

# Impacto do diagnóstico de alergia a fármacos

## *Impact of drug allergy diagnosis*

Data de receção / Received in: 14/02/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 25/05/2017

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (4): 249-258

Bernardo Sousa-Pinto<sup>1,2,3</sup>, Ana Margarida Pereira<sup>3,4</sup>, João Almeida Fonseca<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> MEDCIDS – Departamento de Medicina Comunitária, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Serviço e Laboratório de Imunologia, Unidade de Imunologia Básica e Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>3</sup> CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto

<sup>4</sup> Allergy Unit, Instituto CUF, Porto

### RESUMO

O sobrediagnóstico de alergia a fármacos é um fenómeno que se observa para várias classes de medicamentos. Tal poder-se-á dever, pelo menos parcialmente, às dificuldades de proceder a um diagnóstico diferencial com outras condições com apresentações clínicas semelhantes (como exantemas infecciosos), bem como à parca execução de testes confirmatórios. Não obstante, a atribuição de um diagnóstico de alergia a fármacos não é inócua – estudos recentes têm evidenciado que esta se associa a piores *outcomes* clínicos e a um impacto negativo sob o ponto de vista económico e dos sistemas de saúde. Nesse sentido, este estudo tem por objetivo discutir os achados mais relevantes relativos ao impacto clínico e económico da atribuição do diagnóstico de alergia a fármacos, tendo em consideração algumas das mais importantes classes medicamentosas.

**Palavras-chave:** Alergia a fármacos, avaliação do impacto em saúde, custo-efectividade, diagnóstico, hipersensibilidade a fármacos.

### ABSTRACT

*Drug allergy overdiagnosis is a frequently reported phenomenon for multiple drug classes. It might be, at least partially, due to difficulties in performing a differential diagnosis with other conditions with similar clinical presentations (such as infectious exanthemas), and also due to a insufficiency in performing confirmatory tests. Nevertheless, labelling a patient*

*as having a “drug allergy” is not innocuous – recent studies have shown that this label associates with worse clinical outcomes and with a negative economic impact on health systems. Therefore, this study aims to discuss the most relevant findings regarding the clinical and economic impacts of “drug allergy” label, taking into account some of the most important drug classes.*

**Keywords:** Cost-effectiveness, diagnosis, drug allergy, drug hypersensitivity, health impact assessment.

## INTRODUÇÃO

**A**s reações alérgicas a fármacos caracterizam-se por uma elevada diversidade clínica e de gravidade. De facto, estas reações podem ser de tal modo graves que os fármacos constituem uma das causas mais comuns de mortes relacionadas com anafilaxia<sup>1</sup>. Nesse sentido, revela-se fundamental identificar os indivíduos alérgicos a medicamentos. Não obstante, proceder a um correto diagnóstico de alergia a fármacos nem sempre é fácil – para além da história clínica (que, isoladamente, pode resultar em fenómenos de sobre ou subdiagnóstico), deverão ser tidos em conta os resultados de testes cutâneos, de testes de IgE específicas, e/ou de provocação (nos casos em que se encontram disponíveis)<sup>2</sup>. Estes testes, contudo, não são isentos de limitações – os testes cutâneos evidenciam baixa sensibilidade para reações alérgicas não imediatas, enquanto os testes de provocação são demorados, necessitam de experiência e encontram-se contraindicados em algumas situações (e.g.: perante história prévia de síndrome de Stevens-Johnson/necrose epidérmica tóxica)<sup>2</sup>. Por outro lado, embora existam muitos testes *in vitro*, a maioria carece de evidência científica suficiente para validar o seu uso generalizado na prática clínica<sup>2</sup>.

A importância de um correto diagnóstico de alergia a fármacos tem sido discutida em vários estudos recentes, os quais descrevem importantes implicações clínicas e económicas resultantes de um diagnóstico incorreto e, sobretudo, do fenómeno de sobrediagnóstico. Um dos primeiros destes estudos observou que a confirmação

do diagnóstico só ocorria em 37 % dos doentes que tinham sido considerados alérgicos a medicamentos, sendo essa proporção inferior a 25 % quando considerados apenas os doentes com registo de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)<sup>3</sup>. Este estudo mostrou ainda que a necessidade de uso de medicamentos alternativos associava-se a um aumento de quatro vezes nos custos dos tratamentos<sup>3</sup>. Em Portugal, não existem ainda muitos estudos que avaliem a frequência ou o impacto do sobrediagnóstico de alergia a fármacos; no entanto, o sobrediagnóstico foi já bem documentado num estudo realizado em crianças, no qual em apenas 5 % das crianças em que era referida alergia a fármacos o diagnóstico se confirmou após estudo completo<sup>4</sup>.

Neste texto, procuramos abordar alguns dos achados mais relevantes sobre o impacto de um diagnóstico correto de alergia a fármacos, os quais sumariamos no Quadro I.

## PENICILINAS

### Sobrediagnóstico

A “alergia às penicilinas” encontra-se sobrediagnosticada. O impacto deste fenómeno de sobrediagnóstico resulta não só do facto de os  $\beta$ -lactâmicos constituírem dos antibióticos mais frequentemente prescritos, mas também da elevada prevalência de indivíduos que reportam ter sido “diagnosticados” com alergia a esta classe de fármacos – estima-se que cerca de 8 % da população norte-americana reporte alergia às penicilinas<sup>5</sup>; entre os

**Quadro 1.** Sumário da evidência relativa ao impacto nos sistemas de saúde do diagnóstico de alergia a fármacos

Identificação	População	Classe de fármacos	Considerações metodológicas	Conclusões
<b>Sastre et al, 2012<sup>3</sup></b>	Doentes hospitalizados, Madrid, Espanha	Antibióticos, AINE, meios de contraste e outros.	<i>Chart review</i> seguido de estudo alergológico de confirmação nos doentes com diagnóstico de hipersensibilidade a fármacos.	A atribuição de um diagnóstico de “hipersensibilidade a fármacos” (que estava incorreto em quase 70% dos casos) resultou num aumento de 4 vezes dos custos de tratamento.
<b>Jeffres et al, 2016<sup>6</sup></b>	Doentes hospitalizados com bacteriemia por agentes gram-negativos, Estados Unidos da América	$\beta$ -lactâmicos	Coorte retrospectivo multicêntrico (Mayo Clinic Hospital–Rochester, Barnes-Jewish Hospital e University of Medical Center of Southern Nevada, Estados Unidos da América)	Em doentes com história médica passada de “alergia a $\beta$ -lactâmicos”, a administração de $\beta$ -lactâmicos associou-se a uma maior taxa de sucesso clínico e internamentos tendencialmente mais curtos, sem aumento significativo do risco de reações de hipersensibilidade.
<b>Macy et al, 2014<sup>15</sup></b>	Doentes hospitalizados nos hospitais da Kaiser Foundation, Califórnia, Estados Unidos da América	$\beta$ -lactâmicos	Coorte retrospectivo <i>matched</i>	Os doentes com diagnóstico de “alergia às penicilinas” evidenciaram internamentos mais longos e mais caros (os custos dos internamentos são 9,5 vezes superiores ao que seria registado caso estes tivessem sido previamente submetidos a confirmação do diagnóstico), maior uso de antibióticos alternativos e maior risco de infeções por <i>Clostridium difficile</i> e agentes multirresistentes.
<b>van Dijk et al, 2016<sup>16</sup></b>	Doentes hospitalizados, Utreque, Holanda	$\beta$ -lactâmicos	Coorte prospetivo <i>matched</i>	Os doentes com registo de alergia às penicilinas evidenciaram maior risco de uso de antibióticos alternativos, de prescrição de múltiplos ( $\geq 2$ ) antibióticos e de reinternamentos às 12 semanas.
<b>Li et al, 2014<sup>12</sup></b>	Doentes hospitalizados, Birmingham, Reino Unido	$\beta$ -lactâmicos	Estudo alergológico de confirmação nos doentes com diagnóstico de alergia às penicilinas.	Os antibióticos prescritos aos doentes com registo de alergia às penicilinas evidenciavam custos 1,8-2,6 vezes superiores aos dos antibióticos de primeira linha.
<b>Sousa-Pinto et al, 2016<sup>18</sup></b>	Crianças internadas em hospitais públicos, Portugal	$\beta$ -lactâmicos	Estudo observacional retrospectivo com avaliação de hospitalizações com e sem registo de alergia às penicilinas	As hospitalizações em crianças com registo de alergia às penicilinas associaram-se a maiores tempos de internamento e custos tendencialmente superiores.
<b>King et al, 2016<sup>17</sup></b>	Doentes hospitalizados, Nova Jérnia, Estados Unidos da América	$\beta$ -lactâmicos	Estudo observacional retrospectivo com avaliação dos doentes com registo de alergia a $\beta$ -lactâmicos submetidos a testes de confirmação diagnóstica (testes cutâneos e de provocação oral)	A execução de testes de confirmação diagnóstica permitiu a instituição terapêutica de $\beta$ -lactâmicos em 76% dos doentes, bem como uma poupança total de 11005 dólares americanos (297 dólares por doente).
<b>Shaker et al, 2008<sup>29</sup></b>	Doentes com doença respiratória exacerbada pela aspirina (AERD), Estados Unidos da América	Anti-inflamatórios não esteroides	Uso de um modelo matemático aplicado a dados de bases administrativas dos Estados Unidos da América	A dessensibilização à aspirina em ambulatório num contexto de AERD é custo-efetiva – verifica-se uma maior redução de custos subsequente ao menor número de exacerbações de asma e sinusite. Em doentes requerendo profilaxia cardiovascular secundária, a dessensibilização é mais custo-efetiva que o uso de clopidogrel.
<b>Chang et al, 2012<sup>30</sup></b>	Não aplicável	Anti-inflamatórios não esteroides	Estudo de revisão dos custos diretos e indiretos da AERD e comorbilidades associadas	A rinosinusite crónica com polipose nasal é responsável por uma perda média de 4,8 dias de trabalho por ano e por custos económicos anuais que rondam os 1539 dólares americanos por doente; tal resulta de um uso aumentado dos serviços de saúde, do impacto da medicação e de custos superiores no perioperatório.

(continua)

**Quadro I.** Sumário da evidência relativa ao impacto nos sistemas de saúde do diagnóstico de alergia a fármacos (continuação)

Identificação	População	Classe de fármacos	Considerações metodológicas	Conclusões
<b>Foley et al, 2010<sup>33</sup></b>	Doentes submetidos à administração de cetuximab, Estados Unidos da América	Quimioterápicos	Estudo observacional retrospectivo com avaliação de bases de dados administrativas (MarketScan <sup>®</sup> Commercial Claims and Encounter Database e Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database)	As reações de hipersensibilidade no decurso da administração de cetuximab resultaram em custos 3 vezes superiores, por comparação aos casos em que estas não decorreram.
<b>Sloane et al, 2016<sup>36</sup></b>	Doentes referenciados para dessensibilização à carboplatina, Reino Unido	Quimioterápicos	Estudo observacional	Os custos registados nos doentes alérgicos à carboplatina e subsequentemente submetidos a tratamento de dessensibilização não se revelaram significativamente superiores aos registados em doentes não alérgicos a este fármaco.
<b>Castells Guitart, 2014<sup>40</sup></b>	Informação não disponível (dados preliminares)	Quimioterápicos	Informação não disponível (dados preliminares)	A dessensibilização a quimioterápicos parece associar-se a menores custos económicos, por diminuição das complicações e da necessidade de recurso ao serviço de urgência.

doentes hospitalizados, essa percentagem é aproximadamente o dobro<sup>6</sup>. Não obstante, num estudo recente executado numa Unidade de Alergia a Fármacos, verificou-se confirmação (por testes cutâneos ou de provocação) da suspeita de alergia às penicilinas em apenas 29 % dos doentes referenciados<sup>7</sup>. Em contextos menos específicos, essa percentagem parece ser ainda inferior – de acordo com uma revisão sistemática e meta-análise recente (baseada maioritariamente em estudos norte-americanos e europeus), apenas cerca de 3% dos doentes com registo de reações adversas às penicilinas evidenciam reações imediatas confirmadas por testes cutâneos ou de provocação, sendo esse valor inferior a 2 % quando se considera apenas a população pediátrica<sup>8</sup>. O sobrediagnóstico de alergia às penicilinas é particularmente evidente nas crianças devido ao facto de (1) na população pediátrica o diagnóstico de alergia às penicilinas se basear frequentemente apenas na história clínica, e de (2) fenómenos aparentemente alérgicos traduzirem muitas vezes apenas manifestações de exantema vírico<sup>8,9</sup>.

Um outro fator que contribui para este fenómeno de sobrediagnóstico prende-se com a possibilidade de “perda” de sensibilização às penicilinas com o passar do tem-

po. De facto, um estudo prospetivo executado por Blanca *et al* verificou que menos de metade dos doentes com reações imediatas às penicilinas (confirmadas por testes cutâneos) mantinha testes cutâneos positivos ao fim de cinco anos<sup>10</sup>. Os autores verificaram ainda que a “negativação” dos testes cutâneos ocorreu mais rapidamente para os doentes que apenas apresentavam sensibilização à amoxicilina<sup>10</sup>. Este fenómeno de “perda” de sensibilização verifica-se também quando a alergia às penicilinas é diagnosticada por testes *in vitro*, com mais de metade dos doentes a registar “negativações” do teste de determinação de IgE específicas e do teste de ativação basofílica<sup>11</sup>.

Assim, em doentes que reportem alergia às penicilinas é fundamental obter uma história clínica estruturada (de acordo com um estudo realizado por Li *et al*, este procedimento isoladamente possibilitou uma redução de 40 % do número de suspeitas de alergia às penicilinas em doentes internados<sup>12</sup>), que, exceto nas raras situações de choque anafilático ou de outras reações potencialmente fatais, deverá ser complementada por testes de confirmação, nomeadamente testes cutâneos baseados nos níveis de IgE específicas, ou de provocação oral – tal permite evitar ou retirar a atribuição desse “diagnóstico” em cerca de 90 % dos casos<sup>13</sup>.

De referir ainda que o registo de alergia às penicilinas é frequentemente incompleto, pouco detalhado e inconsistente; ou seja, para um mesmo doente, diferentes médicos tendem a registar a alergia às penicilinas de modo bastante heterogéneo, podendo inclusive não proceder a esse registo<sup>14</sup>.

### Impacto nos doentes internados

O impacto da atribuição do diagnóstico de “alergia às penicilinas” tem sido alvo de vários estudos recentes, na sua maioria norte-americanos. A título de exemplo, um estudo de coorte retrospectivo norte-americano mostrou que, em doentes internados, a atribuição do diagnóstico de alergia às penicilinas associa-se a um maior uso de antibióticos de segunda linha e, por conseguinte, a um aumento significativo do risco de infeções por agentes multirresistentes (incluindo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e *Enterococcus* resistentes à vancomicina) e *Clostridium difficile*<sup>15</sup>. Um estudo de coorte prospetivo holandês corroborou estes resultados no que diz respeito ao uso de antibióticos alternativos, tendo ainda encontrado uma maior taxa de reinternamentos nos doentes com registo de alergia às penicilinas<sup>16</sup>. Não obstante, este último estudo não encontrou diferenças significativas de tempo de internamento entre os indivíduos com e sem registo de alergia às penicilinas.

Um estudo de coorte retrospectivo comparou dois grupos de doentes com bacteriemia por bacilos Gram negativos e história médica passada de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos – (1) doentes que, não obstante este registo, tinham recebido estes antibióticos (os quais, nos Estados Unidos, constituem a opção de primeira linha para tratamento empírico deste tipo de infeções), e (2) doentes nos quais apenas se tinha procedido ao uso de antibióticos alternativos<sup>6</sup>. Os autores observaram que a falência da terapêutica instituída foi mais frequente neste último grupo<sup>6</sup>. Note-se ainda que apenas 3 % dos doentes experienciaram uma reação de hipersensibilidade no decurso da antibioterapia, mas tal não se associou a um aumento significativo do tempo de internamento ou da mortalida-

de<sup>6</sup>. Esta informação complementa a de um outro estudo, no qual doentes com registo de alergia às penicilinas requerendo antibioterapia foram submetidos a testes de confirmação diagnóstica (testes cutâneos e de provocação oral) durante o internamento – tal procedimento possibilitou que 76 % ( $n=37$ ) dos doentes em estudo passassem a receber  $\beta$ -lactâmicos, o que resultou numa poupança global de 11005 dólares americanos (297 dólares por doente)<sup>17</sup>.

De facto, o sobrediagnóstico de alergia às penicilinas associa-se a um aumento dos custos económicos hospitalares<sup>15</sup> – um estudo britânico constatou que, em doentes identificados como alérgicos às penicilinas, os custos dos antibióticos prescritos eram entre 1,8 e 2,6 vezes superiores aos que seriam registados caso fossem usados os antibióticos de primeira linha<sup>12</sup>. Adicionalmente, o estudo norte-americano referido estimou que os custos acrescidos dos internamentos em doentes com registo de alergia às penicilinas são 9,5 vezes superiores ao que seria registado caso esses doentes tivessem sido submetidos a confirmação do diagnóstico de alergia<sup>15</sup>.

Os dados citados dizem respeito a estudos realizados na população geral ou em adultos. Contudo, esta realidade parece ser similar nas crianças. De acordo com dados preliminares de um estudo de hospitalizações pediátricas portuguesas, o registo de alergia às penicilinas associa-se a internamentos mais longos e com custos económicos tendencialmente superiores<sup>18</sup>.

As mensagens principais relativas ao impacto do diagnóstico de alergia às penicilinas encontram-se sumariadas no Quadro 2A.

### AGENTES INTRA E PERIOPERATÓRIOS

As reações anafiláticas intra e perioperatórias são relativamente raras, com uma incidência que varia entre 1:6000 e 1:200 000<sup>19</sup>. Os antibióticos constituem uma das principais causas de anafilaxia perioperatória – um estudo norte-americano levado a cabo num hospital terciário

**Quadro 2.** Mensagens principais relativas ao impacto do diagnóstico de alergia a fármacos nos sistemas de saúde

<b>2A: Penicilinas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– A “alergia às penicilinas” encontra-se <i>sobrediagnosticada</i>, particularmente em <i>crianças</i>, nas quais é frequente a atribuição (não confirmada) desse diagnóstico perante situações de exantema não alérgico.</li> <li>– Em <i>doentes internados</i>, a alergia a penicilinas associa-se a <i>maior uso de antibióticos alternativos, mais falência terapêutica, maior taxa de reinternamentos e custos económicos mais avultados</i>. Tal situação parece verificar-se tanto em adultos como em crianças.</li> <li>– Em <i>doentes hospitalizados</i> com registo de alergia a penicilina, a <i>execução de testes de confirmação diagnóstica no internamento</i> revela-se <i>custo-efetiva</i>.</li> </ul>
<b>2B: Agentes peri e intraoperatórios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– As <i>reações anafiláticas peri e intraoperatórias</i> são <i>raras e não</i> se devem <i>exclusivamente aos anestésicos</i> – antibióticos, látex e clorhexidina são agentes frequentemente implicados, pelo que é fundamental proceder a um correto diagnóstico.</li> <li>– As <i>reações alérgicas aos anestésicos locais</i> são extremamente raras, mas encontram-se <i>sobrediagnosticadas</i>.</li> </ul>
<b>2C: AINE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– As reações de hipersensibilidade aos AINE encontram-se <i>sobrediagnosticadas</i></li> <li>– A AERD associa-se a <i>absentismo laboral e elevados custos económicos</i> (por maior uso de recursos hospitalares e maiores gastos com medicação e no perioperatório)</li> <li>– Em doentes com AERD requerendo profilaxia antiplaquetária, a <i>dessensibilização à aspirina é mais custo-efetiva</i> do que o uso de clopidogrel.</li> </ul>
<b>2D: Quimioterápicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– As reações de hipersensibilidade aos quimioterápicos acarretam custos de tratamento superiores.</li> <li>– A <i>dessensibilização</i> ou a adoção de <i>medidas de precaução</i> possibilita a <i>reintrodução de alguns quimioterápicos</i> (como a carboplatina) em doentes que manifestam reações de hipersensibilidade.</li> <li>– <i>Não se verificam diferenças significativas</i> entre os custos de administração de <i>carboplatina</i> após um protocolo de <i>dessensibilização rápida</i> e os custos de administração em <i>controles não alérgicos</i>.</li> <li>– Os <i>custos económicos</i> subjacentes à adoção de protocolos de <i>dessensibilização rápida</i> parecem ser <i>inferiores</i>, por comparação à adoção de protocolos <i>quimioterapêuticos alternativos</i>.</li> </ul>

constatou que os antibióticos representam os agentes mais frequentemente responsáveis por reações anafiláticas no período perioperatório, enquanto os bloqueadores neuromusculares representaram apenas cerca de 11 % das reações<sup>19</sup>. Por sua vez, de acordo com estudos multicêntricos franceses, os bloqueadores neuromusculares são a principal causa (60 %) de reações anafiláticas ocorridas em contexto de anestesia geral<sup>20</sup>. Em Portugal, num estudo retrospectivo de doentes referenciados por suspeita de reações adversas no peri-operatório, os bloqueadores neuromusculares também foram identificados como principais agentes causais (63 %) de reações anafiláticas, seguidos do látex (19 %)<sup>21</sup>. Assim, as reações anafiláticas perioperatórias devem ser estudadas através de testes cutâneos e/ou, quando possível, prova de provocação ou

determinação de IgE específicas (disponíveis para os bloqueadores neuromusculares<sup>2</sup>). Perante identificação de um agente perioperatório como agente causal, devem ser também estudados (para além dos agentes administrados) outros bloqueadores neuromusculares e anestésicos intravenosos de uso comum<sup>22</sup>. Tal permite uma melhor decisão na opção por anestésicos alternativos, de modo a evitar a recorrência de reações<sup>20</sup>.

A alergia aos anestésicos locais encontra-se também sobrediagnosticada, o que potencia riscos de (1) exposição dos doentes a intervenções dolorosas, e (2) recurso desnecessário a anestesia geral (o que acarreta maior consumo de recursos hospitalares)<sup>23</sup>. Um estudo norueguês encontrou que, dos doentes avaliados com registo de alergia aos anestésicos locais, apenas 2 %

evidenciavam um correto diagnóstico, enquanto 7 % manifestavam alergia a outras substâncias, tais como o látex ou a clorhexidina<sup>23</sup>.

No Quadro 2B encontram-se sumariadas as principais conclusões relativas ao sobrediagnóstico de alergia aos anestésicos.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINE são a segunda classe de fármacos com maior frequência de reações de hipersensibilidade<sup>24</sup>. A prevalência de indivíduos da população geral que reporta hipersensibilidade aos AINE pode atingir cerca de 6 %<sup>24</sup>, embora a proporção de indivíduos com diagnóstico confirmado por testes de provocação seja bastante inferior – um estudo português verificou confirmação da hipersensibilidade aos AINE em apenas 8 % das crianças referenciadas a uma consulta de alergologia por essa suspeita<sup>25</sup>, enquanto um estudo turco similar encontrou taxas de confirmação rondando os 20 %<sup>26</sup>.

É de prever que, em doentes que reportem hipersensibilidade aos AINE “clássicos”, se verifique um maior uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 que, embora tendencialmente bem tolerados, têm um custo superior<sup>27,28</sup>. Não obstante, o impacto nos serviços de saúde do sobrediagnóstico de hipersensibilidade aos AINE permanece pouco estudado. As suspeitas de que esse impacto possa ser elevado prendem-se, em parte, com os resultados de estudos relativos à doença respiratória exacerbada pela aspirina (AERD), a qual representa cerca de 20 % da asma nos adultos<sup>29</sup>. Esta condição cursa com rinosinusite crónica com polipose nasal, responsável por uma perda média de 4,8 dias de trabalho por ano e por custos económicos anuais que rondam os 1539 dólares americanos por doente – estes custos são resultado de um uso aumentado dos serviços de saúde, do impacto da medicação e de custos superiores no período perioperatório<sup>30</sup>. Em doentes requerendo profilaxia antiplaquetária para prevenção secundária de eventos cardiovasculares,

a presença de hipersensibilidade aos AINE pode motivar a utilização de antiplaquetários alternativos ou, especialmente quando há indicação para dupla antiagregação plaquetária, o recurso a protocolos de dessensibilização. Quando é possível optar, um estudo de custo-efetividade norte-americano concluiu que a dessensibilização é mais custo-efetiva que o uso de clopidogrel em doentes com AERD<sup>29</sup>.

No Quadro 2C encontram-se as principais mensagens relativas ao sobrediagnóstico de hipersensibilidade aos AINE e respetivo impacto.

## QUIMIOTERÁPICOS

As reações de hipersensibilidade aos quimioterápicos são relativamente comuns e clinicamente heterogéneas, podendo resultar da exposição a quase qualquer agente<sup>31</sup>. Estas reações ainda se encontram mal compreendidas, de tal modo que, de acordo com alguns autores, muitas das reações idiossincráticas aos quimioterápicos traduzem, na verdade, quadros de hipersensibilidade<sup>32</sup>. A atribuição do diagnóstico de alergia aos quimioterápicos resulta frequentemente na descontinuação da terapia, o que poderá ter um impacto negativo no *outcome* do doente<sup>31</sup>. Adicionalmente, sabe-se que os custos de tratamento são superiores nos doentes com reações de hipersensibilidade aos quimioterápicos – a título de exemplo, no caso do cetuximab, esses custos são três vezes superiores<sup>33</sup>. Alternativamente à descontinuação, e dependendo do fármaco, poder-se-á optar por proceder a um protocolo de dessensibilização ou à reintrodução do fármaco acompanhada por medidas de precaução (nomeadamente prolongamento do tempo de administração e pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos)<sup>34</sup>.

A abordagem diagnóstica e a estratégia adotada na sequência de uma reação de hipersensibilidade aos quimioterápicos é dependente do fármaco em questão. A título de exemplo, contrariamente à oxaliplatina, taxanos, L-asparaginase e metotrexato, os testes cutâneos encontram-se

validados para a carboplatina, recomendando-se proceder a esses testes entre o quinto e o oitavo ciclos de quimioterapia<sup>31</sup>. Adicionalmente, já foi demonstrado sucesso na reintrodução da carboplatina, quer após protocolo de dessensibilização quer após adoção de medidas de precaução<sup>34</sup>. Por outro lado, em doentes com carcinoma colorretal que experienciaram reações de hipersensibilidade ligeiras à oxaliplatina, a reintrodução deste fármaco resultou maioritariamente no reaparecimento de reações ligeiras, registando-se apenas reações graves (potencialmente obrigando a dessensibilização) numa minoria de doentes (18 %)<sup>35</sup>.

Os procedimentos de dessensibilização rápida a quimioterápicos têm vindo a ser estudados quanto à segurança, eficácia e custo-efetividade. Num estudo que analisou mais de 2000 procedimentos de dessensibilização rápida, registaram-se reações moderadas/graves em apenas 7 % dos casos, nenhuma das quais tendo resultado na interrupção terapêutica ou na morte dos doentes<sup>36</sup>. Adicionalmente, esse mesmo estudo não encontrou diferenças significativas entre os custos de administração de carboplatina após um protocolo de dessensibilização rápida e os custos de administração deste quimioterápico num grupo de controlos não alérgicos<sup>36</sup> (não surpreendentemente, os protocolos de dessensibilização rápida também parecem mais custo-efetivos do que regimes que requeiram internamento<sup>37</sup>). Do mesmo modo, em doentes que registaram reações de hipersensibilidade ao paclitaxel, a readministração deste fármaco com menor velocidade de administração revelou-se segura e custo-efetiva<sup>38</sup>. De facto, a dessensibilização ao paclitaxel parece ser mais custo-efetiva que a sua substituição pelo nab-paclitaxel, embora sejam necessários mais estudos que o confirmem<sup>39</sup>.

Existe pouca informação relativamente ao impacto económico dos protocolos de dessensibilização rápida, por comparação com a substituição por quimioterápicos alternativos. Dados preliminares sugerem, contudo, que a dessensibilização se associa a menores custos económicos, pois possibilita que o tratamento seja feito com agentes de primeira linha, com subsequente diminuição das complicações e idas ao serviço de urgência<sup>40</sup>.

As mensagens principais relativas ao impacto do diagnóstico de alergia aos quimioterápicos podem ser consultadas no Quadro 2D.

## OUTROS FÁRMACOS

Já foram descritas várias associações entre alelos específicos do HLA e reações de alergia a fármacos do tipo tardio (cujas consequências são, por vezes, fatais). Contudo, a execução de testes farmacogenéticos apenas está preconizada para um número reduzido de fármacos<sup>41</sup>. O teste para o alelo HLA-B\*57:01 antes de iniciar terapia com abacavir é altamente custo-efetivo, particularmente em caucasianos<sup>42,43</sup>. Por outro lado, a execução de testes farmacogenéticos para os alelos HLA-B\*15:02 e HLA-B\*58:01, respetivamente antes de iniciar terapia com carbamazepina e alopurinol, apenas se revela custo-efetiva em doentes asiáticos<sup>41</sup>. A execução de testes farmacogenéticos na prevenção de reações de hipersensibilidade do tipo tardio encontra-se descrita mais detalhadamente em outros artigos<sup>41,44</sup>.

## CONCLUSÕES

A atribuição de um diagnóstico de alergia às penicilinas associa-se a piores resultados clínicos e custos económicos mais avultados. Embora exista menor evidência relativa a outras classes de fármacos, os estudos existentes apoiam a hipótese de a atribuição de um diagnóstico de alergia se associar a um impacto negativo sob o ponto de vista clínico e/ou económico e dos sistemas de saúde. Assim, revela-se fundamental proceder a um correto diagnóstico de alergia a fármacos, tendo por base não só a história clínica mas também, sempre que possível, testes confirmatórios.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.



**Contacto**

Bernardo Sousa-Pinto  
 CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias  
 e Serviços de Saúde  
 Rua Dr. Plácido da Costa, Porto  
 E-mail: bernardo@med.up.pt

**REFERÊNCIAS**

- Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318-28 e7.
- Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
- Sastre J, Manso L, Sanchez-Garcia S, Fernandez-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:566-7.
- Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araújo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
- Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:476.
- Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148-53.
- Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:273-9.
- Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med* 2016;1-6.
- Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
- Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.
- Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:242-8.
- Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol* 2014;67:1088-92.
- Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:365-34 e1.
- Shah NS, Ridgway JP, Pettit N, Fahrenbach J, Robicsek A. Documenting Penicillin Allergy: The Impact of Inconsistency. *PLoS One* 2016;11:e0150514.
- Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
- van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MW, Oosterheert JJ, de Groot MC, Rockmann H. The high impact of penicillin allergy registration in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:926-31.
- King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with beta-lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:67-71.
- Sousa-Pinto B, Freitas A, Araújo L. Internamentos em crianças com registo de alergia a penicilinas: Uma avaliação de custos, comorbilidades e tempo de internamento. *Rev Port Imunoalergologia* 2016;24:37.
- Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg* 2011;113:1202-12.
- Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2016;46:125-32.
- Faria E, Sousa N, Gerales L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia perioperatória em Coimbra: Experiência da consulta de alergia a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:73-92.
- Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40:15-31.
- Harboe T, Guttormsen AB, Aarebrot S, Dybendal T, Irgens A, Florvaag E. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. *Acta anaesthesiol Scand* 2010;54:536-42.
- 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; 68:1219-32.
- Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:40-7.
- Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm* 2015;37:583-91.
- Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.
- Fischer MA, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Medicaid prior-authorization programs and the use of cyclooxygenase-2 inhibitors. *N Engl J Med* 2004;351:2187-94.

29. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, *et al.* An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:81-7.
30. Chang JE, White A, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:117-21.
31. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, *et al.* Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Euro J Clin Pharmacol* 2013;69:1739-46.
32. Baldo BA, Pham NH. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32:723-61.
33. Foley KA, Wang PF, Barber BL, *et al.* Clinical and economic impact of infusion reactions in patients with colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2010;21:1455-61.
34. Shah AC, Minturn JE, Li Y, *et al.* Carboplatin Rechallenge After Hypersensitivity Reactions in Pediatric Patients With Low-Grade Glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:21-6.
35. Park SJ, Lee KY, Park WS, Min SY. Clinical outcomes of reintroducing oxaliplatin to patients with colorectal cancer after mild hypersensitivity reactions. *Oncology* 2013;85:323-7.
36. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, *et al.* Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504.
37. Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-6.
38. Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecol Oncol* 1998;68:25-8.
39. Picard M, Pur L, Caiado J, *et al.* Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1154-64 e1-12.
40. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:72-9.
41. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, *et al.* HLA and delayed drug-induced hypersensitivity. In *Arch Allergy Immunol* 2016;170:163-79.
42. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:1-3.
43. Wolf E, Blankenburg M, Bogner JR, *et al.* Cost impact of prospective HLA-B\*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany. *Eur J Med Res* 2010;15:145-51.
44. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013;34:15-38.