OPT was performed with amoxicillin suspension at 25 mg/kg/dose. The test was divided into 5 steps, according to Abente *et al.*²⁴ placebo (5 ml, water) 2) 10% of the usual dose, 3) 20%, 4) 30% and 5) 60%. The final sum of the cumulative dose was 100%, which corresponded to the therapeutic dose.²⁵ Upon a negative result, the patient received the usual dose of the drug, that is 25 mg/kg/dose, 12/12 hrs, at home, for 5 days and a reassessment was made at the outpatient clinic after 1 week. In this case, the person in charge of the child should observe if any skin reaction would appear during that period.

The procedure for the epicutaneous tests was done according to Barbaud.²⁶ Finn chambers were filled with the drugs previously dissolved in 10% petrolatum and applied on the dorsum of the patient. Readings were performed after 48 h, 72 h, 96 h and on the 7th day.²⁷

RESULTS

Twenty-four pediatric patients aged 3 to 17 years old (13 girls (54.2%) and 11 boys (45.8%)) were evaluated for beta lactam allergy. The reactions occurred between 10 min and 1 h after drug intake in 19 out of 24 patients (79.1%), between 1 to 2 h in 4 patients (16.7%) and after 24h in 1 patient (4.2%). Urticaria, angioedema, erythematous macules and papules were the clinical manifestations most frequently reported in patients with immediate hypersensitivity to β -lactams (Table 1). Residual lesions were present in late hypersensitivity (Table 1). The drugs

Table 1: Clinical manifestations, drugs and timing of reaction in 24 pediatric patients with suspected drug allergy attending the Outpatient Allergy Clinics, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil (2015 - 2018).

Clinical manifestations	Drug	Timing of reaction	Number of patients	Frequency (%)				
Diffuse erythematous plaques								
Urticarial rash	penicillin	30 min to 1 h	5	20.8				
Angioedema								
Urticaria								
Redness								
Urticarial plaques	ampicillin	1 to 2 h	2	8.4				
Angioedema								
Erythematous macules in trunk and legs								
Urticaria and periorbital and facial angioedema								
Urticaria and rash								
Facial / lip and periorbital angioedema								
Diffuse maculopapular rash	amoxicillin	10 min to 1 h	14	58.3				
Generalized urticaria								
Red spots and generalized urticaria								
Hypereimia and facial edema								
Eye pruritus / red spots								
Exanthema								
Epithel / facial edema								
Angioedema								
Anaphylactic reaction					ceftriaxone	1 to 2 h	2	8.3
Residual lesions					ceftriaxone	after 5 days	1	4.2
Total (patients)			24					

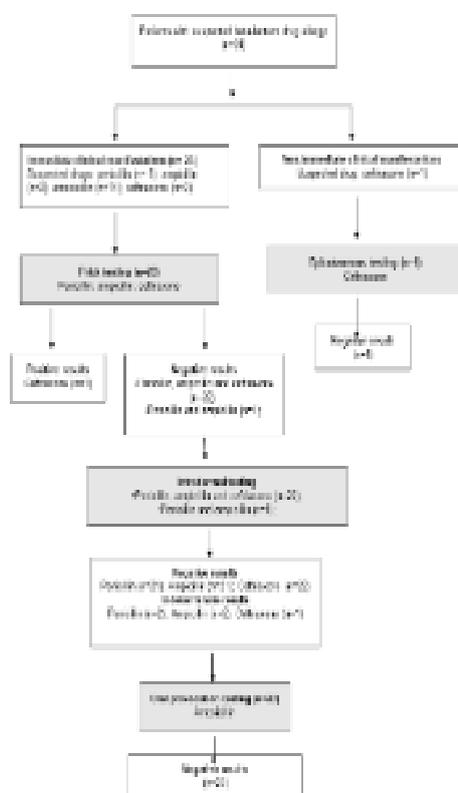


Figure 1: Investigation of β -lactam allergy in pediatric patients with suspected beta-lactam drug allergy.

most implicated were amoxicillin (58.3%), penicillin (20.8%), ceftriaxone (12.5%) and ampicillin (8.4%).

The mean time between the drug adverse reaction and the allergist consultation was 2 years and 7 months (15 days to 13 years).

Immediate skin testing with penicillin, ampicillin and ceftriaxone were conducted in 23 patients (Figure 1). All of them presented negative skin prick testing to ampicillin and penicillin (100%). Twenty two out of 23 patients (95.6%) showed negative skin prick testing to ceftriaxone. Intradermal testing was performed with the same drugs after negative prick results. Twenty one out of 23 patients (91.3%) showed negative results in intradermal testing with penicillin and ampicillin. All patients were submitted to the oral provocation test with amoxicillin and showed negative results (100%).

One patient with a previous history of allergic rhinitis and probable asthma showed positive skin prick testing (1 out of 23 patients, 4.3%) to ceftriaxone (papule with erythema, 4 x 5 mm diameter) but negative skin prick testing to ampicillin and penicillin. Intradermal testing with these drugs resulted indeterminate to ampicillin and negative to penicillin. Neither intradermal testing nor OPT for ceftriaxone was performed, once the prick test with the drug resulted positive. The child showed negative OPT to amoxicillin, excluding the hypothesis of allergy to amoxicillin. The first clinical manifestations occurred when she was 7 months old few hours after ceftriaxone administration. At that time, according to her mother, she has been hospitalized due to an episode of pneumonia and few hours after the 7th day of ceftriaxone therapy, the

child presented cough, dyspnea and erythema. The clinical manifestations disappeared 2 hrs after the use of anti-allergy medication. Nine months later, the patient had a new hospitalization due to an episode of tonsillitis. She was treated with ampicillin. During the hospitalization, the patient had episodes of malocclusion, cyanosis and facial edema; nonetheless, it was not possible to establish a temporal association with the drug exposure. Allergy to penicillin-chemically related drugs was ruled out after negative skin and intradermal test for ampicillin and penicillin and negative oral challenge with amoxicillin. Improvement of the symptoms occurred after administration of corticosteroids and antihistamines.

The epicutaneous test with ceftriaxone was performed in one patient and the results were negative after 4th, 7th, 9th and 7 days. The patient had a clinical history of residual lesions 5 days after drug intake (1 out of 24 patients, 4.2%).

DISCUSSION

Some factors are essential to raise the hypothesis of drug allergy, such as the nature of drug, degree of exposure (dose, duration, frequency), route of administration and cross reactivity to other chemical groups. Patient's characteristics such as age and sex, genetic factors like HLA system, cytokines and enzyme polymorphisms may influence the rate of drug allergy although there is no conclusive evidence.²³ Atopy is not related to drug allergy, but when it occurs, for instance, in chronic asthma, the clinical manifestations may be more severe.¹¹ Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus, herpes virus 6 may predispose the patient to drug hypersensitivity.^{20,21}

During consultation, it is important for the allergist to question about drug allergy, apart from the original complaint (if it is not related to drug allergy). In the period of the study (2015 - 2018), 34 patients with suspected allergy to β -lactam drugs were investigated.

Allergy to β -lactams is observed mostly in children,²⁴ nonetheless, the frequency of true drug allergy to the drugs has been overestimated.^{22,25} One of the main confounding factors is viral infection.²⁴

To rule out β -lactam allergy is important in order to avoid the use of alternative therapeutics based on broad spectrum antibiotics such as vancomycin, quinolones. The main purpose is to reduce possible complications caused by indiscriminate use of antimicrobial drugs, such as *Clostridium difficile* infections and vancomycin-resistant *Enterococci*.²⁶ Several publications have shown that the use of skin tests can exclude β -lactam allergy in 90% of patients, which leads to a rational use of antibiotic therapy.²⁴

By the fact that the number of patients with suspected drug allergy was relatively low, we decided to minimize operating and economical costs by conducting the skin testing in groups of 10 patients during a half-day period three times a year. The strategy rationalized the procedure making it possible to be operationalized without high expenses at a public pediatric hospital.

In relation to the child who showed hypersensitivity to ceftriaxone, the positive prick test confirmed the hypothesis of drug allergy. Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin which presents different side chain to penicillin. Therefore, it would be rather rare to bear any cross-reactivity between the chemical structures.²⁷ On the other hand, ampicillin and penicillin are chemically related to each other. For this reason, upon negative prick testing with ampicillin and penicillin and indeterminate and negative intradermal testing with ampicillin and penicillin, respectively, we found reasonable to perform OPT with amoxicillin.

CONCLUSION

Beta-lactam drugs are a very useful choice for treatment of bacterial infections in children. In this way, it is reasonable that hypothesis of allergy

ANEXO J – ARTIGO III (ACEITO PARA PUBLICAÇÃO)

J Young Pharm, 2020;12(2):x-x

A multiauthored peer-reviewed journal in the field of Pharmacy
www.jyoungpharm.org | www.pccog.net

Original Article

Implementation of a Drug Allergy Testing Service in the Dermatology Outpatient Clinic of a Public University Hospital

Eudiana Vale Francelino^{1*}, Djanilson Barbosa dos Santos², Luciana Mabel Félix Vasconcelos³, Elana Figueiredo Chaves¹, Angelina Almeida Bastos¹, Janaira Fernandes Severo Ferreira⁴, Thereza Lúcia Almeida Prata⁵, José Wilson Accioly Filho⁶, Aparecida Tiemi Nagao-Dias³¹Department of Pharmacy, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.²Núcleo de Epidemiologia e Saúde, Federal University of Bahia Reconcavo, Bahia, Salvador, BRAZIL.³Department of Clinical and Toxicological Analysis, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.⁴Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil R. Tertuliano Sales, 544 - Vila União, Fortaleza - CE, BRAZIL.⁵Department of Dermatology, Walter Cantídio University Hospital/ Federal University of Ceará R. Pastor Samuel Munguba, 1290 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, BRAZIL.

ABSTRACT

Background: Investigation based solely on clinical history background is not sufficient to prove drug allergy and may lead to search for more expensive and potentially less effective alternative drugs. There are too few health centers that perform such tests in Brazil. **Objectives:** The aim of the present work was to structure and to systematize a service for *in vivo* drug skin testing in a public university hospital. **Methods:** The project was structured as follows: a) Divulcation about the service among health professionals and also among patients; b) Active search for suspicious cases; c) Referral to the allergist consultation; d) Performance of skin prick, intradermal and/or epicutaneous tests when requested. **Results:** Disclosure about the service was done through informal talk, workshop, flyers, advertisement. Active search for suspicious cases was done at the Dermatology Outpatient Clinics, Walter Cantídio Hospital School, Brazil. Ninety patients were evaluated by the allergist, and from those, 68 were submitted to drug skin tests. Thirty-five patients out of 68 presented clinical manifestations up to 2 h after drug intake and 33, more than 2h after drug intake. The drugs most implicated were NSAIDs and β -lactam drugs. Seventy-seven tests carried out. For immediate reading, 41 puncture tests and 12 intradermal

tests were performed. For delayed reading, 24 epicutaneous tests were done. Two patients presented positive prick test to dipyrone. **Conclusion:** For implementing an adequate and effective service for drug skin testing, technical and practical training of health professionals about drug safety is necessary, besides interdisciplinary collaboration and an adequate support by the hospital managers.

Key words: Patient Care, Skin drug test, Drug hypersensitivity, Drug allergy tests, Public hospital.

Correspondence

Ms. Eudiana Vale Francelino

Pharmacy Department, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, BRAZIL. Rua Capitão Francisco Pedro 1210, Rodolfo Teófilo, CEP: 60.430-370, Fortaleza, Ceará, BRAZIL.

Phone: 55 85 33688293

Email: eudiana_vale@yahoo.com.br

DOI: 10.5530/jyp.2020.12.x

INTRODUCTION

Most adverse drug reactions are type A reactions, dose-dependent, predictable, including overdoses and pharmacological reactions. The type B reactions, on the other hand, comprise 10% of the adverse drug reactions, include drug intolerance, idiosyncratic reactions, hypersensitivity, are unpredictable, independent of dose.¹ According to the World Health Organization, post-marketing drug surveillance should be performed taking into consideration the features of each group (e.g., children, newborns, pregnant women, elderly population, patients with chronic diseases).² Drug allergy represents 15% of adverse drug reactions (ADRs), being antibiotics and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) most commonly implicated in the reactions.³ Therefore, it is important that health professionals may know how to adequately investigate the causal relationship between drug and an adverse reaction. On this aspect, a detailed clinical history is essential. Moreover, laboratory evaluation is necessary and depends on the suspected immunopathological mechanisms. For confirming drug allergy, cutaneous and epicutaneous tests are indispensable tools.⁴ The positive predictive values of skin tests are considered to be very good for penicillin, muscle relaxants, heterologous sera and enzymes; suitable for vaccines, hormones and opiates; and poor or unknown for local anesthetics, sulfonamides, iodinated contrast media, NSAIDs and cephalosporins.⁵ Clinical history should contain the following aspects:⁶ a) Consistency of the patient's clinical history;

b) Clinical manifestations; c) Timeline of the drug reaction; d) Previous contact with the drug; e) Personal and familiar background history of adverse drug reactions. When clinical manifestations, such as pruritus, angioedema and/or urticaria, occur till one hour or some hours after the last use of the drug, immune mechanisms derived from immediate hypersensitivity are probably responsible for the reactions. In these situations, prick and intradermal (immediate reading) tests are recommended. Provocation tests are the gold standard and should be employed after negative intradermal testing. They reproduce the drug reaction, regardless of the underlying immune or nonimmune mechanisms involved.⁶ Epicutaneous tests are employed when delayed hypersensitivity is suspected. The pharmaceutical form used may be in tablet or liquid form and should be diluted in a suitable carrier such as petrolatum (5 to 30%).⁷ Immune mechanisms in delayed hypersensitivity may cause clinical manifestations such as maculopapular exanthems, fixed drug eruption, contact allergic dermatitis, Steven Johnson syndrome or acute generalized exanthematous pustulosis. A limiting factor concerning skin tests is the lack of information about nonirritating drug concentrations and vehicles.⁸ The provocation test can be used for delayed hypersensitivity only in circumstances in which it is not potentially harmful for the patient, e.g. maculopapular exanthema.⁸ Based on the information mentioned above, investigation based solely on clinical history background is

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

not sufficient to prove drug allergy and may lead to search for more expensive and potentially less effective alternative drugs.⁹ For implementing an adequate and effective service for drug skin testing, technical and practical training of health professionals about drug safety is necessary, besides interdisciplinary collaboration and information exchange among health centers.⁷ Confidence among team members is required, mainly due to the multidisciplinary responsibilities, and implicates in both individual and collective responsibility.¹⁰ The central idea of the present work was born some years ago because of a research project entitled *Clinical and laboratory investigation of patients with suspicious drug allergy in a tertiary hospital*.¹¹ The authors had conducted an active search for suspicious cases of drug allergy among patients attending the Dermatology Outpatient Clinics at Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará, Brazil. Fifty-five patients with a supposed history of drug allergy were selected. At that time, skin tests were not available. An allergist, who voluntarily agreed to participate in the study, performed the tests. The dermatologist and the postgraduate Pharmacy students were trained to also be able to perform the tests. After the research project was concluded the team realized that skin test service should be implemented in the clinical routine. The interdisciplinary collaboration resulted in new knowledge to the area.¹²⁻¹⁴ Finally, the goal of the present work was to describe the establishment of a service for drug testing in a public hospital school.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A descriptive study about an implementation of a drug allergy testing service was conducted in the period between 2014 and 2018 at the Dermatology Outpatient Clinic, Hospital Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC). The project was approved by the HUWC Research Ethics Committee (376.779/13).

Patients

Inclusion criteria: Patients older than 4 years of age with suspected adverse cutaneous reactions assisted at the Dermatology Outpatient Clinic (HUWC/UFC).

Exclusion criteria: Pregnant women, patients with no possibility of drug suspension, for instance, those under use of corticosteroid or immunosuppressive therapy, or those under use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers.

Implementation of the service

Task force group: For the implementation of the service, a multi-professional group was constituted and comprised medical residents, pharmacy students, postgraduate pharmacists, an allergist, a dermatologist, and a docent of Immunology. In order to facilitate communication among the team members, a virtual group was created; also, monthly meetings were organized in order to discuss about the various aspects of the project.

Disclosure about the implementation of the service: The following steps were done: a) An informal talk was presented every month to the new incoming fifth-year medical students and once a year to the dermatology residents; b) The patients were informed about the service through oral explanation and flyers; c) A one-day workshop was organized to disseminate knowledge about the service. Target audience included physicians, residents, pharmacists, pharmacy and medical students. Medical, biomedical and pharmaceutical professionals, including service staff, were invited to give lectures on diagnosis and immune mechanisms in drug allergy and, also lectures about process, structure and service organization.

Attributions of the pharmacists: The responsibilities of the pharmacist were implementation of the service for drug allergy test, training of the pharmacy students, drug handling, elaboration of the standard operating protocols, scheduling of the consultation appointment with the allergist, and performance of epicutaneous testing.

Attributions of the pharmacy students: The pharmacy students were trained to actively search for suspicious cases in the waiting room twice per week before the dermatology consultation. They were also responsible for explaining the project to the patients and, after informed consent, they should apply a questionnaire adapted from Demoly et al.⁴ Patients aged 8 to 17 years old should also agree with the project and sign a proper form. The pharmaceutical questionnaire contained information concerning the following aspects: a) socio-demographic profile of the patient; b) drugs prescribed and over-the-counter medications; c) timeline of the drug exposure to the event; d) description of the reaction, e) background clinical history (Figure 1).

Attributions of the dermatologist and allergist: The dermatologist was responsible for evaluating every patient with suspicious reactions and for informing the pharmacist, when an adverse drug reaction may have occurred. Next, an appointment with the allergist should be scheduled. The allergist who collaborated voluntarily with the project, should proceed with the investigation in order to confirm or to refute the hypothesis of drug allergy. Skin testing would be scheduled upon request. The allergist was responsible for performing cutaneous tests and for interpreting the cutaneous and epicutaneous tests.

Skin drug allergy service: The flowchart of the patient referral to the allergy testing service was scheduled as shown in Figure 2. The various aspects of the service are described below.

Appropriate room for the service – The skin tests were performed in an equipped emergency room.

Appointment – Appointment scheduling of skin testing was conducted (by telephone), taking into account a minimum period of at least six weeks after the last contact with the drug. The patient was told to stop using corticosteroids (up to three weeks before testing) and antihistamines (at least 5 - 7 days before testing).⁴ Three days before the test, the patient would receive a phone call to confirm his or her attendance.

Protocols for drug handling – Standard operating protocols for drug handling were established according to described elsewhere.^{2,15} Good practices for drug handling are regulated by the Collegiate Board Resolution and the National Health Surveillance Agency (ANVISA).¹⁶ The Federal Council of Medicine in Brazil, in accordance with resolution 1794/06,¹⁷ establishes rules for the use of allergen extracts for diagnostic and therapeutic purposes.

Skin test performance and result interpretation – The skin tests were performed according to the literature.^{7,18,19} The puncture (1 drop on the forearm surface) and intradermal skin tests (volumes 0.03 mL - 0.05 mL applied with the aid of a syringe) were read after 20 minutes. Histamine was the positive control and 0.9% saline, the negative control. Intradermal tests were done upon negative result of the prick test. In the case of the epicutaneous test, drugs were dissolved to achieve 10% in petrolatum. Afterwards, they were applied to the patients' s using Pin Chamber chambers mounted on adhesive tapes (Scanpor®). Reading was done after 48h, 72hr and 96hr.

Upon positive result – The patient with a positive result would be informed and would receive a card identification and also a folder informing about other drug alternatives. An ADR notification form²⁰ would be filled by the physician or the pharmacist and sent to the Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). After, it would be forwarded through the on-line system to the Agência Nacional de Vigilância da Saúde (ANVISA).

Customer satisfaction: Survey questions were applied in order to evaluate the quality of the service, using a 5-category Likert scale²¹ to analyze the responses.

RESULTS

One hundred forty-five patients joined the project, but only 90 patients were evaluated by the allergist. The others were excluded from the study by some reasons, such as not being present after three attempts for scheduling the appointment. From those evaluated by the specialist, 68 patients (75.5%) presented suspected drug allergy. Twenty-two patients (24.5%) were excluded by the allergist based on the following aspects: a) The patient was allergic to multiple NSAIDs (in this case, alternative therapeutics were suggested); b) The patient could not interrupt the use of corticosteroid and/or antihypertensive drugs; c) The patient was re-exposed to the drug without any evidence of hypersensitivity reaction; d) The patient presented confounding factors (e.g., viral infection or other co-morbidities); e) The chronology of the reaction did not correlate with the patient's clinical history.

Thirty-five patients presented clinical manifestations up to 2 h after drug intake (51.5%) and 33, more than 2h after drug intake (48.5%). NSAIDs were the probable causing agents in 24 out of 35 patients (68.6%) in immediate adverse reaction and in 7 out of 33 patients (21.2%) in delayed adverse reaction. thirty-five patients presented clinical manifestations up to 2 h after drug intake (51.5%) and 33, more than 2h after drug intake (48.5%). NSAIDs were the probadverse reaction. Clinical manifestations mentioned by the patients who suffered of immediate reactions

were air distress, redness, itching, flushing, swelling of lips, throat, eyes. Clinical manifestations mentioned by the patients who suffered of delayed reactions included redness, flushing, blisters, contact dermatitis.

Seventy-seven tests were carried out as follows: For immediate reading, 41 puncture tests and 12 intradermal tests were performed. Intradermal testing should be done only upon negative result of the puncture test. For delayed reading, 24 epicutaneous tests were done. In regard to the prick tests, two patients presented positivity for dipyron what confirmed drug allergy. All the intradermal tests done resulted negative. In regard to the epicutaneous testing, all the results were negative (Table 1).

Customer satisfaction regarding the allergy testing service has also been assessed. Ninety patients were interviewed and as mentioned in Table 2, in general, they stated very positively about the service. More than 50 % of them were very satisfied with the service proposal, quality of care, place of service, among other points.

DISCUSSION

Drug allergy is an area that has achieved significant new scientific knowledge in the last 18 years, and several factors have been described that may contribute to its occurrence, for instance, age, sex, simultaneous use of several drugs, alcoholism, HLA haplotype, drug metabolism, among others.²² For confirming drug allergy, diagnostic tool is necessary; nonetheless, although there are several protocols that have not been validated, there is still a vast literature that makes one's task much easier for performing the tests and for selecting which drugs can be tested.^{2,3,9,11,18,20}

Table 1: Suspicious drugs, clinical manifestations, time of the reaction, type of skin test, and results of the skin tests.

Drug (s)	N (%)	Clinical manifestations	Time of the reaction	Test applied	Results
Paracetamol	1 (3,6%)	Air distress / heat / dark spots	< 2 hrs	Prick test	Negative
Sulfamethoxazole + trimethoprim	2 (7,2%)	Redness / flushing / dark spots / blisters	> 2 hrs	Epicutaneous test	Negative
Sulfamethoxazole + trimethoprim	1 (3,6%)	Air distress/redness/ swelling of the lips	< 2 hrs	Prick test	Negative
Dipyron	7 (25%)		< 2 hrs	Prick test	Positive (one)
	4 (14%)	Redness /breathlessness/ swelling of the lips/ tingling / throat swelling	< 2 hrs	Prick test/Intradermal	Negative/ Negative
Dipyron	1 (3,6%)	Redness/ eyes swelling/ flushing	< 2 hrs	Prick test	Positive
Dipyron	1 (3,6%)	Redness/itching			
Dipyron	1 (3,6%)	dark spots/ blisters/ redness	> 2 hrs	Epicutaneous test	Negative
Dipyron	2 (7,2%)		> 2 hrs	Epicutaneous test	Negative
Ketoprofen	1 (3,6%)	Eye swelling	< 2 hrs	Prick test	Negative
Diclofenac	3 (11%)	Eye swelling/ redness/ flushing	< 2 hrs	Prick test	Negative
Ibuprofen	1 (3,6%)	Redness / itching	> 2 hrs	Epicutaneous test	Negative
		Eye swelling / redness / swelling of the eyes / itching/ flushing / swelling of the throat / tingling	< 2 hrs	Prick test	Negative

Socio demographic Questionnaire

Date of acquisition: ____ / ____ / ____ Patient initials: _____

Sex: M () F () phone: _____

Place of birth: _____

Address: _____

Marital status: _____ Schooling: _____

Occupation: _____

Average Family Income: _____

Profile of Use of Medications and Adverse Events

- Do you have any chronic disease? If so, which one(s)?
- If you are hypertensive, do you use ACE inhibitors or β blockers?
- Which drugs do you use for disease treatment?
- Do you make use of other drugs not prescribed by a doctor?
- Did you experience any drug side effect?
- If yes, report the type of reaction, the time interval between the exposure to the drug and the reaction.
- Was drug use suspended?
- Have you experienced recurrence of the reaction?
- Do you have any allergies? To what?
- Do you have a family history of allergies?

Profile use of Outpatient Service

- What is your means of transport for getting to the hospital?
- How long did it take you to reach the hospital?
- How long did you wait before your medical consultation?
- How long did you wait prior to receiving your skin test?

Figure 1: Patient data Sheet

Table 2: Customer satisfaction in respect to the allergy testing service.

Question	Level of satisfaction (%)
Service provided	Very satisfied (95)
Attention by health professionals	Very satisfied (97)
Location of service	Very satisfied (71)
Opening Hours	Very satisfied (68)
Cleaning and hygiene	Very satisfied (63)
Guidance provided	Satisfied (87)
Waiting time to perform the test	Satisfied (71)

A study conducted in 22 allergy units in 11 Latin American countries among them, Brazil, showed that 15% of the population had already presented at least one hypersensitivity reaction in life due to re-exposure to drugs to which they were sensitized.^{24,25} Too few health centers that perform drug skin tests are available in Brazil.^{26,27}

In general, there is not a team of professionals but only the allergist, who is responsible for all steps of the process, that is, patient diagnosis, drug handling, skin test performance and interpretation, ADR notification.

On the contrary, multidisciplinary collaboration is the hallmark of our present work. In order that this type of project could be successful, we realized that it was imperative that the service should be implemented by a task force group comprised by health professionals from different areas, including pharmacists, dermatologists, allergists, basic immunologists, nurses, undergraduate students.

The service performed 77 tests in 68 patients with suspected drug allergy. In 2 patients it was possible to confirm drug allergy to dipyrone. In the circumstances that both the prick and intradermal tests were negative, it



Figure 2: Flowchart of patient referral to the allergy testing service

was recommended that provocation tests could be performed. Unfortunately, they could not be performed due to lack of structure within the hospital, especially in regard to the unavailability of beds in intensive care units and also due to the lack of an allergist in the hospital staff. According to Chiriac and Demoly²⁸ the provocation test is considered the gold standard reference for confirming drug allergy. It presents high sensitivity, but it is necessary to be performed in hospital environment, with proper emergency equipment and under the supervision of a medical staff in order to avoid serious events.

The questionnaire of satisfaction revealed that the patients believe that the service of drug allergy testing is necessary and relevant. According to Travassos *et al.*²⁹ a specific service depends on individual and collective necessity. A service may be classified into four dimensions: political, economic, technical and symbolic. There are some variables that can be used for evaluating a service (e.g., access, accessibility, functional adequacy, financial ability and acceptability). Our service demonstrated a direct benefit to the patients, due to their low cost, good accessibility, safety, and usefulness for clinical approach.

It is important to remind that although the participants of the study were aware about the necessity of establishing a drug allergy testing service at a university hospital, it is a difficult task to convince hospital managers that is worthwhile that the service be available for the clinical routine and not only for academic research. In this regard, it is necessary that they be aware of the importance about investigating drug allergy. The implementation of the service faces another huge obstacle that is the lack of an allergist in the hospital staff.

In order to evaluate the situation of an allergy service in a community in Madrid, Dominguez-Ortega *et al.*²⁹ highlighted the following positive aspects: Proximity between hospital centers and specialists and existing tradition of an academic and research practice of the professionals involved. Among the negative points, there was lack of knowledge among

managers about the necessity of an allergist and an increase in the prevalence of allergic diseases without an adequacy of resources to treat them. In regard to our proposal, after our project had been concluded, it was not implemented in routine service of the Hospital Universtário Walter Cantídio because of the reasons discussed earlier. Nonetheless, we were invited to cooperate in the allergy outpatient service, Hospital Infantil Albert Sabin, HIAS, Fortaleza, Ceara, Brazil. The partnership was successful and the first results have been described elsewhere.¹⁰

CONCLUSION

The implementation of a service of drug skin test at a hospital school is facilitated when a multidisciplinary team is consisted of health professionals and academic students that work altogether. The patients themselves recognize the importance of such a service. There is a challenge, however, to convince hospital managers about the relevance of investigating drug allergy. There are several arguments that can be stated about the importance of such a service, as follows: a) Greater safety in prescribing; b) Reduction of hospital costs caused by unnecessary re-exposures and/or exchange for high-price drugs with lower effectiveness.

ACKNOWLEDGMENT

We are thankful to the Pharmacy academics, Sarah Resende, Gabriela Abreu and Natália Frota and to medical residents and students for skillful collaboration.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest.

ABBREVIATIONS

ADR: Adverse Drug Reactions; NSAIDs: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; HUWC/UFC: Hospital Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceara; ANVISA: National Health Surveillance Agency; CE-FACE: Centro de Farmacovigilância do Ceará; HLA: Human leukocyte antigen; ACE: Angiotensin-converting enzyme; HIAS: Hospital Infantil Albert Sabin.

REFERENCES

- Kowalski ML, Demoly P, Pichler WJ, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to drugs and biological agents. WAO White Book on Allergy. Milwaukee: WAO; 2012;57-61.
- Donaldson L, Philip P. Patient safety: A global priority. *B World Health Organ*. 2004;62(12): 892.
- Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in allergy: 1 – drug allergy/hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63(5):616-9.
- Samal AD, Chu CY. Drug Eruptions. [cited 2016 May 09] Available from: <http://www.uptodate.com/contents/drug-eruptions>.
- Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *New Engl J Med*. 2006;354(8):601-9.
- Demoly P, Adkinson NF, Brodow K, Castells M, Chiriac AM, Groenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- Barbaud A, Gonçalo M, Bruyzeau D, Birchler A. European Society of Contact Dermatitis: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.
- Gomes ER, Brodow K, Kuyucu S, Sarotta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61. doi: 10.1111/all.12774.

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); The American College of Allergy, Asthma and Immunology; The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: An updated practice parameter. *Allergy Asthma Clin Im*. 2010;105(4):258-73.
- Valentim IV, Kruel AJ. A importância da confiança interpessoal para a consolidação do Programa de Saúde da Família. *Cienc Saude Coletiva*. 2007;12(3):777-88.
- Vasconcelos LM. Investigação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de reações de hipersensibilidade alérgica a fármacos em hospital terciário. Fortaleza (CE): Universidade Federal Do Ceará. 2012;112.
- Totveira FM, Vasconcelos LMF, Araujo TS, Vasconcelos AMA, Almeida TLP, Nagao-Dias AT. Ritamycin-associated postoperative allergic contact dermatitis in a 70-year old patient. *J Invest Allerg Clin*. 2013;23:282-3.
- Totveira FM, Vasconcelos LM, Rola CDEA, DePrata ATL, Valença JTR, Nagao-Dias AT. Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(5):269-71.
- Totveira FM, Vasconcelos LMF, Atsujó TS, Vasconcelos AM, Almeida TLP, Nagao-Dias AT. Association of CD69 and CD25 activation markers on CD4 and CD8 cells with skin tests in drug allergy. *J Pharmacovigil*. 2013;1:3-6.
- Brodow K, Garwoy LH, Aboer W, Atanasovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Enda/taaci drug allergy interest group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an enda/taaci drug allergy interest group position paper. *Allergy*. 2013;68(8):702-12.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Anvisa. Resolução RDC nº 214, de 19 de dezembro de 2006. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias. 2006. [cited 2014 Mar 14] Available from: http://www.cff.org.br/usuarios/ffile/resolucao_sanitaria/214.pdf
- Brazil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.794, de 11 de agosto de 2006. Estabelece as normas mínimas para a utilização de extratos alérgicos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas. 2006. [cited 2015 Sep 16] Available from: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2006/1794_2006.htm
- Malaman MF, Rodrigues AT, Felix MM, Monizes UP, Tanno LK, Nunes IC, et al. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata aos antibióticos beta-lactâmicos. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011;34(6):257-62.
- Tanno LK, Enns LFC, Aun MV, Ribeiro MR, Rodrigues AT, Garro LS, et al. Drug patch tests in evaluation of non-immediate hypersensitivity reactions. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011;34(6):251-6.
- Soyar O, Sahiner UM, Sokoral BE. Pro and contra: Provocation tests in drug hypersensitivity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1437.
- Coelho HL, Arrais PS, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: Um ano de experiência. *Cad Saude Publica*. 1990;15(3):631-40.
- Likert RA. Technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol*. 1932;140:1-55.
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions: Review article. *Saudi Pharm J*. 2014;22(2):83-94.
- Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Enns LFC, Artes-Cruz A, Gómez M, et al. Drug induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allerg Clin Immun-Pract*. 2015;3(5):780-8.
- Enns LFC, Lacerda AE, DeAndrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Solé D. Drug-induced anaphylaxis in children: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allerg Clin Immun-Pract*. 2014;2(6):825.
- Felix MMR, Queiroz GRS, Aranda CS, Aun MV, Monizes UP, Rodrigues AT, et al. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais em crianças: Releto de dois casos e revisão das novas classificações. *Braz J Allergy Immunol*. 2017;1(4):410-6.
- Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: Up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Im*. 2013;9(1):12.
- Travassos C, Vacava F, Fernandes C, Almeida CM. Desigualdades geográficas e sociais na utilização de serviços de saúde no Brasil. *Cienc Saude Coletiva*. 2000;5(1):133-49.
- Dominguez-Ortega J, Ruiz Homillos J, Chivato T, DeHoz BL, Elixos A, Iglesias A, et al. La alergología en el sistema sanitario público de la Comunidad de Madrid: situación actual y oportunidades en el sistema sanitario público del siglo XXI. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37(3):317-27.
- Francelino EV, Araújo SR, Ferreira JF, DeAraújo FM, Bulgarelli KB, Nunes PB, et al. Investigating True β-lactam Allergy in the Outpatient Allergy Clinics at a Public Children's Hospital, Ceará, Brazil. *J Young Pharm*. 2019;11(1):88-91.

Article History: Submission Date : x.x.x; Revised Date : x.x.x; Acceptance Date : x.x.x.

Cite this article: Francelino EV, Santos DB, Vasconcelos LMF, Chaves EF, Bastos AA, Ferreira JFS, Prata TLA, Filho JWA, Nagao-Dias AT. Implementation of a Drug Allergy Testing Service in the Dermatology Outpatient Clinic of a Public University Hospital. *J Young Pharm*. 2020;12(2):x.x.