

ABORDAGEM NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A FÁRMACOS

MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DO
GIAF-SPAIC





Título: Abordagem no Diagnóstico de Alergia a Fármacos - Manual de boas práticas do Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

Editores: Ana Luísa Gerales, Bárbara Kong Cardoso, Joana Lopes, Pedro Botelho Alves, Susana Cadinha.

Autores: Ana Luísa Moura, Ana Palhinha, Bárbara Kong Cardoso, Cátia Santa, Cristiana Ferreira, Cristina Ornelas, Iolanda Alen, Joana Gouveia, Joana Lopes, Jóni Carvalho, Leonor Carneiro Leão, Mara Fernandes, Márcio Mesquita, Maria João Vasconcelos, Maria Luís Marques, Marta Alves, Marta Martins, Pedro Botelho Alves, Rúben Ferreira, Sara Carvalho, Sofia Farinha, Tatiana Lourenço.

Revisores: Ana Luísa Gerales, Ana Margarida Romeira, Anabela Lopes, Ângela Gaspar, Carlos Braga, Carmelita Ribeiro, Carmen Botelho, Carmo Abreu, Cristina Lopes, Daniel Machado, Elza Tomaz, Emília Faria, Eugénia Almeida, Eunice Castro, Eva Gomes, Filipa Ribeiro, Filipe Garcia, Frederico Regateiro, Joana Caiado, Joana Soares, Jorge Viana, Maria João Sousa, Marta Chambel, Marta Neto, Nuno Sousa, Patrícia Barreira, Rute Reis, Sofia Campina, Susana Cadinha, Teresa Moscoso, Teresa Vau.

Depósito legal: 532633/24

e-ISBN: 978-972-590-113-7

Tiragem: 125 ex.

Data: julho de 2024

Uma iniciativa do Grupo de Alergia a Fármacos (GIAF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)



O “Manual de Boas Práticas na Abordagem no Diagnóstico de Alergia a Fármacos” foi uma iniciativa dos Jovens Imunoalergologistas do Grupo de Interesse de Alergia Fármacos (GIAF), com a orientação dos “menos jovens, mas mais experientes” Imunoalergologistas do GIAF, mentores deste projeto, particularmente na revisão dos conteúdos. Esta iniciativa contou desde o seu início com o apoio incondicional da Direção da SPAIC.

A abordagem diagnóstica dos casos de suspeita de alergia a fármacos constitui uma área de elevada complexidade, decorrente dos múltiplos mecanismos imunopatológicos dos fármacos e seus metabolitos. O algoritmo diagnóstico tem de ser adaptado ao tipo de reação e ao eventual mecanismo implicado e o mesmo fármaco pode estar envolvido em diferentes fenótipos e genótipos subjacentes.

Este “Manual de Boas Práticas” vem preencher uma lacuna na literatura disponível na Imunoalergologia Nacional. A suspeita de hipersensibilidade a fármacos tem aumentado consideravelmente, constituindo até um terço do motivo de consulta nos nossos Centros. Se há 25 anos o diagnóstico destes casos estava limitado a 5 centros que facilmente trocavam protocolos, o panorama nacional felizmente mudou e no momento atual o diagnóstico destes casos é efetuado em pelo menos 20 Centros de Imunoalergologia Portugueses. Foi sentida por estes jovens a necessidade de trabalharem em conjunto com o objetivo de melhorar a eficácia do diagnóstico destes doentes e permitir a uniformização dos procedimentos nos diferentes Centros.

Os JIPS do GIAF, com o entusiasmo que os caracteriza, conseguiram elaborar um trabalho de consenso. Iniciam esta publicação com noções básicas dos testes cutâneos de alergia e das provas de provocação, a que se segue a apresentação sucinta das particularidades de 66 grupos/fármacos distintos, apoiado por referências bibliográficas.

Estou convicta que este Manual será para os TODOS os internos de formação específica e Imunoalergologistas um guia de apoio na prática clínica e um instrumento útil na elaboração futura de trabalhos multicêntricos portugueses.

A todos uma boa leitura,

Emília Faria

novembro 2023

Conteúdo

Abreviaturas	8
1. Testes por picada e intradérmicos	9
2. Testes epicutâneos	14
3. Provas de Provocação a Fármacos	17
4. Anti-inflamatórios não esteróides	19
5. Corticosteróides	23
6. Penicilinas	26
7. Cefalosporinas	30
8. Carbapenemos	34
9. Monobactâmicos	37
10. Inibidores de beta-lactamase	39
11. Aminoglicosídeos	41
12. Bacitracina	43
13. Clindamicina	44
14. Isoniazida, etambutol, rifampicina e pirazinamida	45
15. Macrólidos	47
16. Quinolonas	49
17. Sulfametoxazol-trimetoprim	51
18. Vancomicina e teicoplanina	52
19. Aciclovir e Valaciclovir	54
20. Relaxantes neuromusculares	56
21. Cetamina ou ketamina	58
22. Etomidato	59
23. Tiopental	60
24. Propofol	61
25. Diazepam	63
26. Midazolam	65
27. Morfina	66
28. Codeína	68
29. Alfentanil, fentanil, remifentanil e sufentanil	70
30. Anestésicos locais	72
31. Látex	75
32. Clorexidina	77
33. Povidona/Iodopovidona	79
34. Fluoresceína	80

35. Meios de contraste iodados	82
36. Agentes de contraste com Gadolínio	84
37. Azul de isossulfano	86
38. Azul de metileno	88
39. Azul patente	89
40. Carboplatina	91
41. Cisplatina	93
42. Oxaliplatina	95
43. Paclitaxel	97
44. Docetaxel	99
45. Anticorpos monoclonais	101
46. Metotrexato	104
47. Granisetron, ondansetron e tropisetron	106
48. Droperidol	108
49. Inibidores da bomba de prótons (IBP)	109
50. Antagonistas do receptor H2 (anti-H2)	112
51. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs)	114
52. Antagonista do receptor da angiotensina II (ARAs)	116
53. Clopidogrel	118
54. Heparinas	120
55. Antagonistas da vitamina K	122
56. Outros anticoagulantes	124
57. Estatinas	126
58. Insulina	128
59. Alopurinol	130
60. Vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa	132
61. Vacina hepatite B (Engerix B)	133
62. Vacina contra a gripe	134
63. Vacina combinada contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola (VASPR)	135
64. Vacina pneumocócica polissacárida (Prevenar 13)	137
65. Vacina contra a febre amarela (Stamaril)	138
66. Vacinas contra a COVID-19	139
67. Antihistamínicos	142
68. Sulfitos	145
69. Vitaminas	147

Abreviaturas

AGEP - *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* - Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

AINEs - Anti-inflamatórios Não Esteroides

ARA - Antagonista do receptor da angiotensina II

DiHS - *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS - *Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EV - Endovenosa

ID - Intradermicos

IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IgE - Imunoglobulina E

MDM - Mistura de determinantes menores

PPL - benzylpenicilloyl poly-L-lysine

RHS - Reações de hipersensibilidade

SCARs - *Severe Cutaneous Adverse Reaction* - Reações Adversas Cutâneas Graves

SDRIFE - *Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema*

SSJ/NET - Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

TAB - Teste de Ativação de Basófilos

TTL - Teste de Transformação Linfocitária

1. Testes por picada e intradérmicos

Método por picada e intradérmico

Os testes cutâneos de alergia com leitura imediata avaliam a hipersensibilidade do tipo I e podem confirmar sensibilização a um alérgeno específico, representando a principal ferramenta de diagnóstico de doenças mediadas por IgE (Imunoglobulina E). A acuidade diagnóstica dos testes cutâneos depende do desempenho correto da sua técnica, leitura e interpretação e recomenda-se que a sua leitura e interpretação seja realizada por um médico experiente.

Nos testes cutâneos, é necessário incluir resultados de controlo negativo e positivo em todas as avaliações. A solução de controlo negativo habitualmente utilizada é uma solução salina e o controlo positivo habitualmente corresponde a histamina 10 mg/ml. Todos os controlos negativos devem ser avaliados no sentido de pesquisar a presença de dermatografismo.

Perante a suspeita de RHS imediata a fármacos, os testes indicados para o diagnóstico incluem testes cutâneos por picada (prick) e/ou intradérmicos (ID) com leitura imediata. Nas RHS do tipo não imediato poderão estar indicados testes ID com leitura tardia e/ou testes epicutâneos/de contato.

Testes cutâneos por picada:

Nos testes cutâneos por picada, o antígeno é colocado na pele e introduzido na epiderme com uma lanceta asséptica de 3 mm.

Tabela 1. Precauções antes da realização de testes cutâneos:

1. Disponibilidade imediata de um médico para a abordagem de possíveis reações sistémicas
2. Ter equipamento de emergência disponível
3. Abordar o estado clínico do doente, evitando a realização do procedimento em agudizações da patologia alérgica
4. Certificar a validade e estabilidade dos extratos alérgicos utilizados
5. Confirmar as concentrações apropriadas
6. Incluir a utilização de uma solução de controlo positivo e negativo
7. Realizar testes em pele sem patologia ativa
8. Testar a possibilidade de dermatografismo
9. Determinar a medicação habitual do doente e o intervalo de tempo desde a última toma
10. Registrar as reações

Tabela 2. As etapas de execução são as seguintes:

1. Utilização de solução alcoólica para assepsia da face anterior do antebraço (embora outros locais possam ser utilizados)
2. Colocação de pequenas marcações (ex.: numéricas), com distância mínima de 2 cm, correspondentes ao número de alérgenos a serem testados, evitando as reações sobrepostas

Tabela 2. As etapas de execução são as seguintes (cont.):

3. Colocação de uma pequena gota de cada extrato de alérgeno na periferia da marca realizada
4. Picada da epiderme através da gota, com lanceta estandardizada e descartável, evitando a penetração insuficiente da pele que leva a resultados falsos negativos, ou traumática que pode cursar com hemorragia, resultando em falsos positivos
5. A solução de extrato poderá ser removida a partir de 1 minuto após a picada
6. Para cada picada deve ser utilizada uma nova lanceta de forma a evitar a contaminação de extratos
7. Efetuar leitura 15 a 20 minutos após a sua execução

Crítérios para considerar um resultado positivo:

A avaliação da **pápula e/ou eritema é utilizada como critério para determinar a positividade** dos testes cutâneos. É importante avaliar o diâmetro médio da pápula do controlo positivo que deverá corresponder a um valor ≥ 3 mm de diâmetro. Consideram-se para critérios de positividade, pápulas com diâmetro médio > 3 mm de diâmetro, em relação ao controlo negativo e diâmetro de pápula superior ou igual ao controlo positivo.

Riscos e precauções:

Os dois principais riscos na realização de testes cutâneos são: **infecciosos e alérgicos**. Podem ocorrer infeções por bactérias comensais da pele, como *Staphylococcus epidermidis*, que pode sobreviver em extratos alérgicos por até 21 dias, destacando-se, assim, especial atenção e cuidado nos métodos de conservação dos extratos. De realçar que as reações generalizadas não são necessariamente alérgicas, podendo ocorrer reações do tipo vaso-vagal.

O risco de desenvolvimento de uma reação generalizada é superior na realização de testes ID, quando comparado com testes cutâneos por picada.

Tabela 3. Precauções no estudo de alergia a fármacos:

1. Realização de testes cutâneos por picada antes da realização de testes ID
2. Realização de testes ID com recurso a diluições
3. Período de vigilância no mínimo de 20 minutos após a finalização do exame
4. Capacidade para tratamento de uma reação anafilática.

Testes intradérmicos:

No método intradérmico, o antigénio é introduzido na derme através da utilização de uma agulha hipodérmica com o bisel dirigido para a parte inferior.

Particularidades de execução dos testes ID:

A injeção na derme deve corresponder a um volume de cerca de 0.04 ml, de modo a produzir uma pápula de 4-6 mm e ser delineada posteriormente com tinta de caneta. Posteriormente, aquando da leitura (15-20 minutos após), a pápula que, entretanto, se formou, deve ser novamente delineada. O teste é considerado

positivo se ocorrer um aumento de pelo menos 3 mm em relação ao valor inicial do diâmetro médio da pápula. Deverá ser realizada uma leitura tardia (24-48h), principalmente nos casos de suspeita de reação não imediata.

Para a preparação de diluições necessárias para a realização de testes ID, estas devem ser executadas com soluções estéreis. A concentração inicial para a realização das diluições varia consoante o fármaco em causa e a gravidade da reação, podendo ser utilizadas diluições inferiores à concentração não irritativa nas reações mais graves.

Tabela 4. Erros frequentes no desempenho de testes intradérmicos:

1. Punções com localizações próximas entre si, podendo resultar em resultados falsos positivos
2. Excesso de volume injetado (> 0.1 ml), limitando a interpretação dos resultados
3. Alta concentração de antigénio, que pode resultar em falsos positivos
4. Injeção subcutânea, resultando em possíveis testes falsos negativos
5. Hemorragia intradérmica que poderá ser interpretada como resultado falso positivo
6. Possibilidade de reação sistémica se múltiplos alergénios testados

Alguns fármacos devem ser descontinuados antes da realização dos testes cutâneos, nomeadamente anti-histamínicos (ver tabela 6). No momento da realização do teste o doente não deve padecer de patologia infecciosa aguda, sinais como febre ou qualquer outra reação do foro inflamatório.

Poderá não ser recomendada a sua realização em casos de reação potencialmente fatal, incluindo apresentação grave e de alto risco de anafilaxia ou SCARs. No caso das SCARs, é aconselhada a utilização de meios complementares de diagnóstico in vitro, nomeadamente Teste de Transformação Linfocitária (TTL) e, como alternativa, testes epicutâneos/de contato.

Particularidades da idade pediátrica:

Os critérios para interpretar os resultados dos testes cutâneos diferem entre doentes mais jovens e doentes mais velhos, verificando-se que tanto na idade pediátrica, como na população acima dos 50-60 anos a reatividade dos testes apresenta-se diminuída, levando a resultados falsos negativos.

Contudo, de um modo geral, as reações produzidas pelos testes cutâneos são detetadas a partir dos primeiros 3 meses de vida, sendo caracterizadas por pequenas pápulas e um maior diâmetro relativo ao eritema, devendo a sua interpretação ser sempre comparada com o controlo positivo.

Os testes ID, por poderem causar efeitos dolorosos na sua execução, devem ser evitados em idade pediátrica. O desconforto alérgico pode ser reduzido pelo uso de um creme anestésico tópico, que reduz o eritema, mas não interfere com a resposta cutânea na formação de pápulas.

Tabela 5. Fatores que afetam a interpretação dos resultados

Extratos alergénicos

A reação da pele depende da qualidade dos extratos de alergénios utilizados. Sempre que possível devem ser utilizados extratos padronizados e identificados quanto à sua validade, composição e estabilidade

Tabela 5. Fatores que afetam a interpretação dos resultados (cont.):**Área do corpo**

O local da pele onde os testes são realizados pode afetar os resultados. Recomenda-se que os testes sejam realizados em áreas até 5cm acima do punho e até 3 cm abaixo da fossa antecubital. O dorso é mais reativo que o antebraço; as regiões média e superior do dorso são menos reativas do que a região inferior; a fossa antecubital é a área anatômica mais reativa do braço, sendo que a face cubital é mais reativa do que a face radial

Sexo

Não há diferenças entre sexos quanto à reatividade aos testes cutâneos

Raça

A capacidade de desenvolver a pápula com o controle positivo (histamina) é significativamente superior em doentes de raça negra com peles muito pigmentadas

Ritmo circadiano

A variação circadiana da reatividade da pele é mínima e não afeta a interpretação dos resultados

Variações sazonais

A radiação ultravioleta B (UVB), que tem maior incidência no Verão, reduz significativamente a intensidade da pápula

Condições patológicas

Dermatite atópica: diminui a reatividade cutânea à histamina. É aceitável não executar os testes cutâneos em áreas de pele afetadas por qualquer lesão que possa interferir com a reatividade da pele;

Insuficiência renal crônica ou em hemodiálise: frequentemente apresentam alterações na textura da pele e diminuição da reatividade cutânea;

Neoplasia, lesões medulares ou anormalidades dos nervos periféricos (ex.: neuropatia diabética): podem apresentar menor reatividade aos testes cutâneos;

Reação de hipersensibilidade: na suspeita de uma reação de hipersensibilidade imediata será necessário ter em consideração o período refratário da mesma, que poderá corresponder até 3 semanas após a reação e preferencialmente, este período, não deverá ser ultrapassado em mais de 12 semanas após a reação.

Gravidez

As grávidas, idealmente, não deverão ser expostas à realização de testes cutâneos

Fármacos

<i>Classe farmacológica</i>	<i>Efeito inibitório de pápula (dias)</i>
Anti-histamínicos H1 de 1ª geração	
Clemastina	5-10 dias
Hidroxizina	5-8 dias
Prometazina	3-5 dias
Anti-histamínicos H1 de 2ª geração	
Fexofenadina	2 dias
Loratadina	7 dias
Cetirizina	3 dias
Antidepressivos tricíclicos	
Desipramina	2 dias
Doxepina	6 dias
Antagonistas dos leucotrienos	
Montelucaste	0 dias
Zafirlucaste	0 dias
Anestésicos locais	
EMLA	0 dias, mas influencia a presença de eritema

Conclusão:

Quando adequadamente realizados, os testes cutâneos representam a principal ferramenta para o diagnóstico de reações mediadas por IgE/imediatas e uma importante ferramenta na padronização de alergénios, farmacologia e epidemiologia.

A sua interpretação precisa requer que os investigadores e clínicos especialistas sejam dotados da capacidade de interpretação dos resultados, contextualizando a história clínica e os resultados do exame físico. A realização do estudo da doença alérgica, nomeadamente da alergia a fármacos, tem como objetivo principal a prevenção da exposição aos fármacos implicados na reação alérgica e a prescrição, segura e apropriada, da terapêutica médica.

Bibliografia:

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on Drug Allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37. doi:10.1111/all.12350
2. Drug allergy: An updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;105(4). doi:10.1016/j.anai.2010.08.002
3. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: Presentation, risk factors, and management. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2018;18(4). doi:10.1007/s11882-018-0778-6
4. Ordem dos Médicos - Manual de Boas Práticas em Imunoalergologia [Internet]. 2011. Available from: https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Imuno_Manual_Boas_Praticas_2011_2012.pdf
5. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2009;37(3):155–64. doi:10.1016/s0301-0546(09)71728-8
6. Scichilone N, Callari A, Augugliaro G, Marchese M, Togias A, Bellia V. The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respiratory Medicine*. 2011;105(5):651–8. doi:10.1016/j.rmed.2010.12.014

2. Testes epicutâneos

Método epicutâneo

Os testes epicutâneos, também designados por *Patch Test*, representam um excelente método de diagnóstico no estudo da sensibilização alérgica mediada por células.

São especialmente úteis no diagnóstico de reações tardias.

A concentração do alergénio é normalmente fornecida em valor percentual. Cada alergénio tem o seu veículo otimizado. São exemplos o *petrolatum* (vaselina) ou veículos líquidos como a água ou solventes. Quando utilizados outros veículos como bases, detergentes aniônicos, entre outros, o veículo por si mesmo deve ser testado em simultâneo para excluir irritabilidade intrínseca. (1)

Procedimento:

Os alergénios encontram-se disponíveis em diferentes veículos ou preparações.

Aqueles que estão preparados em *petrolatum* são mantidos em seringas e aplicados diretamente na câmara de teste. Os alergénios apresentados sob a forma líquida são aplicados num suporte de papel acoplado à câmara. (1)

Os testes epicutâneos a fármacos podem ser realizados com o medicamento comercializado, bem como a substância pura. É recomendado testar as substâncias puras numa diluição de 10% em *petrolatum* e, se possível também, numa redução de 10% em álcool. (2)

Se a substância pura não puder ser obtida, os medicamentos na sua forma comercializada devem ter o seu revestimento removido e serem moídos até um pó fino. Este pó pode então ser testado como está, bem como incorporado a 30% em vaselina branca e diluído a 30% em água. (2)

Cápsulas de hidrogel de fármacos encapsulados devem ser testadas separadamente, já que têm sido relatados casos raros de RHS a um dos excipientes na preparação comercial do fármaco. Similarmente, preparações líquidas de medicamentos devem ser testadas na sua totalidade, bem como diluídas a 30% em água. (2) Nas substâncias mais diluídas, para evitar uma reação adversa medicamentosa grave, a primeira diluição deve ser de 0.1% a 1% e, se negativo, aumentar até 10%. (2)

Estudos mostraram que o PT com antibióticos beta-lactâmicos ou pristinamicina diluída em água obtinham resultados negativos, enquanto concomitantemente os mesmos fármacos diluídos em vaselina produziram resultados positivos em alguns doentes. (2-4) Similarmente, hormonas esteróides (estrogénio e progesterona) devem ser diluídas em álcool para aumentar a penetração epidérmica, já que a diluição em água ou *petrolatum* pode produzir resultados falso-negativos. (2)

Após preparação do fármaco, o mesmo deverá ser depositado manualmente na câmara de oclusão, numa quantidade que não exceda o volume da cavidade da mesma, de modo a evitar extravasão. Existem disponíveis kits pré-preparados para uma mais rápida aplicação.

Imediatamente após a preparação das câmaras com o(s) fármaco(s), deverá ser aplicada em área de pele sã, não lesada. Deverão ser, preferencialmente, aplicadas no dorso, mas as faces laterais dos braços podem ser alternativas, especialmente em situações de reaplicação do procedimento.

A tricotomia do dorso pode ter de ser efetuada em alguns doentes, mas pode contribuir para uma irritabilidade cutânea inespecífica. Na pele com grande oleosidade, deve ser aplicado um solvente ligeiro que deve ser rapidamente eliminado antes da aplicação das câmaras previamente preparadas. Uma vez aplicadas as câmaras devem ser mantidas em perfeita oclusão na pele, com apoio de adesivo sem colofónia.

Leitura e interpretação:

As câmaras deverão ser removidas após 48 horas e as leituras são efetuadas pelo menos 20 minutos após a remoção e, posteriormente, leituras subsequentes dependendo da clínica e dos alérgenos testados, às 72 e/ou 96 horas. Para algumas séries (tal como a bateria com corticosteróides) está recomendada uma leitura adicional após 7 dias para observação de eventuais reações hiper-tardias. (1)

Ocasionalmente, algumas reações graves podem causar sintomatologia, como prurido intenso e sensação de queimadura, pelo que as câmaras deverão ser prematuramente e imediatamente removidas.

Na interpretação dos resultados poderá classificar-se como:

- Reação negativa
- Eritema isolado: reação duvidosa
- Eritema, infiltração, possivelmente pápulas discretas: reação positiva ligeira (+)
- Eritema vesicular, infiltração, pápulas: reação positiva forte (++)
- Eritema intenso, infiltração, vesículas coalescentes, reação bolhosa: reação positiva extrema (+++)
- Reação irritativa

Precauções:

- Qualquer medicação imunossupressora pode alterar a resposta do sistema imunitário a estes testes (ex: corticosteróides, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, etc.) e não deve ser administrada nem colocada topicamente pelo menos 1 semana antes e durante a realização destes testes.
- Não deverá ser realizado exercício físico ou atividade que provoque suor/transpiração durante o período de execução dos testes.
- Deverá ser evitado molhar a zona dos testes enquanto forem necessárias leituras, mantendo as costas secas durante todo o período dos testes. Evitar nadar, tomar duchas ou banho de imersão.
- Não expor as costas diretamente ao sol enquanto decorre o período dos testes.
- O exame deve ser adiado em caso de: gravidez; pele com lesões ativas; bronzamento artificial; uso de solários ou exposição ao sol nas últimas 2 semanas antes da realização dos testes ou toma de fármacos imunossupressores. (5)

Efeitos Secundários:

Os testes epicutâneos são testes padronizados e bastante seguros.

Reações anafiláticas podem ocorrer, embora raramente, como é exemplo a penicilina em doentes sensibilizados (1).

Entre os efeitos secundários podem ocorrer:

- Aparecimento de eritema, pápulas ou vesículas, com prurido e que traduzem reações positivas ou irritativas. Estas reações tendem a desaparecer em alguns dias.
- Reação persistente. Algumas reações positivas mais intensas podem levar até 1 mês a desaparecer. Poderá ser necessário colocar medicação tópica nestes casos.
- Aumento ou diminuição da pigmentação no local dos testes e pode durar alguns meses até resolver (raramente, 1 em 1000 testes, pode ser permanente).
- Formação de cicatriz. Pode ocorrer em reações mais intensas, mas raramente (1 em 10.000 testes).
- Reação ao adesivo. As unidades/câmaras de testes epicutâneos são mantidas em posição por adesivos hipoalérgicos. No entanto, alguns doentes podem fazer reação ao adesivo ou à sua cola e desenvolver dermatite ao longo da área de contato. (5)

Bibliografia:

1. Ordem dos Médicos - Manual de Boas Práticas em Imunoalergologia [Internet]. 2011. Available from: https://ordemosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Imuno_Manual_Boas_Praticas_2011_2012.pdf
2. Aquino MR, Sher J, Fonacier L. Patch testing for Drugs. *Dermatitis*. 2013;24(5):205–14. doi:10.1097/der.0b013e3182a0d38a
3. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Granel F, Schmutz J. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis*. 2001;44(4):246–63. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.440409-15.x
4. Barbaud AM. Immunocompetent cells and adhesion molecules in 14 cases of cutaneous drug reactions induced with the use of antibiotics. *Archives of Dermatology*. 1998;134(8):1040–1. doi:10.1001/archderm.134.8.1040
5. Testes Epicutâneos - SPAIC [Internet]. 2018. Available from: https://www.spaic.pt/client_files/files/informacoes_aos_doestes_2018.pdf

3. Provas de Provocação a Fármacos

Para realizar uma prova de provocação a fármacos, o doente deve encontrar-se em situação clínica e funcional estável e ser previamente informado sobre o motivo pelo qual é proposta a realização da prova, o protocolo que vai ser efetuado, os seus riscos e a eventual necessidade de tratamento de emergência ou internamento no caso de positividade da prova (de preferência no momento em que a prova é proposta e não apenas no dia da sua realização). Antes de iniciar o procedimento, é sempre necessário verificar se foi obtido o consentimento informado devidamente assinado pelo doente ou seu representante (no caso de menor de idade).

Admite-se a utilização de protocolos abertos ou em ocultação simples, que são esclarecedores quando a prova é negativa ou quando é positiva e surgem sinais e sintomas objetiváveis que reproduzem a reação-índice. Se as provas abertas ou em ocultação simples forem inconclusivas e, nomeadamente, se os sintomas forem apenas subjetivos ou se houver motivo para suspeitar de um envolvimento importante de fatores psicogénicos, então a prova de provocação deverá ser repetida utilizando um protocolo em dupla ocultação contra placebo, que é também considerado o protocolo ideal em contexto de investigação clínica.

A dose inicial a administrar deve ser suficientemente baixa para ser previsivelmente tolerada e depende da dose que originou a reação, do tipo e gravidade da reação, bem como da via de administração utilizada na prova de provocação (oral ou parentérica). As doses seguintes devem ser incrementadas consoante os casos (duplicadas, quintuplicadas ou decuplicadas) em intervalos de 15-30 minutos nos casos em que existe clínica prévia de reação imediata. Nos doentes com manifestações tardias, o intervalo de progressão pode ser ajustado ao tempo previsto de reação. Nestes casos, pode ainda ser necessário prolongar a administração do fármaco suspeito depois de uma prova inicial negativa no hospital. Nesta situação, um plano escrito de ação deve ser fornecido ao doente de forma a permitir o auto-tratamento de uma reação alérgica e o contacto imediato com o médico, serviço ou unidade responsável pelo procedimento.

Uma reação negativa indica que o doente não é sensível no momento da provocação. No entanto, podem ocorrer ocasionalmente reações falsamente negativas devido à ausência de co-fatores como infeção vírica ou exercício. Teoricamente, também é possível que o fármaco provoque uma sensibilização ou re-sensibilização, embora haja ainda falta de evidência de que isso ocorra. A prova deve ser interrompida logo que ocorra uma reação considerada significativa. Após o final da prova, o doente deve ser mantido em vigilância por um período variável, habitualmente de 2 a 6 horas, ou mais, se a história clínica o justificar. Frequentemente, é útil programar uma reavaliação após alguns dias, para verificar o aparecimento tardio de sintomas.

As provas de provocação com fármacos, como diagnóstico de hipersensibilidade, devem ser realizadas apenas após se terem realizado outros procedimentos válidos de diagnóstico ou se o diagnóstico permanece em dúvida. (1,2)

Indicações:

- Confirmar ou excluir uma reação de hipersensibilidade a um fármaco (gold-standard).
- Demonstrar tolerância a um fármaco alternativo. (1,2)
- É especialmente necessária para os Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs), anestésicos locais, antibióticos que não os beta-lactâmicos, e antibióticos beta-lactâmicos quando os testes cutâneos são negativos.
- Quando a história clínica tem um valor preditivo positivo favorável, as provas de provocação a fármacos podem ser realizadas diretamente com um fármaco alternativo.
- A via oral é a preferencial, sempre que possível.

Precauções e contraindicações:

- Contraindicadas em RHS não controláveis ou potencialmente fatais:
- Reações cutâneas graves (ex.: SSJ/NET, DRESS, vasculites, AGEP).
- Reações sistêmicas (ex.: DRESS), envolvimento de órgãos internos, reações hematológicas.
- Na anafilaxia podem ser realizadas após avaliação do risco/benefício.

- Não estão indicadas quando:
- A probabilidade de o fármaco suspeito ser necessário é baixa e existem várias alternativas não estruturalmente relacionadas.
- Doença grave concomitante ou gravidez (exceto se o fármaco for essencial nessa doença ou necessário durante a gravidez ou parto).

As provas de provocação a fármacos não podem ser realizadas fora do ambiente hospitalar. Estas devem ser realizadas por especialistas altamente treinados nos procedimentos de provocação assim como no tratamento de anafilaxia, com equipamento de reanimação prontamente disponível e com acesso direto a tratamento de emergência. (1,2)

Bibliografia:

- Ordem dos Médicos - Manual de Boas Práticas em Imunoalergologia [Internet]. 2011. Available from: https://ordemosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Imuno_Manual_Boas_Praticas_2011_2012.pdf
- Demoly P, Adkinson NE, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on Drug Allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37. doi:10.1111/all.12350

4. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os AINEs são fármacos amplamente utilizados pelas suas propriedades antipirética, analgésica e anti-inflamatória. O ácido acetilsalicílico (Aspirina®), em 1893, foi o primeiro composto sintetizado com estas características. Desde então, muitos outros fármacos com atividade semelhante surgiram e são hoje utilizados. (1)

Epidemiologia:

- Segunda classe de fármacos, depois dos antibióticos, com maior prevalência de RHS.
- Prevalência global entre 0.6-6.7%.
- Prevalência de RHS superior em indivíduos com asma e/ou rinosinusite crónica com pólipos nasais (Doença Respiratória Exacerbada por AINEs), podendo atingir os 26%. (1)

Mecanismo de ação:

As RHS aos AINEs, segundo a OMS, preenchem os critérios de reações adversas tipo B, isto é, imprevisíveis, que ocorrem em indivíduos suscetíveis e são independentes da dose. Podem ainda ser subdivididas em alérgicas, se mediadas imunologicamente, ou não alérgicas se tiverem por base processos não imunológicos. A altura na qual surge a reação (imediate ou tardia) reflete o mecanismo imunológico (IgE ou mediado por células T) ou não imunológico (reatividade cruzada) subjacente.

A vasta maioria das RHS imediatas relacionam-se com metabolismo anormal do ácido araquidónico e não com a IgE. Os AINEs exercem ação inibitória sobre a enzima ciclooxigenase tipo 1 (COX-1) (com a exceção dos COXIBs, que são inibidores seletivos da ciclooxigenase tipo 2 (COX-2), e com isto diminuem a síntese de Prostaglandina E, responsável pela estabilização dos mastócitos e eosinófilos. A desgranulação destas células e a libertação dos seus mediadores despoletam as manifestações clínicas associadas às RHS. (2, 3)

A maior parte dos doentes com hipersensibilidade a AINEs apresenta sintomas com a ingestão de mais do que um AINE, quimicamente não relacionado, pelo fator comum de inibição da COX-1. Nos doentes em que a reação é seletiva a um AINE específico (ou mais de um, mas pertencente ao mesmo grupo químico) e que toleram AINEs quimicamente não relacionados, é importante pensar num mecanismo imunológico subjacente e prosseguir estudo alérgico. (2, 4, 5)

Manifestações clínicas:

Em indivíduos suscetíveis, as RHS podem atingir diversos órgãos e sistemas como pele, vias aéreas, trato gastrointestinal ou outros, e as manifestações clínicas variam desde rinorreia, dispneia, exantema, urticária ou anafilaxia.

Os AINEs podem ser o fator de agudização de uma patologia já conhecida ou desencadeante da sintomatologia. Dentro das RHS a AINEs, estas podem ser divididas em 5 classes: (1, 6, 7)

Mecanismo não imunológico (inibição da COX-1)

- Doença respiratória exacerbada por AINEs.
- Doença cutânea exacerbada por AINEs.
- Angioedema/ Urticária induzida por AINEs.

Mecanismo imunológico (IgE e células T)

- Anafilaxia ou Angioedema/ Urticária induzida por um único AINE.
- Reação tardia induzida por um único AINE.

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** efeitos adversos gastrointestinais como enfiamento, náuseas, vômito, diarreia ou epigastralgia são os mais frequentes. Por vezes pode haver alteração da função renal ou atingimento cardiovascular (diclofenac e COXIBs têm maior risco de eventos trombóticos como enfarte), tal como aumento da pressão arterial, agravamento de insuficiência cardíaca e palpitações.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** efeitos no sistema nervoso central (dor de cabeça, tontura e sonolência). Os AINEs podem ter efeitos hematológicos - interferir na coagulação sanguínea e aumentar o risco de sangramento. Isso é mais provável de ocorrer em indivíduos que tomam doses mais altas ou aqueles com distúrbios hemorrágicos preexistentes.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** danos hepáticos ou testes de função hepática anormais. Indivíduos com condições hepáticas preexistentes ou que tomam doses altas de AINEs têm um leve aumento no risco. (8)

Métodos de diagnóstico:

Os métodos de diagnóstico com testes cutâneos (testes cutâneos por picada, ID e epicutâneos) apenas têm interesse nas suspeitas de reação mediada imunologicamente (IgE e células T), já referidas.

Contudo, com a exceção das pirazolonas, o uso de testes cutâneos no estudo de RSH a AINEs, não está validado para os outros fármacos, assim como também não estão os testes in vitro para determinação de IgE específica. O Teste de Ativação de Basófilos (TAB) parece ter interesse, particularmente para o metamizol, mas não se encontra suficientemente estandardizado para ser recomendado por rotina. (4)

A colheita dos níveis de triptase durante a reação e a sua comparação com valores basais pode auxiliar na investigação, uma vez que níveis aumentados exclusivamente na reação são a favor de reação mediada por IgE. (9)

Pirazolonas (Metamizol)Testes cutâneos por picada:

- 400 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 4 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 1% e 10% em vaselina

Doentes com reação de hipersensibilidade exclusivamente ao metamizol devem realizar testes cutâneos:

Se positivo: confirmação do mecanismo imunológico, deve ser excluída reatividade cruzada com outras classes de AINEs.

Se negativo: reação ligeira-moderada – realização de prova de provocação oral com metamizol de forma a confirmar ou excluir hipersensibilidade; anafilaxia - aconselhável realização de prova de provocação oral para fornecer uma alternativa segura (paracetamol, nimesulida ou inibidor seletivo de COX-2). (10-12)

Outros AINEs (concentrações não validadas):

Ácido acetilsalicílico (7)

Prick e ID são pouco utilizados e geralmente negativos.

Testes cutâneos por picada:

- 1 a 2 mg/ml (1 caso em doente com urticária)

Testes cutâneos ID:

- 0.1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 10% em vaselina

Paracetamol (14)

Testes cutâneos por picada:

- Formulação endovenosa (EV) de paracetamol diluído em solução salina 0.9% a 10 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 0.1%; 1%; 5% e 10% em vaselina

Outros AINES (ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenac, fenoprofeno, meloxicam, ácido mefenâmico, nimesulide)

Testes cutâneos por picada:

- Pó tal qual

Testes cutâneos ID:

- 0.1 mg/ml (apenas se disponíveis em formulação estéril)

Testes epicutâneos:

- 10% em vaselina

Segundo o *Position Paper* ENDA/EAACI 2013, os testes por picada com o pó do fármaco podem ser realizados diluindo o comprimido/cápsula em soro fisiológico e utilizando a máxima concentração possível de forma a tornar o teste o mais sensível possível. No caso dos fármacos não hidrossolúveis utiliza-se a suspensão saturada do mesmo. (9)

COXIBs (celecoxib, etoricoxib e valdecoxib)

Testes cutâneos por picada:

- Pó *tal qual*

Testes epicutâneos:

- 1% a 10% em vaselina

Raramente responsáveis por RHS tipo I, embora haja relatos de casos de anafilaxia com celecoxib ou etoricoxib. (13)

Bibliografia:

1. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–32. doi:10.1111/all.12260
2. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID exacerbated respiratory disease (NERD) - a EAACI position paper. *Allergy*. 2018;74(1):28–39. doi:10.1111/all.13599
3. Malskat WS, Knulst AC, Bruijnzeel Koomen CA, Röckmann H. Tolerance to alternative cyclooxygenase 2 inhibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(1):20. doi:10.1186/2045-7022-3-20

4. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo Journal International*. 2018;27(4):114–21. doi:10.1007/s40629-018-0064-0
5. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66(7):818–29. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
6. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice? *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2015;7(4):312. doi:10.4168/aair.2015.7.4.312
7. Makowska J, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: Diagnostic approach in patients with chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(8). doi:10.1007/s11882-015-0552-y
8. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
10. Machado-Alba JE, Urbano-Garzón SF, Gallo-Gómez YN, Zuluaga S, Henao Y, Parrado-Fajardo IY. Severe anaphylaxis reaction from dipyrone without a history of hypersensitivity. case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2017;45:8–11. doi:10.1016/j.rcae.2015.11.011
11. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: Immediate and delayed responses. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;169(4):223–30. doi:10.1159/000444798
12. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
13. Couto M, López-Salgueiro R, Gaspar. Anaphylaxis to etoricoxib. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018;28(2):135–6. doi:10.18176/jiaci.0221
14. Numata T, Fukushi R, Ito T, Tsuboi R, Harada K. Acetaminophen anaphylaxis diagnosed by Skin Prick test. *Allergology International*. 2016;65(4):490–1. doi:10.1016/j.alit.2016.04.019

5. Corticosteróides

Utilizados transversalmente nos diversos campos da medicina pelas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Primeira linha no tratamento de doenças alérgicas.

Epidemiologia:

A RHS imediatas a corticosteróides são raras.

- Formulações tópicas: 2.9 – 6%. Hidrocortisona e budesonida são os mais frequentemente envolvidos.
- Formulações sistémicas: <1%. Hidrocortisona e metilprednisolona são os mais frequentemente envolvidos, e, juntamente com a prednisolona, os mais associados a anafilaxia.

Mecanismo de ação:

RHS sobretudo mediadas por IgE e células T.

Fatores de risco:

Atopia, dermatites inflamatórias (atópica, de contacto, psoríase), alergia a outros fármacos, transplante renal, úlceras dos membros inferiores, tratamentos prolongados, exposição prévia a formulações parentéricas, intolerância à aspirina.

Reações adversas descritas:

São medicamentos responsáveis por numerosos efeitos secundários, principalmente quando as doses fisiológicas são ultrapassadas e para tratamentos de longa duração. Os efeitos secundários são sobreponíveis para as diferentes moléculas e formulações, embora com frequências diferentes. Para uma cobertura mais exaustiva do tema deverá ser consultado o Resumo das Características do Medicamentos (RCM) do respetivo fármaco.

- **Comuns (1 a 10%):** ansiedade, agitação, agressividade, irritabilidade, tonturas, infeções oportunistas, síndrome de Cushing, retenção de sódio, retenção de fluídos, diminuição da tolerância à glicose, hipertensão arterial, insónia, perturbações afetivas (humor depressivo e eufórico), catarata, úlcera péptica, atrofia da pele, acne, fraqueza muscular, atraso do crescimento, menstruação irregular, hipocaliémia.

- **Raras (0.01 a 0.1%):** calcifilaxia.

Reatividade cruzada:

A reatividade cruzada (ver tabela 1) é frequente dentro de cada grupo, sendo também observada, em menor grau, entre os grupos A e D2. Os corticosteróides dos grupos C e D1 raramente cursam com reações de HS e, geralmente, não interagem com corticosteróides de outros grupos. Os corticosteróides que apresentam substituição no grupo metil C16 ou alteração do éster em C17, como é o exemplo do furoato de mometasona e do propionato de fluticasona, apresentam características próprias, impedindo a ligação proteína-hapteno, o que justifica o baixo risco de sensibilização primária a estes corticosteróides e o baixo risco de reatividade cruzada.

Grupo	Estrutura	Reatividade cruzada:
A — Tipo de Hidrocortisona		
· Hidrocortisona	Éster ou tioéster de cadeia curta em C21	Dentro do grupo
· Metilprednisolona		Com isômero budesonida-(S) e grupo D2
· Prednisolona		
B — Tipo de Triancinolona acetonida		
· Desonida	C16, C17-cis-cetal or -diol	Dentro do grupo
· Fluocinolona		Isômero budesonida-(S) tem reatividade cruzada com grupos A e D2
· Triamcinolona		
C — Tipo de Betametasona	Substituição C16-metilo	
C1		
· Betametasona	Não esterificado	Betametasona e/ou dexametasona e grupo B
· Dexametasona		
· Desoximetasona		
C2		
· Diflucortolona	Ésteres estáveis (valerato, propionato, diflucortolona valerato, flumetasona pivalato)	Nenhum padrão significativo de reatividade cruzada observado
· Fluocortolona		
· Clorcortolona		
D—Tipo de Butirato de hidrocortisona-17	Éster de cadeia longa em C17 ou C17 e C21 com ou sem substituição C16-metilo	
D1		
· Clobetasol-17-propionato	Substituição C16-metilo no anel B	Reatividade cruzada rara entre dipropionato de aclometasona e o grupo A, budesonida, grupo D2
· Dipropionato de betametasona		
· Furoato de mometasona		
· Dipropionato de aclometasona		
D2	Ausência de éster de cadeia longa e substituição metil	Dentro do grupo
· Butirato de hidrocortisona-17	Pró-fármacos lipofílicos que penetram facilmente na pele	Com corticosteroides do grupo A
· Valerato de hidrocortisona		Com o isômero budesonida-(S)

Tabela 1. Reatividade cruzada entre os diferentes grupos de corticosteroides. Tabela adaptada de Broyles AD et al.

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Acetato de metilprednisolona:* 40 mg/ml
- *Succinato de metilprednisolona:* 40 mg/ml
- *Succinato de hidrocortisona:* 100 mg/ml
- *Succinato de prednisolona:* 10-30 mg/ml
- *Fosfato de betametasona:* 4-6 mg/ml
- *Fosfato de dexametasona:* 4 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- *Acetato de metilprednisolona:* 4 mg/ml
- *Succinato de metilprednisolona:* 4 mg/ml

- *Succinato de hidrocortisona*: 10mg/ml; 25 mg/ml
- *Succinato de prednisolona*: 0.1 mg/ml
- *Fosfato de betametasona*: 4-6 mg/ml
- *Fosfato de dexametasona*: 4 mg/ml

Excipientes:

- *Polietilenoglicol*: Prick com Metilprednisolona Acetato (PEG 3350) – 40 mg/ml; ID – 4 mg/ml (utilizar Metilprednisolona Succinato sem PEG para controlo); ou utilizar o extrato comercial PEG 1500 Roxall® para Prick – 100 mg/ml (10%)
- *Carboximetilcelulose*: Prick – 5 mg/ml; ID – 0.05 mg/ml
- *Polissorbato 80*: Prick – 0.4 mg/ml; ID – 0.04 mg/ml
- *Álcool benzílico*: Prick – 10 mg/ml; ID – 1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- Os corticoides estão disponíveis em extrato para testes epicutâneos.
- *Budesonida*: 0.01% em vaselina
- *Valerato de Betametasona*: 1% em vaselina
- *Triamcinolona acetona*: 1% em vaselina
- *Tixocortol pivalato*: 0.1% em vaselina
- *Dipropionato de aclometasona*: 1% em vaselina
- *Propionato de clobetasol*: 1% em vaselina
- *Fosfato dissódico de dexametasona*: 1% em vaselina
- *Butirato de hidrocortisona*: 1% em etanol

Outros:

- *Dipropionato de betametasona*: 1% em etanol
- *Dipropionato de beclometasona*: 1% em etanol
- *Butirato de clobetasona*: 1% em etanol
- *Acetato de fluprednido*: 0.01% em etanol
- *Propionato de fluticasona*: 1% em dimetilsulfóxido/etanol 50/50
- *Fluocortolona*: 1% em etanol
- *Acetonido de fluocinolona*: 1% em etanol
- *Hidrocortisona*: 1% em dimetilsulfóxido/etanol 50/50
- *Aceponato de metilprednisolona*: 1% em etanol
- *Furoato de mometasona*: 0.01% em etanol

Nota: A leitura dos testes epicutâneos deve ser efetuada às 48 horas (D2) e 72 horas (D3) ou 96 horas (D4) após a sua colocação, mas podem também ser feitas leituras mais tardias (em D7 ou D10), tendo em conta a elevada frequência de reações diferidas no tempo.

Bibliografia:

1. Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2010;10(4):273–9. doi:10.1097/aci.0b013e32833b1f34
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
3. Baker A, Empson M, The R, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: A case series and literature review. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(3):669–76. doi:10.1111/cea.12441
4. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids: Evaluation and management. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16(3). doi:10.1007/s11882-016-0596-7
5. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
6. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
7. Coutinho I, Pita, J, Moura A, Alves M, Loureiro C, Todo Bom A. Hipersensibilidade a corticosteroides – uma revisão. *Revista Portuguesa de Imunologia*. 2020;28(3). doi:10.32932/rpia.2020.09.039

6. Penicilinas

Grupo dos beta-lactâmicos.

Pertencem ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos e são normalmente usadas para tratar infecções causadas por organismos gram-negativos e gram-positivos.

Indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina são mais suscetíveis de receber terapia antibiótica alternativa, o que pode levar a despesas adicionais, internamento prolongado, e aumento do risco de infecção por organismos resistentes, tais como *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Clostridium difficile*, e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. (1)

Epidemiologia:

A alergia à penicilina é uma das alergias medicamentosas mais comumente relatadas, com uma prevalência de 5% a 10%. A prevalência é mais elevada entre doentes hospitalizados, de 11% a 15%. (1)

Apesar da frequência relatada, a evicção da penicilina não é necessária na grande maioria dos doentes. Aproximadamente 90% a 95% dos doentes com suspeita de alergia à penicilina podem tolerar uma prova de provocação oral após uma avaliação apropriada da alergia.

A sensibilização à penicilina tem vindo a diminuir a cada 10 anos e, após 20 anos, menos de 1% dos doentes com os sintomas clínicos compatíveis com uma reação alérgica preservam a sua sensibilização.

Anafilaxia: 0.015-0.04% (1.5-4/10 000) dos doentes tratados; 1.23/10 000 injeções na população pediátrica e adultos jovens; 2.17/10 000 em tratamento profilático no recrutamento de militares saudáveis. (2)

Mecanismo de ação:

As penicilinas contêm um anel ativo, o anel beta-lactâmico, fazendo parte de todas as classes de antibióticos beta-lactâmicos, como as aminopenicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos. Todas as penicilinas têm a mesma estrutura básica: um ácido 6-aminopenicilânico, e um anel tiazolidina unido a um anel beta-lactâmico que leva um grupo amino livre (cadeia lateral que contribui para o nome específico da penicilina). (2)

A penicilina é uma substância de baixo peso molecular e por si só não é capaz de estimular o organismo e produzir resposta imunológica. É degradada e metabolizada no organismo, através da abertura espontânea do anel beta-lactâmico, e ganha imunogenicidade quando se liga às proteínas do soro da membrana celular, formando ligações covalentes estáveis conhecidas como haptenos. Aproximadamente 95% da penicilina degrada-se para formar um complexo *benzylpenicilloyl*, chamado determinante major. A restante penicilina permanece na sua forma nativa (benzilpenicilina) ou degrada-se ainda mais para formar determinantes *minor*. (1,3)

Em relação à classificação, de acordo com o mecanismo imunológico, consideram-se quatro tipos de reação: tipo I - mediada por anticorpos de tipo IgE; tipo II - mediada por anticorpos de tipo IgG ou IgM; tipo III - mediada por imunocomplexos formados em circulação ou no local afetado; e tipo IV - mediada por células.

Hipersensibilidade imediata mediada por IgE:

A molécula de penicilina pode abrir espontaneamente, e na presença de um grupo de aminoácidos forma ligações estáveis e covalentes.

Diferentes metabolitos gerados pela penicilina:

- Determinante principal ou major: *benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL)* - corresponde a 95% dos antígenos penicilínicos.
- Determinantes minor: *benzylpenicilloic, benzyl penicinellic, benzylpenamaldate, benzyl penaldate, benzyl penicoyl, benzyl penicilanyl* - correspondem a 5% dos antígenos penicilínicos. Uma combinação de determinantes menores, referida como mistura de determinantes menores (*MDM*), tem sido utilizada para o teste cutâneo.
- Detecção de sIgE contra o determinante principal: PPL.
- Detecção de sIgE contra componentes menores: *MDM*.
- Detecção de sIgE contra cadeias laterais.

Hipersensibilidade tardia mediada por células:

Tanto a estrutura do anel beta-lactâmico, como a molécula inteira (estrutura central e o grupo amino-benzil da cadeia lateral) são reconhecidos pelas células T (4-6).

Fatores de risco:

Reação anafilática prévia, comorbidades como doença cardiovascular, problemas respiratórios ou oncológicos e terapêutica com beta-bloqueantes (2).

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea (urticária, eritematosa, morbiliforme), prurido, candidíase, infecção micótica vulvovaginal.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** dermatite esfoliativa, angioedema, edema laríngeo, anafilaxia, descoloração lingual, colite pseudomembranosa.
- **Muito raras (<0.01%):** hepatite, icterícia colestática, nefrite intersticial, alterações no hemograma, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, agranulocitose, convulsões, tonturas, dor articular, febre. (4)

Reatividade cruzada:

Vários estudos relatam a reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas de primeira geração. Existe, mas é rara, a reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas de terceira e quarta geração. (6)

Métodos de diagnóstico:

Para uma reação imediata à penicilina ou outro antibiótico beta-lactâmico, deve ser avaliado um anticorpo IgE ao anel beta-lactâmico comum, bem como a uma possível cadeia lateral. Os extratos comerciais mais usados são da ImmunoCAP® Thermo-Fisher, que está disponível para um número limitado de penicilinas: penicilina G, penicilina V, amoxicilina e ampicilina. A baixa sensibilidade das IgE específicas (0%-50%) limitou a sua utilização e parece estar correlacionada com a gravidade da reação. (1)

Foram desenvolvidos testes cutâneos e testes in vitro para identificar uma sensibilização a determinante major/minor e/ou cadeia lateral, diminuindo assim o risco para um resultado positivo na prova de provocação oral. (7,8)

Aqui encontram-se as concentrações máximas não irritativas para os testes cutâneos. Recomenda-se que as diluições sejam feitas com solução salina, em vez de água esterilizada, para diminuir a possibilidade de falsos-positivos. (1,9,10)

Testes cutâneos por picada:

- PPL (BP-OL, DAP® Diater): 6x10⁻⁵ M
- MDM (MD, DAP® Diater): 2x10⁻² M
- Benzilpenicilina: 10000 UI
- Amoxicilina (Amoxicillin, DAP® Diater): 20 mg/ml
- Ampicilina: 20 mg/ml
- Piperacilina: 20 mg/ml
- Ticarcilina: 20 mg/ml

Testes ID:

- PPL (BP-OL, DAP® Diater): 6x10⁻⁵ M
- MDM (MD, DAP® Diater): 2x10⁻² M
- Benzilpenicilina: 10000 UI
- Amoxicilina (Amoxicillin, DAP® Diater): 20 mg/ml
- Ampicilina: 20 mg/ml
- Piperacilina: 20 mg/ml
- Ticarcilina: 20 mg/ml

Testes epicutâneos:

- Benzilpenicilina: 5-10% em vaselina
- Amoxicilina: 5-10% em vaselina
- Ampicilina: 5-10% em vaselina

Em doentes que relatam sintomas compatíveis com reações graves ou que tenham apresentado sintomas leves, mas que estão em risco, deve ser ponderada a utilização de uma concentração para testes intradérmicos mais baixa (1/100 a 1/10), aumentando até à concentração máxima descrita acima. (9,1)

No grupo de doentes de alto risco, p.ex. AGEF, reações bolhosas graves, como SSJ/NET, e DRESS, os testes epicutâneos podem ser usados. Em caso de resultados positivos, os testes intradérmicos podem ser evitados. Em caso de negatividade no teste epicutâneo, os testes intradérmicos de leitura tardia poderão ser equacionados (não é consensual em reações bolhosas graves). Embora as provas de provocação oral estejam contraindicadas, existe alguma controvérsia em relação à sua utilidade em situações de fármacos imprescindíveis ao tratamento do doente, particularmente no DRESS.

Comentários:

- As reações que ocorrem após o teste cutâneo podem assemelhar-se aos sintomas originais. Onze por cento dos doentes, a maioria com teste cutâneo positivo, desenvolveram sintomas sistémicos: amoxicilina em 50% desses casos, PPL em 29%, MDM em 15% e ampicilina em 6%. (2)
- Estudos retrospectivos mostraram que quanto maior o intervalo de tempo entre a reação inicial e o teste cutâneo, menor a probabilidade de uma resposta positiva ser obtida. Por exemplo, num estudo com 24 doentes que foram positivos aos testes cutâneos a amoxicilina, os resultados foram negativos após repetição do teste aos 5 anos. (1,3,5,8)
- A história natural da alergia às penicilinas indica que os doentes podem perder a sensibilidade e tornar-se negativos ao longo do tempo. (1,2)

Bibliografia:

1. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
3. Azevedo S., *Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos*. Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf
4. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
5. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(5):918–24. doi:10.1016/s0091-6749(99)70439-2
6. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: Diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019;15(7):707–21. doi:10.1080/1744666x.2019.1619548
7. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153–60. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961–72. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
10. Biswas P, Anuradha H, Shivamurthy M. Assessment of drug hypersensitivity with non-irritating concentrations of antibacterial agents for allergic skin tests: A Review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2014;3(4):1. doi:10.5455/2319-2003.ijbcp20140801

7. Cefalosporinas

Grupo dos beta-lactâmicos.

Pertencem ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos, e são derivadas do fungo *Cephalosporium* (ou *Acremonium*). (1)

Apresentam ácido 7-aminocefalosporânico composto pelo anel betalactâmico e pelo anel di-hidrotiazina. São classificadas em antibióticos de primeira, segunda, terceira, quarta e quinta geração (Tabela 1). (2,3)

Cefalosporina 1ª Geração	Cefalosporina 2ª Geração
Cefazolina	Cefamandol
Cefalotina	Cefuroxima
Cefalexina	Cefonicide
Cefradina	Ceforanide
Cefadroxil	Cefaclor
	Cefprozil
	Loracarbef
	Cefotetam
	Cefoxitina
Cefalosporina 3ª Geração	Cefalosporina 4ª Geração
Cefpodoxime	Cefepima
Ceftriaxona	Cefpirona
Cefotaxima	
Ceftizoxima	
Ceftazidima	
Cefoperazona	
Ceftibuteno	
Cefixima	
Cefatamet	
Cefalosporina 5ª Geração	
Ceftobiprole	
Ceftaroline (disponível no Brasil)	

Tabela 1. Classificação das Cefalosporinas

Epidemiologia:

As reações adversas a cefalosporinas afetam cerca de 0,5 a 2,5% dos doentes. A alergia às cefalosporinas é 10 vezes menos comum do que a alergia a penicilinas. (2)

A incidência de anafilaxia em cefalosporinas e outros beta-lactâmicos ainda não foi muito estudada, mas

estima-se ser menor do que com a penicilina. Estudos sugerem que reações anafiláticas às cefalosporinas são raras, entre 0.0001 a 0.1%. (2)

Fatores de risco:

Reação anafilática prévia, comorbilidades como doença cardiovascular, problemas respiratórios ou oncológicos e terapêutica com beta-bloqueantes. (4)

Reações adversas descritas:

As cefalosporinas geralmente causam poucos efeitos adversos:

- **Comuns (1% a 10%):** dor abdominal, diarreia, dispepsia, cefaleias, gastrite, náuseas e vômitos, anorexia.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** candidíase oral, tromboflebite com administração IV, eritema, eritema multiforme, exantema, urticária, angioedema, convulsões, tontura, vertigem, hiperatividade, sonolência, atividade epileptogénica, mal-estar, fadiga, fraqueza, afrontamentos, dor no peito, aumento da LDH, aumento da fosfatase alcalina, derrame pleural, dispneia, desconforto respiratório, tosse, rinite, pesadelos, nervosismo / ansiedade, insónia, confusão.
- **Muito raras (menos de 0.01%):** prurido anal, colite pseudomembranosa, SSJ/NET, edema facial, nefrotoxicidade, nefrite intersticial, nefropatia indefinida, anafilaxia. (4)

Reatividade cruzada:

A maioria das RHS às cefalosporinas são dirigidas à cadeia lateral do grupo R e não à molécula central do anel beta-lactâmico. Podem ter cadeias laterais R1 ou R2 semelhantes ou idênticas, o que pode tornar mais provável a reatividade cruzada (Tabela 2). (2,3)

Métodos de diagnóstico:

Pode ser útil realizar também testes cutâneos com penicilinas quando os doentes apresentam uma possível sensibilidade às cefalosporinas, particularmente os das gerações anteriores, que incluem as aminocefalosporinas (cefaclor, cefalexina) e cefadroxil. (6)

Testes cutâneos por picada:

- 2 a 20 mg/ml

Testes cutâneos por ID:

- 2 a 20 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 5% a 30% em vaselina

Vários estudos indicam que, para a cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, cefazidima, cefazolina, cefalexina, cefaclor e cefatrizina, mas não para a cefepima, concentrações até 20 mg/ml não são irritativas e podem melhorar a sensibilidade sem afetar a especificidade. (2,6)

	Cefazolina 1ªG	Cefaclor 2ªG	Cefadroxil 1ªG	Cefamandole 2ªG	Cefdinir 3ªG	Cefepima 4ªG	Cefixima 3ªG	Cefoperazone 3ªG	Cefotaxima 3ªG	Cefotetano 2ªG	Cefoxitina 2ªG	Cefpiroma 4ªG	Cefpodoxima 3ªG	Cefprozil 2ªG	Ceftazidima 3ªG	Ceftolozana 2ªG	Ceftibuteno 3ªG	Ceftizoxima 3ªG	Ceftriaxona 3ªG	Cefuroxima 2ªG	Cefalexina 1ªG	Cefaloridina 1ªG	Cefradina 1ªG	Cefditoreno 3ªG	Ceftarolina 5ªG	Amoxicilina	Ampicilina	Penicilina G	Aztreonam	
Cefazolina 1ªG	-																													
Cefaclor 2ªG		- s s											s							i		i				s	i			
Cefadroxil 1ªG		s	- s										i							i		i				i	s			
Cefamandole 2ªG		s	s	-				s		i			s							s		s				s	s			
Cefdinir 3ªG					-		s																							
Cefepima 4ªG						- s		i				i i		s s				i i	s					i					s	
Cefixima 3ªG					s	s	-	s				s s		s s				s s	s					s					s	
Cefoperazone 3ªG				s				- s																						
Cefotaxima 3ªG						i s		-				i i		s s				i i	s					i					s	
Cefotetano 2ªG				i				s		-																				
Cefoxitina 2ªG											-									i		i							s	
Cefpiroma 4ªG						i s		i				- i		s s				i i	s					i					s	
Cefpodoxima 3ªG						i s		i				i -		s s				i i	s					i					s	
Cefprozil 2ªG		s	i	s									-							s		s				i	s			
Ceftazidima 3ªG						s s		s				s s		- i				s s	s					s					i	
Ceftolozana 2ªG						s s		s				s s		i -				s s	s					s					i	
Ceftibuteno 3ªG																	- i													
Ceftizoxima 3ªG						i		i				i i		s s		i -		i s						i					s	
Ceftriaxona 3ªG						i		i				i i		s s		i -		s						i					s	
Cefuroxima 2ªG						s s		s				i s s		s s				s s	-					s					s	
Cefalexina 1ªG		i	i	s										s							-		i				s	i		
Cefaloridina 1ªG												i										-							s	
Cefradina 1ªG		i	i	s										s							i		-				s	i		
Cefditoreno 3ªG						i s		i				i i		s s				i i	s					-					s	
Ceftarolina 5ªG																										-				
Amoxicilina		s	i	s										i							s		s				-	s		
Ampicilina		i	s	s										s							i		i				s	-		
Penicilina G												s										s							-	
Aztreonam						s s		s				s s																		-

Tabela 2. A reatividade cruzada da cefalosporina. Esta matriz indica a cinzento uma cadeia lateral semelhante (s) ou laranja uma cadeia lateral idêntica (i). As caixas vazias indicam uma falta de semelhança de cadeia lateral. Tabela adaptada de Broyles et al. (2)

Comentários:

- Cefalosporinas, especialmente cefaclor e cefprozil, podem causar reações semelhantes às do *soro-like*. Elas também conduzem menos frequentemente a reações adversas cutâneas graves (SCARs) e eosinofilia isolada. (2,8)
- Semelhante aos dados sugestivos de perda de sensibilidade às penicilinas, doentes com alergia mediada por IgE às cefalosporinas podem perder sensibilidade ao longo do tempo. (3,9)
- Interações com o álcool. Tal aumento eventualmente provoca sintomas como náuseas, vômitos, cefaleias, dificuldade respiratória e dores no peito. (4)

Bibliografia:

1. Newsom SW. Post penicillin antibiotics: From acceptance to resistance?: E. M. Tansey and L. A. Reynolds, The Wellcome Trust, London, UK, 2000. ISBN 1-841290-12-2
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
3. Farinha S, Cardoso BK, Tomaz E, Inácio I. Perfis de sensibilização às cefalosporinas na prática clínica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2018; 26 (4): 263-271.
4. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12. doi:10.1111/all.12142
7. Azevedo S., *Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos*. Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf
8. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-60. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x
9. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-72. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x

8. Carbapenemos

Grupo dos beta-lactâmicos.

Os carbapenemos têm um espectro bactericida muito amplo e uma estrutura que confere uma alta resistência a beta-lactamases, servindo como agentes altamente potentes contra gram-positivos e gram-negativos, incluindo bactérias anaeróbicas.

Estruturalmente apresentam um anel tiazolidínico, à semelhança dos restantes beta-lactâmicos, com uma ligação dupla entre C-2 e C-3 (insaturadas) e a substituição de um átomo de carbono em vez de enxofre em C-1. (1,2)

Os fármacos incluídos neste grupo são: imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem.

Epidemiologia:

A incidência relatada de hipersensibilidade associada a carbapenemos na população em geral é estimada em 1 a 3%. (3,4)

Mecanismo de ação:

Inibem a síntese da parede celular bacteriana através da ligação às *penicillin-binding proteins*, interferindo na formação da parede celular (5).

Em relação à classificação de acordo com o mecanismo imunológico, consideram-se quatro tipos de reação: Tipo I - mediada por anticorpos de tipo IgE; Tipo II - mediada por anticorpos de tipo IgG ou IgM; Tipo III - mediada por imunocomplexos formados em circulação ou no local afetado; Tipo IV - mediada por células. A haptização está demonstrada para as RHS a carbapenemos (5-9).

Fatores de risco:

Uma reação anterior com risco de vida, como choque anafilático com penicilina. Doença concomitante, como doença cardiovascular, problemas respiratórios ou oncológicos. Doentes medicados com beta-bloqueantes. (10)

Reações adversas descritas:

Geralmente são bem tolerados. (6)

• **Comuns (1% a 10%):** eritema e edema no local da injeção, obstipação, náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, cefaleias, anemia, anemia hipocrômica, eventos hemorrágicos (incluindo hemorragia gastrointestinal, melena, epistáxis, hemoperitoneu), trombocitopenia, dispneia, apneia, faringite, hipoglicemia.

• **Raras (0.01% a 0.1%):** febre, sudorese, cianose periférica, exantema, prurido, arrepios, infecção vaginal por fungos, eructação, monilíase oral/candidíase, flatulência, dispepsia, tontura, convulsões, parestesias, sonolência, síncope, astenia, confusão, tontura, insónia, ansiedade, dor torácica e pélvica, edema periférico, urticária, úlcera de pressão, taquicardia, bradicardia, hipotensão, hipocaliemia, insuficiência renal, aumento da creatinina.

• **Muito raras (menos de 0.01%):** diarreia relacionada ao *Clostridium difficile*, agitação, depressão, visão turva, tosse, disúria, irritabilidade, aumento de peso.

Reatividade cruzada:

Estudos na última década, realizados quer em adultos quer em crianças, têm demonstrado uma ausência ou uma taxa muito baixa (1%) de reatividade cruzada entre penicilinas e carbapenemos. Contudo, um estudo antigo (de 1988) relatou a incidência de reatividade cruzada entre a penicilina e o imipenem como sendo 47%, e uma revisão retrospectiva de 2004 determinou uma incidência de alergia a carbapenemos em 11% dos pacientes alérgicos à penicilina. (11-15)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Imipenem*: 0.5 a 1 mg/ml
- *Meropenem*: 1 mg/ml
- *Ertapenem*: 1 mg/ml

Testes cutâneos por ID:

- *Imipenem*: 0.5 a 1 mg/ml
- *Meropenem*: 1 mg/ml
- *Ertapenem*: 1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- *Imipenem*: 20% em vaselina (7)
- *Meropenem*: 1% a 20% em vaselina (8)
- (2,15)

Comentários:

- Segundo Kula *et al.*, (9) quando há necessidade de terapêutica antibiótica nos indivíduos com reações imediatas às penicilinas ou cefalosporinas, os carbapenemos constituem uma opção válida (baixa taxa de reatividade cruzada), apesar de salvaguardar a necessidade de, ainda assim, proceder com cautela nestes doentes.
- As convulsões são uma toxicidade limitante da dose tanto para o imipenem quanto para o meropenem. (15)

Bibliografia:

1. DeCS Server [Internet]. Available from: <https://decs.bvs.br/>
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
3. Primaxin package insert. Merck & Co. [Internet]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/primaxin/primaxin_iv_pi.pdf
4. Merrem package insert. AstraZeneca Pharmaceuticals. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf
5. Azevedo S., Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos. Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf
6. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
7. Schiavino D, Nucera E, Lombardo C, Decinti M, Pascolini L, Altomonte G, et al. Cross-reactivity and tolerability of imipenem in patients with delayed-type, cell-mediated hypersensitivity to β -lactams. *Allergy*. 2009;64(11):1644–8. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02058.x
8. Nicholson P, Brinsley J, Farooque S, Wakelin S. Patch testing with meropenem following a severe cutaneous adverse drug reaction. *Contact Dermatitis*. 2018;79(6):397–8. doi:10.1111/cod.13101

9. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: Can one prescribe carbapenems to patients with IGE-mediated allergy to Penicillins or cephalosporins? *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(8):1113–22. doi:10.1093/cid/ciu587
10. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
11. Saxon A, Adelman D, Patel A, Hajdu R, Calandra G. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1988;82(2):213–7. doi:10.1016/0091-6749(88)91001-9
12. Prescott, Jr. WA, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem associated allergic type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(8):1102–7. doi:10.1086/382880
13. Atanasković-Marković M, Gaeta F, Gavrović-Jankulović M, Veličković TČ, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IGE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(1):167–9. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.031
14. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54(6):1155–7. doi:10.1093/jac/dkh454
15. Biswas P, Anuradha H, Shivamurthy M. Assessment of drug hypersensitivity with non-irritating concentrations of antibacterial agents for allergic skin tests: A Review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2014;3(4):1. doi:10.5455/2319-2003.ijbcp20140801

9. Monobactâmicos

Grupo dos beta-lactâmicos.

Consistem num anel beta-lactâmico monocíclico, sem anéis contíguos. Têm apenas um fármaco disponível comercialmente, o aztreonam. (1,2)

Epidemiologia:

Aztreonam é um fármaco menos imunogénico que as penicilinas e as cefalosporinas, e as reações alérgicas são menos comuns do que com outros antibióticos beta-lactâmicos. (2)

Mecanismo de ação:

A ação bactericida do aztreonam deve-se a inibição da síntese da parede celular bacteriana, devido a uma elevada afinidade do aztreonam com a proteína de ligação à penicilina 3 (PBP3). (3,4) Ao ligar-se a PBP3, o aztreonam inibe a terceira e última fase da síntese da parede celular bacteriana. A lise celular é, então, mediada por enzimas autolíticas na parede celular bacteriana, tais como autolisinas. É possível que o aztreonam interfira com um inibidor da autolisina.

Em relação à classificação de acordo com o mecanismo imunológico, consideram-se quatro tipos de reação: Tipo I - mediada por anticorpos de tipo IgE; Tipo II - mediada por anticorpos de tipo IgG ou IgM; Tipo III - mediada por imunocomplexos formados em circulação ou no local afetado; Tipo IV - mediada por células. (5,6)

Fatores de risco:

Uma reação anterior com risco de vida, como choque anafilático. Doença concomitante, como doença cardiovascular, problemas respiratórios ou oncológicos. Doentes medicados com beta-bloqueantes. (7)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** tosse (54%), congestão nasal (16%), pieira (16%), pirexia (13%), odinofagia (12%).
- **Comuns (1% a 10%):** broncoespasmo (3%), desconforto torácico (8%), dor abdominal (7%), vômitos (6%).
- **Incomuns (0.1% a 1%):** fraqueza, dor muscular, febre, mal-estar, rubor, câibras abdominais, úlceras orais, paladar alterado, língua entorpecida, halitose, necrólise epidérmica tóxica, púrpura, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, urticária, petéquias, prurido, diaforese, anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, eosinofilia, leucocitose, trombocitose, hepatite, icterícia, sinais ou sintomas de disfunção hepatobiliar, convulsões, cefaleias, vertigens, parestesia, insônia, tontura, zumbido, diplopia, candidíase vaginal, vaginite, sensibilidade mamária.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** diarreia associada a *Clostridium difficile*, colite pseudomembranosa, hemorragia gastrointestinal, erupção maculopapular, nefrite intersticial aguda. (5)

Reatividade cruzada:

O aztreonam não apresenta reatividade cruzada significativa quer com penicilinas quer com cefalospori-

nas – exceção feita à ceftazidima, com a qual partilha uma cadeia lateral idêntica. Gaeta *et al.* concluíram que a reatividade cruzada entre o aztreonam e as penicilinas em doentes com reações mediadas por IgE é muito rara. (1,6,9)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 2 mg/ml

Testes cutâneos por ID:

- 2 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 20% em vaselina (3)

(1,6,10)

Comentários:

- Aztreonam tem uma forte atividade contra bactérias gram-negativas sensíveis, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. (4)
- Não tem nenhuma atividade útil contra bactérias gram-positivas ou anaeróbios. (11)
- Sabe-se que seja eficaz contra uma ampla gama de bactérias incluindo *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, e espécies de *Serratia*. (11)
- O sinergismo entre o aztreonam e arbecacina ou tobramicina contra *Pseudomonas aeruginosa* tem sido sugerido. (11)

Bibliografia:

1. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
2. Francisco JA. Alergia à penicilina e outros beta-lactâmicos. Artigo de Revisão. Área Científica de Fisiopatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Mestrado Integrado em Medicina. [Internet]. 2017. Available from: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/81843>
3. Azevedo S., Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos. Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf
4. Baptista M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde. [Internet]. 2010. Available from: <http://recil.ensinulusofona.pt/bitstream/10437/3264/1/Mecanismos%20de%20Resist%C3%Aancia%20aos%20Antibi%C3%B3ticos%20-%20Maria%20Galv%C3%A3o%20Ba.pdf>
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IGE-mediated hypersensitivity to penicillins. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;135(4):972–6. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.011
7. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
8. Weiss ME, Cox L, Lang DM, Nicklas RA. Drug allergy: An updated practice parameter. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2010;105(4). doi:10.1016/j.anai.2010.08.002
9. Gonzalo-Garijo MA, Rodríguez-Navado I, de Argila D. Patch tests for diagnosis of delayed hypersensitivity to cephalosporins. Allergologia et Immunopathologia. 2006;34(1):39–41. doi:10.1157/13084227
10. Biswas P, Anuradha H, Shivamurthy M. Assessment of drug hypersensitivity with non-irritating concentrations of antibacterial agents for allergic skin tests: A Review. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2014;3(4):1. doi:10.5455/2319-2003.ijbcp20140801
11. Indice.eu - Aztreonam [Internet]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/aztreonam/informacao-geral>

10. Inibidores de beta-lactamase

Grupo dos beta-lactâmicos.

São utilizados o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam. O mais relevante é o ácido clavulânico, produzido por *Streptomyces clavuligerus*. É um antibiótico beta-lactâmico com fraca atividade antibacteriana, mas um potente inibidor de beta-lactamases. Na prática clínica, o ácido clavulânico está apenas disponível em associação com a amoxicilina. (1)

Epidemiologia:

O ácido clavulânico geralmente é bem tolerado.

Reações mediadas por IgE ao ácido clavulânico são raras, uma vez que esta molécula é pouco alergénica. (1,2)

Mecanismo de ação:

É um beta-lactâmico com a capacidade de inativar uma ampla variedade de beta-lactamases, bloqueando os sítios ativos dessas enzimas. O ácido clavulânico é particularmente ativo contra as beta-lactamases clinicamente importantes mediadas por plasmídeos, frequentemente responsáveis pela resistência a fármacos como as penicilinas e as cefalosporinas. (3)

Em relação à classificação de acordo com o mecanismo imunológico, consideram-se quatro tipos de reação: Tipo I - mediada por anticorpos de tipo IgE; Tipo II - mediada por anticorpos de tipo IgG ou IgM; Tipo III - mediada por imunocomplexos formados em circulação ou no local afetado; Tipo IV - mediada por células. (2,4,5)

Fatores de risco:

Infeções por bactérias produtoras de ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*). Uma reação anterior com risco de vida, como choque anafilático. (1)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** efeitos gastrointestinais, como diarreia (9%) e náuseas (3%). A incidência global de efeitos colaterais, em particular, diarreia, aumentou com a dose recomendada mais alta. (3)
- **Incomuns (0.1% a 1%):** candidíase oral ou infeções vaginais fúngicas (1%).
- **Raras (0.01% a 0.1%):** disfunção hepática, incluindo hepatite e icterícia colestática, aumento dos níveis séricos de transaminases (AST e / ou ALT), bilirrubina sérica e / ou fosfatase alcalina, têm sido infreqüentemente relatados com amoxicilina/clavulanato de potássio; anemia, incluindo anemia hemolítica, trombocitopenia/trombocitose, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia e agranulocitose foram relatadas e são geralmente reversíveis na descontinuação da terapia; ansiedade, alterações comportamentais, confusão, convulsões, tontura, insónia e hiperatividade reversível foram relatados raramente; descoloração dentária (coloração acastanhada, amarela ou cinza) em doentes pediátricos, sendo reduzida ou eliminada com a limpeza dentária na maioria dos casos.

Métodos de diagnóstico:

Ácido Clavulânico (Clavulanic, DAP® Diater):

Testes cutâneos por picada:

- 20 mg/ml

Testes cutâneos por ID:

- 5 mg/ml e 20 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 10 mg/ml

Amoxicilina/ Ácido Clavulânico:

Testes cutâneos por picada:

- 20 mg/ml

Testes cutâneos por intradérmicos (ID):

- 20 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 5%-10% em vaselina
(5-7)

Comentários:

- Estudos anteriores demonstraram que a quantificação da ativação de basófilos *in vitro*, realizada por meio de citometria de fluxo, pode ser confiável para medir respostas alérgico-específicas dependentes de IgE em doentes alérgicos a beta-lactâmicos, incluindo o ácido clavulânico. (8,9)

Bibliografia:

1. Azevedo S., Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos. Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf
2. Silveira A, Gaspar, Benito-Garcia F, Couto S, Matias J, Chambel M, et al. Anaphylaxis to clavulanic acid: A 7-Year survey. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2019;29(4):311–3. doi:10.18176/jiaci.0390
3. FDA – Amoxicilin/Clavulanate [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050564s051lbl.pdf
4. Amaral L, Carneiro-Leão L, Cernadas JR. Acute generalized exanthematous pustulosis due to clavulanic acid. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(3):1083–4. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.024
5. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
6. Biswas P, Anuradha H, Shivamurthy M. Assessment of drug hypersensitivity with non-irritating concentrations of antibacterial agents for allergic skin tests: A Review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2014;3(4):1. doi:10.5455/2319-2003.ijbcp20140801
7. DAP® Clavulanic Powder and solvent for injectable suspension. [Internet]. Available from: <https://www.ascomed.cz/files/1369304966.pdf>
8. Longo N, Sanz ML. Diagnosis of clavulanic acid allergy using basophil activation and leukotriene release by basophils. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2018;18(6):473–478
9. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32(2):277–86. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

11. Aminoglicosídeos

Antibióticos bactericidas ativos contra a maioria das bactérias aeróbias gram-negativas, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. Desempenham um papel relevante no tratamento das infeções nosocomiais graves.

Os aminoglicosídeos são compostos estruturalmente por açúcares hidrofílicos possuindo grupos funcionais amina e hidroxilo.

Este grupo inclui os seguintes fármacos: amicacina, arbecacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodostreptomicina, estreptomicina, tobramicina e apramicina. A gentamicina, netilmicina, tobramicina e amicacina são os aminoglicosídeos mais utilizados na prática clínica em Portugal.

Epidemiologia:

- Neomicina e estreptomicina: >2% dos tratamentos associam-se a reações adversas.
- Gentamicina e amicacina: 0.1 a 2% dos tratamentos associam-se a reações adversas.
- Neomicina: verifica-se 2.5 a 3.6% de positividade nos testes epicutâneos, com maiores percentagens para populações de risco (úlceras da perna) – 9 a 15% (reações com maior frequência nos Estados Unidos da América). (1)

Mecanismo de ação:

Embora seja raro, estão descritos alguns casos raros de hipersensibilidade mediada por IgE e comprovados com testes cutâneos. (1,3,5)

A neomicina é o aminoglicosídeo mais frequentemente associado a dermatite de contacto, sobretudo nos casos de utilização prolongada e de aplicação em pele não íntegra (úlceras da perna). (2)

As reações pirogénicas ocorrem após administrações únicas diárias de gentamicina, que resultam em concentrações mais elevadas do antibiótico nos tecidos e condicionam uma bacteriólise marcada com consequente resposta febril mediada pelas endotoxinas.

Fatores de risco:

Úlceras da perna – sobretudo no caso da neomicina; eczema atópico – se aplicação tópica prolongada; conjuntivite crónica; otite.

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** compromisso da função renal.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** discrasia, exantema.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** hipocaliémia, hipocalcémia, hipomagnesémia, pseudo-síndrome de Barter, perda de apetite, perda de peso, polineuropatias, parestesia periférica, vômito, náuseas, sialorreia, estomatites, aumento de enzimologia hepática (AST, ALT e FA), rubor cutâneo, mialgias, aumento do azoto ureico, aumento da temperatura temporal.
- **Muito raras (<0.01%):** superinfecção (com germes resistentes à gentamicina), colite pseudomembranosa, trombocitopenia, reticulocitopenia, leucopenia, eosinofilia, granulocitopenia, anemia, RHS, hipofosfatémia, confusão mental, alucinações, depressão, encefalopatia, convulsões, bloqueio neuromuscular, ton-

turas, vertigens, afecções do equilíbrio, cefaleias, afecções visuais, lesão vestibular, perdas auditivas, doença de Menière, zumbidos, hipotensão e hipertensão arterial, eritema multiforme, alopecia, amiostasia, insuficiência renal aguda, hiperfosfatúria, aminoacidúria, Síndrome tipo Fanconi, dor no local de injeção. (4,6)

Métodos de diagnóstico:

Não estão validados testes cutâneos por picada e intradérmicos para o diagnóstico de hipersensibilidade imediata aos aminoglicosídeos. Aqui estão algumas das sugestões de concentrações, com base nos estudos de *Broyles et al*: (1)

Testes cutâneos por picada:

- *Gentamicina*: 40 mg/ml
- *Tobramicina*: 40 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- *Gentamicina*: 4 mg/ml
- *Tobramicina*: 4 mg/ml

Testes epicutâneos:

- *Sulfato de neomicina*: 20% em vaselina
- *Sulfato de canamicina*: 10% em vaselina
- *Sulfato de gentamicina*: 20% em vaselina
- *Sulfato de frameticina*: 20% em vaselina
- *Estreptomicina*: 20% em vaselina

Nota: As leituras dos testes devem ser efetuadas às 72 e 96 horas, tendo em conta a ocorrência de reações tardias.

Bibliografia:

1. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
2. Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: Results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005;14(10):725–33. doi:10.1002/pds.1117
3. Romano A, Viola M, Di Fonso M, Rosaria Perrone M, Gaeta F, Andriolo M. Anaphylaxis to streptomycin. *Allergy*. 2002;57(11):1087–8. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23836_9.x
4. Hmouda H, Laouani-Kechrid C, Karoui MN, Denguezli M, Nouria R, Ghannouchi G. A rare case of streptomycin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with tuberculosis: A therapeutic dilemma. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(1):165–8. doi:10.1345/aph.1e430
5. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
6. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

12. Bacitracina

Antibiótico polipeptídico complexo produzido pelo *Bacillus subtilis*, utilizado sobretudo em formulações tópicas.

Epidemiologia:

A incidência de reações alérgicas aumentou de 1.5% em 1989-1990 para 9.2% em 1998-2000.

A dermatite de contacto é frequente (22% em uma série).

Dezoito casos de reações imediatas causadas por bacitracina tópica foram reportados, incluindo anafilaxia. (1,2)

Fatores de risco:

Alterações da barreira cutânea: queimaduras, úlceras, abrasão extensiva.

Reações adversas descritas:

- **Frequência desconhecida:** nefrotoxicidade, náuseas e vômitos, dor no local da injeção.

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- creme/pomada 500 U/g tal qual (não validado)

Testes cutâneos ID:

- não disponível

Testes epicutâneos:

- 5% em vaselina

(1,2)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

13. Clindamicina

Antibiótico da classe das lincosamidas.

Epidemiologia:

Reações alérgicas raras, com incidência <1%. (1)

Mecanismo de ação:

Provavelmente mecanismo de hipersensibilidade dependente de células T. (2)

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1% a 10%):** colite pseudomembranosa, diarreia, dor abdominal, exantema maculopapular, tromboflebite, alteração das enzimas hepáticas.

• **Incomuns (0.1% a 1%):** disgeusia, náuseas, vômitos, urticária, hipotensão, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, atividade bloqueadora neuromuscular.

• **Raras (0.01% a 0.1%):** eritema multiforme, prurido, dermatite esfoliativa, erupções vesículo-bolhosas, anafilaxia, esofagite, icterícia, poliartrite.

• **Frequência desconhecida:** alterações do olfacto, cefaleias, sonolência, vertigens, tonturas. (3,4)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 150 mg/ml

Testes cutâneos ID:

• 15 mg/ml

Testes epicutâneos:

• 150 mg/ml a 10% em vaselina

(5,6)

Bibliografia:

1. Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999;82(5):443–5. doi:10.1016/s1081-1206(10)62718-4
2. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO Special Committee on Drug Allergy. *World Allergy Organization Journal*. 2013;6:18. doi:10.1186/1939-4551-6-18
3. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Clindamicina - Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
5. Papakonstantinou E, Müller S, Röhrbein JH, Wieczorek D, Kapp A, Jakob T, et al. Generalized reactions during skin testing with clindamycin in drug hypersensitivity: A report of 3 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):274–80. doi:10.1111/cod.12956
6. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.

14. Isoniazida, etambutol, rifampicina e pirazinamida

Este conjunto de fármacos são habitualmente a primeira linha de tratamento da tuberculose, sendo frequentemente utilizados em combinação. Nestas condições, não é muitas vezes possível identificar com base na história clínica o fármaco responsável por uma eventual reação, sendo obrigatório proceder ao estudo alergológico de todos eles.

Mecanismo de ação:

Globalmente desconhecidos. Há evidência de um mecanismo mediado por IgE para a isoniazida e a rifampicina. Provavelmente mediado por linfócitos T na síndrome DRESS (positividade em TTL).

Para todos estão descritos, com frequência **rara, muito rara ou desconhecida**, RHS, incluindo síndrome DRESS, SSJ/NET, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, exantema maculopapular, anafilaxia, urticária.

Reações adversas descritas:

· Comuns (1% a 10%):

Isoniazida: náuseas e vômitos; elevação das enzimas hepáticas.

Etambutol: náuseas e vômitos; nevríte ótica (visão desfocada, alterações do campo visual, alterações da visão cromática, principalmente para o vermelho e verde).

Pirazinamida: náuseas, vômitos e anorexia; elevação das enzimas hepáticas.

Rifampicina: náuseas, vômitos e diarreia; coloração avermelhada da urina, saliva e de outras secreções do organismo.

· Incomuns (0.1% a 1%):

Isoniazida: nevríte periférica; nevríte óptica. As nevrítes podem ser evitadas pela administração de piridoxina (vitamina B6).

Etambutol: nevríte periférica.

Pirazinamida: artralgias e hiperuricemia.

Rifampicina: disfunção hepática (icterícia e elevação das enzimas hepáticas); eosinofilia, leucopenia e púrpura trombocitopénica.

· Raras (0.01% a 0.1%):

Isoniazida: convulsões e episódios psicóticos; agranulocitose e hepatite (raramente).

Etambutol: nefrotoxicidade e alterações hematológicas.

Pirazinamida: anemia sideroblástica e hepatite.

Rifampicina: síndromes de tipo gripal; tonturas e cefaleias.

(1,2)

Reatividade cruzada:

Não existe evidência de reatividade cruzada entre a isoniazida e a etionamida (potencial alternativa). (3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

· **Isoniazida:** 100 mg/ml (um caso clínico publicado) (4)

· **Rifampicina:** 0.002 mg/ml (5)

Testes cutâneos ID:

- *Isoniazida*: 10 mg/ml (um caso clínico publicado) (4)
- *Rifampicina*: 0.002 mg/ml (5) (se a formulação injetável estiver disponível)

Testes epicutâneos:

- *Isoniazida*: 50% em vaselina (6)
- *Etambutol*: não standardizado. Existem descrições de realização de testes com comprimidos esmagados e humedecidos com água, negativos em 10 controlos saudáveis (7)
- *Pirazinamida*: 30% em água/vaselina (8)
- *Rifampicina*: cápsula de 300 mg a 30% em água/vaselina/álcool
- (8,9)

Bibliografia:

1. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
2. Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
3. Lehloenya RJ, Muloiwa R, Dlamini S, Gantsho N, Todd G, Dheda K. Lack of cross-toxicity between isoniazid and ethionamide in severe cutaneous adverse drug reactions: A series of 25 consecutive confirmed cases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(9):2648–51. doi:10.1093/jac/dkv158
4. Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: Clinical case. *Allergologia et Immunopathologia*. 2009;37(6):336–8. doi:10.1016/j.aller.2009.05.006
5. Brož P, Harr Th, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy*. 2012;67(5):647–52. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02807.x
6. Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, Sedano E, Sanchís ME, Asensio T, et al. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. *Contact Dermatitis*. 2001;45(5):306–306. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.450516.x
7. Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to Ethambutol and isoniazid. *Contact Dermatitis*. 2002;46(6):359–359. doi:10.1034/j.1600-0536.2002.460610.x
8. Lehloenya RJ, Todd G, Wallace J, Ngwanya MR, Muloiwa R, Dheda K. Diagnostic patch testing following tuberculosis associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in infected persons. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(1):150–6. doi:10.1111/bjd.14492.
9. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis*. 2014;71(3):170–5. doi:10.1111/cod.12269

15. Macrólidos

Grupo de antibióticos de amplo espectro usados no tratamento das infeções bacterianas e fúngicas comuns.

Os macrólidos atuam por inibição da síntese proteica, ligando-se de forma reversível ao local P da unidade 50S do ribossoma. São bactericidas quando utilizados em doses altas. (1,2)

Em Portugal, estão disponíveis a azitromicina, a claritromicina e a eritromicina.

Epidemiologia:

0.4 a 3% dos doentes sob este tratamento apresentam reações alérgicas. (3,4)

Mecanismo de ação:

Há evidência de um mecanismo mediado por IgE para estes fármacos.

Fatores de risco:

Não reportados.

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** efeitos gastrointestinais - náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia - são os mais frequentemente descritos. A eritromicina (estolato de eritromicina) é o macrólido que apresenta efeitos gastrointestinais com maior incidência. Antibióticos como a claritromicina e a azitromicina são usualmente melhor tolerados.

- **Incomuns (0.1% a 1%):** toxicidade hepática e erupções cutâneas podem ocorrer.

As reações adversas graves induzidas pelos macrólidos são **raras**. (1,2)

Reatividade cruzada:

A reatividade cruzada entre macrólidos não está bem estudada. No entanto, o risco de reatividade cruzada entre a azitromicina (anel de 15 membros) e os outros dois macrólidos (eritromicina e claritromicina, ambos com anel de 14 membros) será menor, por pertencerem a grupos distintos entre os macrólidos. (5) Poderá haver reatividade cruzada entre o tacrolimus e alguns macrólidos.

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Azitromicina:* 100 mg/ml (3,4,6)
- *Claritromicina:* 50 mg/ml (6,7)
- *Eritromicina:* 50 mg/ml (4)

Testes cutâneos ID:

- *Azitromicina:* 0.01 mg/ml (6)
- *Claritromicina:* 0.5 mg/ml (5,6)

· *Eritromicina*: 0.05 mg/ml (4)

Testes epicutâneos:

· *Azitromicina*: comprimido de 500mg, 30% em vaselina (8)

· *Claritromicina*: não definido

· *Eritromicina*: 10% em vaselina (9)

Bibliografia:

1. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
2. Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
3. Liccioli G, Mori F, Barni S, Pucci N, Novembre E. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in eye drops administered to an adolescent. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018;28(4):263–5. doi:10.18176/jiaci.0252
4. Empedrad R. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(3):629–30. doi:10.1016/s0091-6749(03)01783-4
5. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(27):2840–62. doi:10.2174/138161208786369812
6. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014;27(1):121–6. doi:10.1177/039463201402700116
7. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;104(5):417–9. doi:10.1016/j.anai.2010.03.010
8. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
9. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis*. 2014;71(3):170–5. doi:10.1111/cod.12269

16. Quinolonas

Antibióticos com ampla atividade antibacteriana contra gram-negativos e gram-positivos.

Nos últimos anos, o aumento do consumo de quinolonas traduziu-se num crescimento do número de RHS a estes fármacos: atualmente, as quinolonas são o segundo grupo de antibióticos mais frequentemente envolvido, logo após os beta-lactâmicos.

As quinolonas disponíveis em Portugal são: ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina. (1)

Epidemiologia:

Reações alérgicas ocorrem entre 1.8 a 23/10 milhões de dias de tratamento. (2)

Fatores de risco:

- Sexo feminino.
- Infecção pelo vírus VIH.
- Exposição solar (fotosensibilidade).
- Exposição prévia a quinolonas ou compostos relacionados (cloroquina, glenofenol, tiliquinol, nitroxolina).

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1% a 10%):** náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia - são os mais frequentemente descritos; elevação das transaminases (2-3% dos doentes).

• **Incomuns (0.1% a 1%):** a hepatite aguda (0.1-1% dos doentes) tem início 4-10 dias após terminar o tratamento; fototoxicidade com erupção bolhosa; foto-onicólise com petéquia localizada nas áreas expostas à luz solar (esparfloxacina).

• **Raras (0.01% a 0.1%):** diarreia associada a *Clostridium difficile*; manifestações neuropsiquiátricas.

• **Muito raras (<0.01%):** trombocitopenia e anemia hemolítica (ciprofloxacina 1:17000; norfloxacina 1:25000; ofloxacina 1:33000).

(2)

Reatividade cruzada:

As quinolonas apresentam grande semelhança estrutural entre si, e tanto análises in vitro como alguns dados clínicos sugerem a existência de significativa reatividade cruzada. Em caso de hipersensibilidade confirmada a uma das quinolonas, devem ser evitadas todas as quinolonas. (1)

Métodos de diagnóstico:

Ressalva-se que os testes cutâneos são pouco fiáveis por libertação direta de histamina e há frequentes falsos positivos. As concentrações dos intradérmicos variam significativamente de acordo com os estudos. Contudo, destacam-se as propostas mais frequentes:

Testes cutâneos por picada:

- *Ciprofloxacina*: 2 mg/ml
- *Levofloxacina*: 5 mg/ml
- *Moxifloxacina*: 1.6 mg/ml
- *Ofloxacina*: 2 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- *Ciprofloxacina*: 0.02 mg/ml
- *Levofloxacina*: 0.05 mg/ml
- *Moxifloxacina*: não definido
- *Ofloxacina*: 0.5 mg/ml

(2-5)

Bibliografia:

1. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: Analysis of the factors involved. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(5):560–7. doi:10.1111/cea.12099
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
3. Wall GC, Taylor MJ, Smith HL. Prevalence and characteristics of hospital inpatients with reported fluoroquinolone allergy. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018;40(4):890–4. doi:10.1007/s11096-018-0613-0
4. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(11):1738–45. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03338.x
5. Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A, González Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *Journal of Investigation Allergology and Clinical Immunology*. 2007;17(6):393-8.

17. Sulfametoxazol-trimetoprim

Comumente designado de co-trimoxazol, antibacteriano muito utilizado em doentes com vírus da imunodeficiência humana (VIH) e pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Epidemiologia:

Frequência de reações alérgicas em: indivíduos saudáveis – 2 a 4 %; indivíduos infectados com VIH - 29 a 65%; toxicidade idiossincrática grave com risco de vida: 1/10 000. (1,2)

Mecanismo de ação:

- Reação mediada por IgE (rara): o principal determinante é o grupo N4-sulfonamidil.
- RSH a sulfonamida em doentes com VIH: patogênese não é totalmente compreendida - provável envolvimento de fatores metabólicos, tóxicos e/ou imunológicos. (2)

Fatores de risco:

- Contagem de células T CD4+ >20 x 10⁶/l; relação CD4/CD8 <0,10; tratamento inferior a 14 dias.
- Sexo masculino, história de sífilis e proteínas totais elevadas - associado a reações cutâneas.
- Infecção VIH (células T CD4+ baixas).

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, cefaleia, hipercaliêmia, icterícia, rabdomiólise.
 - **Incomuns (0.1% a 1%):** erupções cutâneas, urticária e fotossensibilidade; leucopenia, trombocitopenia ou anemia megaloblástica.
- (1,3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 80 mg/ml (componente sulfametoxazol)

Testes cutâneos ID:

- 0.8 mg/ml (componente sulfametoxazol)

(4)

Bibliografia:

1. Goller M, Malaman MF, Chavarria ML, Motta AA, Reia AP, Ensina LF. Alergia a sulfas – artigo de revisão. Arquivos de Asma, Alergia e Imunopatologia. 2008; 31(3):102-107.
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
3. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Empedrad R. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003;112(3):629–30. doi:10.1016/s0091-6749(03)01783-4

18. Vancomicina e teicoplanina

Antibióticos glicopeptídicos para tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas.

Epidemiologia e Mecanismos de ação:

Vancomicina

Hipersensibilidade (HS) não-alérgica:

- *Red man syndrome* (4-47% dos doentes infetados medicados com vancomicina), relacionada com maior velocidade infusional; a interação com a proteína MRGPRX2 leva a desgranulação mastocitária; ocorre 4 a 10 minutos após o início da administração. Caracteriza-se por eritema (face, pescoço e tronco) e, por vezes, angioedema ou envolvimento cardiovascular (1,2).
- Outras reações imediatas por desgranulação direta de histamina.

HS alérgica:

- HS tipo I (10% das reações de HS alérgica) – anafilaxia, urticária, angioedema.
- HS tipo II – nefrite intersticial aguda (11%).
- HS tipo III – vasculite leucocitoclástica.
- HS tipo IV (tipo de HS mais frequente) – dermatose IgA linear bolhosa (48%), SCARs – DRESS (23%), NET/SJS (8%) – e Exantema Maculopapular.

Teicoplanina

HS não-alérgica:

- *Red man-like syndrome* (menos frequente).

HS alérgica:

- HS tipo I (mais frequente) – anafilaxia (1:16 000), urticária, angioedema.
 - HS tipo IV – DRESS.
- (3,4)

Factores de risco:

Idade mais jovem, duração prolongada do tratamento, estadia em cuidados intensivos. (5)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** náuseas, dor abdominal, hipocaliémia.
- **Comuns (1% a 10%):** vômitos, diarreia, flatulência, exantema, prurido, urticária, hipotensão arterial, *flushing* do hemicorpo superior, edemas periféricos, flebite, nefrotoxicidade, fadiga, mucosite, febre, dispneia, estridor, dor lombar, cefaleias, infecção urinária.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** desconforto abdominal, eritema, arrepios, hipoacúsia transitória ou permanente, eosinofilia.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** vasculite, nefrite intersticial, mialgias, espasmos, vertigem, citopenias, sobreinfecção bacteriana.

· **Muito raras (<0.01%):** enterocolite pseudomembranosa, dermatite esfoliativa, dermatose bolhosa IgA linear, paragem cardiorrespiratória.

· **Frequência desconhecida:** peritonite química, obstipação, bradicardia, choque cardiogénico, opressão retroesternal, taquicardia, necrose tubular aguda, sibilos, anemia, necrose do local de injeção, vasculite retiniana hemorrágica oclusiva, amaurose, depressão, insónia, elevação das transaminases (reações cruzadas com vancomicina). (4)

Métodos de diagnóstico:

Os testes cutâneos não se encontram devidamente validados para estes antibióticos. Há igualmente uma ausência de dados relativos à sensibilidade e especificidade de estudos *in vitro*.

Testes cutâneos por picada: (6,7)

- *Vancomicina*: 50 mg/ml
- *Teicoplanina*: 125 ou 20 mg/ml (dependente da formulação)

Testes cutâneos ID: (7,8)

- *Vancomicina*: 0.005 mg/ml
- *Teicoplanina*: 62.5 mg/ml (1/2) ou 2 mg/ml (1/10) (dependente da formulação)

Testes epicutâneos: (7,9)

- *Vancomicina*: 0.0005% em água
- *Teicoplanina*: 4% em água

Bibliografia:

1. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;116(6):544–53. doi:10.1016/j.anai.2016.03.030
2. Sivagnanam S, Deleu D. *Critical Care*. 2003;7(2):119. doi:10.1186/cc1871
3. Sharma P, Sharma E, Neupane SP, Dahal S, Dahal S. Vancomycin-induced leukocytoclastic vasculitis: A rare case report. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2018;6. doi:10.1177/2324709618820873
4. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
5. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;39(3):371–81. doi:10.1093/oxfordjournals.jac.a020861
6. Otani IM, Kuhlen JL, Blumenthal KG, Guyer A, Banerji A. A role for vancomycin epicutaneous skin testing in the evaluation of perioperative anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(6):984–5. doi:10.1016/j.jaip.2015.06.017
7. Savic LC, Garcez T, Hopkins PM, Harper NJN, Savic S. Teicoplanin allergy – an emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(4):595–600. doi:10.1093/bja/aev307
8. Empedrad R. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(3):629–30. doi:10.1016/s0091-6749(03)01783-4
9. Bernedo N, González I, Gastaminza G, Audicana M, Fernández E, Muñoz D. Positive patch test in vancomycin allergy. *Contact Dermatitis*. 2001;45(1):43–43. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.045001043.x

19. Aciclovir e Valaciclovir

Fármacos anti-virais.

O aciclovir é um análogo da desoxiguanosina que inibe a DNA-polimerase viral, utilizado frequentemente nas infecções por vírus do tipo Herpes. O valaciclovir é o éster L-valina do aciclovir e após administração oral é rapidamente metabolizado a aciclovir. (1)

Epidemiologia:

- As reações adversas mais comuns são não-imunológicas, particularmente do tipo A.
- Embora raras, as RHS a estes fármacos consistem geralmente em dermatite de contacto alérgica ou reações sistémicas tardias associadas a administração de aciclovir – hipersensibilidade tipo IV.
- As RHS imediata (tipo I) são muito raras (apenas descritas em casos clínicos), estimando-se que a anafilaxia ocorra em menos de 0.1% das administrações. (1,2,3)

Fatores de risco:

uso tópico recorrente. (4)

Reações adversas descritas:

Uso sistémico:

- **Comuns (1% a 10%):** náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, exantema, cefaleias.
- **Pouco comuns (0.1% a 1%):** anorexia, dor nos membros inferiores.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** ataxia, coma, hepatite, alterações hematológicas, agitação, confusão, psicose.

Uso tópico:

- **Comuns (1% a 10%):** sensação de queimadura, dor.
- **Pouco comuns (0.1% a 1%):** prurido.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** eritema.

RHS foram **raramente** observadas. (3)

Reatividade cruzada:

Existe reatividade cruzada entre o aciclovir e o valaciclovir, provavelmente pela semelhança na estrutura química (núcleo 2-aminopurinas) (1,5).

Métodos de diagnóstico:

Os testes cutâneos não estão devidamente validados. Os testes epicutâneos não têm dados sobre valor preditivo diagnóstico.

Testes cutâneos por picada: (5)

- *Aciclovir:* 0.025 mg/ml (1/1000) (um caso clínico descrito, complementado com TAB positivo e controlo negativo)
- *Valaciclovir:* sem informação disponível

Testes cutâneos ID:

- Sem informação para Aciclovir e Valaciclovir

Testes cutâneos em epicutâneos: (1,4)

- *Aciclovir*: 10% em vaselina
- *Valaciclovir*: 30% em vaselina

Bibliografia:

1. Vernassiere C, Barbaud A, Trechot PH, Weber-Muller F, Schmutz JL. Systemic acyclovir reaction subsequent to acyclovir contact allergy: Which systemic antiviral drug should then be used? *Contact Dermatitis*. 2003;49(3):155–7. doi:10.1111/j.0105-1873.2003.00199.x
2. Schuster J, Fabri M, Eming S, Hunzelmann N. Allergic drug eruption secondary to intravenous acyclovir. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008;88(2):196–8. doi:10.2340/00015555-0379
3. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
5. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209–16. doi:10.1016/j.tox.2004.12.024
6. Ebo DG, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Immediate allergy from valacyclovir. *Allergy*. 2008;63(7):941–2. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01700.x

20. Relaxantes neuromusculares

Fármacos amplamente utilizados em anestesia geral como relaxantes neuromusculares. (Atracúrio, cis-atracúrio, rocurônio, suxametônio...)

Epidemiologia:

A incidência estimada de reações anafiláticas por agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA), durante procedimentos operatórios, é de cerca de 1/5000, com uma taxa de mortalidade de 3-5%. (1,2)

Reações adversas descritas:

- **Incomuns (0.1% a 1%):** alterações eletrocardiográficas, náuseas e vômitos, soluços;
- **Raras (1% a 0.1%):** hipotensão, hipertensão, dor, edema e/ou prurido no local de administração, broncospasma, bloqueio neuromuscular prolongado;
- **Muito raras (<0.01%):** choque, *flushing*, urticária, diminuição da força muscular, paralisia flácida;
- **Frequência não determinada:** hipertermia maligna. (2,3)

Reatividade cruzada:

As reações cruzadas entre vários NMBA são frequentes (até 60-70% dos casos), mas é invulgar que um indivíduo seja alérgico a todos os NMBAs. (4,5,6)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Atracúrio*: 1 mg/ml (1/10)
- *Cis-atracúrio*: 2 mg/ml (1/1)
- *Mivacúrio*: 0.2 mg/ml (1/10)
- *Pancurônio*: 2 mg/ml (1/1)
- *Rocurônio*: 10 mg/ml (1/1)
- *Suxametônio*: 10 mg/ml (1/5)
- *Vecurônio*: 4 mg/ml (1/1)

Testes cutâneos ID:

- *Atracúrio*: 0.01 mg/ml (1/1000)
- *Cis-atracúrio*: 0.02 mg/ml (1/100)
- *Mivacúrio*: 0.002 mg/ml (1/1000)
- *Pancurônio*: 0.2 mg/ml (1/10)
- *Rocurônio*: 0.05 mg/ml (1/200)
- *Suxametônio*: 0.1 mg/ml (1/500)
- *Vecurônio*: 0.4 mg/ml (1/10)

(3,4,6)

Comentários:

- Os relaxantes neuromusculares podem induzir quer reações verdadeiramente alérgicas (tipo I, mediada por IgE) quer por libertação, de forma não específica, de histamina. É descrito que o *cis-atracurium* não induz a libertação não específica de histamina.
- As reações aos NMBAs são quase exclusivamente mediadas por IgE e cerca de 75% ocorre no primeiro contacto com o fármaco, o que sugere uma possível reação cruzada com anticorpos IgE gerados pelo contato prévio com substâncias químicas aparentemente não relacionadas, tendo sido levantada a hipótese da folcodina.

(3,5,6)

Bibliografia:

1. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017 Jun 7;18(6):1223. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18061223>
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
3. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>
5. Chiriac A, Demoly P. Allergie et curares. *La Presse Médicale* [Internet]. 2016 Sep 1;45(9):768–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.023>
6. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>

21. Cetamina ou ketamina

Indução anestésica/sedação, analgesia.

Epidemiologia:

Extremamente raro. (1)

Mecanismos de Ação:

Apesar de se considerar que o mecanismo de ação envolvido mais provável é o de uma reação mediada por IgE, não foi documentada nenhuma dessas reações a este fármaco. (1,2)

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1% a 10%):** hipertensão, taquicardia, taquipneia, nistagmo, diplopia, náuseas, vômitos, anorexia, movimentos tônico-clônicos, eritema, erupção morbiliforme, alucinações, confusão, agitação, alterações do comportamento, alterações do sono ou pesadelos.

• **Incomuns (0.1% a 1%):** bradicardia, arritmia, hipotensão, depressão respiratória, laringospasmo, dor no local da injeção, eritema no local da injeção, ansiedade.

• **Muito raras (<0.1%):** hipersecreção salivar, apneia, delírio, disforia, insônia, desorientação, cistite, aumento da pressão intraocular, psicose.

• **Frequência não determinada:** aumento da pressão intra-ocular, alteração da função hepática. (3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 100 mg/ml (1/1) (3)
- 10 mg/ml (1/10) (2,4)

Testes cutâneos ID:

- 1 mg/ml (1/100) (2,4)
- 0.1 mg/ml (1/1000) (3)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
3. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
4. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

22. Etomidato

Indução anestésica/sedação.

Epidemiologia:

Extremamente raro. (1)

Mecanismo de ação:

Etomidato é um fraco libertador de histamina.

Possível reação de hipersensibilidade a excipientes tais como lecitina de ovo ou óleo de soja. (1)

Reações adversas descritas: (2)

• **Muito comuns (>10%):** dor no local da injeção, movimentos oculares, movimentos do músculo esquelético (ex. mioclónicos, tónicos), supressão adrenal.

• **Comuns (1% a 10%):** soluços.

• **Muito raras a incomuns (<1%):** apneia; arritmia; hiper- ou hipoventilação; hiper- ou hipotensão; laringospasmo; náuseas, vômitos, dessaturação.

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 2 mg/ml

Testes cutâneos ID:

• 0.2 mg/ml

(3-5)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Drug, OTCs & Herbals | Medscape Reference [Internet]. Available from: <https://reference.medscape.com/drugs>
3. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
4. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
5. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

23. Tiopental

Indução anestésica - barbitúrico de ação rápida.

Epidemiologia:

São muito raras as RHS. Anafilaxia em 1/30 000 administrações. (1)

Mecanismo de ação:

Reação mediada por IgE (anafilaxia): Foram identificados dois determinantes alergénicos - grupos pentil e etil ligados à posição 5 do anel da pirimidina e à região secundária ao anel. Foi demonstrado in vitro reatividade cruzada com relaxantes neuromusculares. (1,2)

Libertação inespecífica de histamina: quando utilizado em grandes concentrações.

Fatores de risco:

Sexo feminino (3x superior); alergia a outros barbitúricos; exposição prévia (60 – 94%). (2)

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1% a 10%):** dor no local de administração, depressão respiratória, broncoespasmo, laringoespasmo, tosse, roncos, espirros, tremores, despertar retardado, arritmia, hipotensão, trombose, flebite.

• **Frequência não determinada:** movimentos involuntários, tremores musculares, hipocalemia, hipercalemia, anorexia, alteração do sono, euforia, disforia, mal-estar, fadiga, cefaleia, confusão, tonturas, amnésia, insuficiência renal, poliúria, taquicardia, reacções cutâneas, náuseas, vômitos.

(3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 25 mg/ml

Testes cutâneos ID:

• 2,5 mg/ml

(4,5)

Bibliografia:

1. Mali SB. Anaphylaxis during the perioperative period. *Al-Ban Maqālāt Wa Ab ā Fī Al-ta dīr Wa-al-in'āš* [Internet]. 2012 Jan 1;6(2):124. Available from: <https://doi.org/10.4103/0259-1162.108286>
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
3. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
5. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

24. Propofol

Indução anestésica/sedação.

Epidemiologia:

<1% reações anafiláticas no perioperatório; <2.5% de reações anafiláticas no perioperatório em França. (1)

Mecanismo de Ação:

- Foram descritos raros casos de reações mediadas por IgE (anafilaxia) ao propofol tendo em conta o seu uso generalizado. (2)
- Inicialmente, o propofol era solubilizado em “Cremophor” - produto associado a anafilaxia não mediada por IgE. Esta descoberta levou à alteração da formulação passando a ser utilizado um veículo lipídico com óleo de soja e fosfatídeo de ovo purificado. Apesar de haver trabalhos que sugerem que este fármaco deve ser evitado em doentes alérgicos à soja e ao ovo, não existe evidência que a alergia a estes alimentos seja um factor de risco de alergia a propofol sendo que a maioria dos doentes tolera este fármaco. (3,4) Desta forma, não está contraindicada a sua administração em doentes alérgicos ao ovo ou à soja. (2,5)
- O propofol pode induzir a libertação de histamina pelos mastócitos pulmonares dependente da concentração do fármaco administrada, podendo causar broncospasmo e/ou sintomas cutâneos (eritema localizado ou extenso) se utilizado em grandes doses.

Factores de Risco:

Alergia a fármacos prévia. Administração associada com atracúrio. (6)

Reações adversas descritas: (7)

- **Muito comuns (>10%):** hipotensão (75%), prurido (28%), parestesias (74%), hipoxémia (11%), movimentos involuntários, tremores, hipertonia, soluços.
- **Comuns (1% a 10%):** hipertensão, flushing, eritema, náuseas, vômitos, dor durante a injeção, cefaleias, apneia transitória, tosse, trombose, flebite.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** arritmia, taquicardia, extrassístoles.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** edema pulmonar, assistolia, síncope, paragem cardíaca, hipotensão, broncospasmo, convulsões, pancreatite, alterações iónicas, rhabdomiólise, soluços, insuficiência renal.

Métodos de diagnóstico: (2,5,8)

Testes cutâneos por picada:

- 10 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 1 mg/ml

Comentários:

Doentes com alergia a propofol podem ter IgEs para relaxantes neuromusculares clinicamente insignificantes. (7)

Bibliografia:

1. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity. Karger Medical and Scientific Publishers; 2007. Karger Medical and Scientific Publishers; 2007.
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
3. Faria Emilia. Anafilaxia a agentes anestésicos. *Rev Port Imunoalergologia* [Internet]. 2018 Dez [citado 2023 Jul 11]; 26(4): 239-254. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-97212018000400002&lng=pt.
4. Blatman KH, Hepner DL. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Perioperative Drugs and Radiocontrast Media. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2017 May 1;5(3):587–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.016>
5. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
6. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
7. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
8. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

25. Diazepam

Benzodiazepina.

Epidemiologia:

Muito raro. Apenas um caso de hipersensibilidade ao diazepam foi reportado na literatura nos últimos 20 anos: episódio de choque anafilático imediato, provavelmente associado à libertação de histamina, sem que, no entanto, tenha sido documentada a presença de IgE específica. (1-3)

Mecanismo de ação:

Reações imediatas e tardias a benzodiazepinas, tanto ligeiras como graves, já foram descritas. Foi estimado que a incidência cumulativa de SSJ/NET a benzodiazepinas era de 3.76 por milhão de novas administrações. A benzodiazepina mais frequentemente implicada é o tetrazepam que não está disponível em Portugal. (4)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** sonolência (até 23%).
- **Comuns (1% a 10%):** ataxia, epilepsia, convulsões, disartria, cefaleias, diminuição do estado de alerta, sedação, alteração na fala, tremores, vertigens.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** dificuldade em concentração, tonturas, alterações minor no eletroencefalograma.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** síncope, inconsciência, efeitos extrapiramidais.
- A sonolência, cefaleias, tonturas, ataxia e a diminuição do estado de alerta poderão ocorrer no início do tratamento, mas normalmente desaparecem com a continuação do tratamento.
- O tratamento prolongado em doentes idosos pode levar à demência. (5)

Reatividade cruzada:

Dada a raridade das RHS a benzodiazepinas, não existem estudos suficientes que avaliem a reatividade cruzada dentro desta classe de fármacos. Os casos descritos descrevem que doentes com reação ao tetrazepam toleraram diazepam. Este facto foi atribuído à diferença na estrutura do tetrazepam das outras benzodiazepinas. Por outro lado, foram já reportados casos de reactividade cruzada entre estes fármacos. (4)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 5 mg/ml (1/1)

Testes cutâneos ID:

- 5 mg/ml (1/1)

* Concentrações não validadas - baseado em caso clínico publicado (3)

Comentários:

Reações alérgicas a benzodiazepinas são raras e a literatura existente está limitada à descrição de casos clínicos isolados ou de pequenas séries. (4)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007
2. Haybarger E, Young AJ, Giovannitti JA. Benzodiazepine Allergy With Anesthesia Administration: A Review of Current Literature. Anesthesia Progress [Internet]. 2016 Sep 1;63(3):160–7. Available from: <https://doi.org/10.2344/16-00019.1>
3. Asero R. Hypersensitivity to diazepam. Allergy [Internet]. 2002 Dec 1;57(12):1209. Available from: https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23893_1.x
4. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

26. Midazolam

Benzodiazepina de curta ação utilizada em anestesiologia.

Epidemiologia:

Extremamente raro (1). Na literatura foram reportados alguns casos clínicos isolados. (2)

Mecanismo de Ação:

Os casos reportados na literatura foram de reações imediatas (angioedema e anafilaxia) sendo que, apenas numa minoria, o estudo alergológico revelou testes cutâneos positivos. (2,3)

Tal como descrito no capítulo referente ao diazepam, as reações descritas a benzodiazepinas são do tipo imediatas e tardias com diferentes graus de gravidade. (4)

Reações adversas descritas:

- Muito comuns (>10%): amnésia e náuseas. Se for utilizada a formulação EV: apneia (até 23.3% EV) e depressão respiratória (até 15.4%).

- Raras (0.01% a 0.1%): confusão, euforia, alucinações, sonolência e sedação prolongada, vigilância reduzida, fadiga, cefaleias, tonturas, distúrbios dos movimentos, movimentos involuntários, hipotensão, soluços e xerostomia. (5)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 5 mg/ml (6,7)

Testes cutâneos ID:

- 0.5 mg/ml (7)

- 0.05 mg/ml (6)

* Concentrações não validadas

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Haybarger E, Young AJ, Giovannitti JA. Benzodiazepine Allergy With Anesthesia Administration: A Review of Current Literature. Anesthesia Progress [Internet]. 2016 Sep 1;63(3):160–7. Available from: <https://doi.org/10.2344/16-00019.1>
3. Bernardini R, Bonadonna P, Catania P, Passalacqua G. Perioperative midazolam hypersensitivity in a seven-year-old boy. Pediatric Allergy and Immunology [Internet]. 2017 May 17; Available from: <https://doi.org/10.1111/pai.12717>
4. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
7. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

27. Morfina

Analgesia/sedação. Opióide do grupo fenantrenos

Epidemiologia:

Extremamente baixa. (1)

Mecanismo de ação:

- Reação mediada por IgE é rara. Os determinantes alergénicos identificados incluem o grupo N-metil e anel cucloexenil com hidroxil. A morfina pode provocar a libertação inespecífica de histamina pelos mastócitos, sendo que a maioria das reações não é grave e é muitas vezes confundida com reações mediadas por IgE.
- Reações tardias (tipo IV) com morfina já foram reportadas sendo maioritariamente, segundo a literatura, dermatites de contacto (mais frequentemente com a buprenorfina). (2,3) Foi também descrito 1 caso de AGEP com morfina. (4)

Reatividade Cruzada:

No estudo deste tipo de reações, através de testes epicutâneos, foi demonstrada a possibilidade de reatividade cruzada entre morfina e codeína 5%. (5) Uma vez que a codeína é metabolizada em morfina, é pouco provável uma verdadeira alergia nos doentes que toleram codeína e reagem à morfina. Por outro lado, os doentes com evidência de alergia mediada por IgE à morfina devem também evitar a codeína. (2)

Noutros estudos, foi demonstrada reatividade cruzada entre opióides do grupo dos Fenantrenos (codeína) e parcialmente com os do grupo dos difenilheptanos (metadona) e com a meperidina (fenilpiperina), mas não com o fentanil (fenilpiperidina). (6)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** prurido, retenção urinária (epidural/intratecal), vômitos, obstipação, cefaleias e sonolência.
- **Comuns (1% a 10%):** dor abdominal, astenia, dor lombar, depressão, diarreia, dispneia, febre, insónia, perda de apetite, náuseas, parestesias, edema periférico, eritema, sudação, xerostomia, depressão respiratória (intratecal), ansiedade, tonturas, alteração da função hepática, ambliopia, hipotensão ortostática, síncope e retenção urinária (per os).
- **Incomuns (0.1% a 1%):** depressão respiratória (epidural).
- **Frequência não determinada:** paragem cardíaca, depressão circulatória, pressão intracraniana aumentada, indisposição, íleo paralítico, miose, mioclonia, vertigem. (7)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 1 mg/ml (2,5,8)

Testes cutâneos ID:

- 0.01 mg/ml (2,5)
- 0.005 mg/ml (8)

Testes epicutâneos:

- *Morfina*: 5% em vaselina (5)
- *Diacetilmorfina*: 5% (heroína) em vaselina (5)

Nota: Devido à libertação inespecífica de histamina, é importante referir que a diluição insuficiente dos opióides, nos testes cutâneos, poderá levar a resultados falsos positivos. Por esta razão, é proposto que sejam feitas várias diluições do opióide suspeito na investigação de uma reação imediata. (2,5)

Existe alguma variabilidade nas concentrações propostas na literatura, sendo o nível de evidência considerado baixo para as concentrações apresentadas. (8)

Testes epicutâneos positivos já foram reportados, não existindo um consenso no veículo ideal utilizado (água, vaselina ou etanol), nem nas concentrações utilizadas. (5)

Bibliografia

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
3. Van Den Hoed E, Coenraads PJ, Schuttelaar M. Morphine induced cutaneous adverse drug reaction following occupational diacetylmorphine contact dermatitis: A case report. Contact Dermatitis [Internet]. 2019 May 24;81(4):313–5. Available from: <https://doi.org/10.1111/cod.13302>
4. Kardaun SH, De Monchy JGR. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. 2006 Aug 1;55(2):S21–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.032>
5. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>
6. Kalangara J, Potru S, Kuruvilla M. Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation of Opioid Allergy Labels – A Review. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy [Internet]. 2019 Oct 2;33(3–4):131–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1666955>
7. MS Contin, Astramorph (morphine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ms-contin-astramorph-morphine-343319#4>
8. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>

28. Codeína

Antitússico/Analgésico. Opióide do grupo Fenantrenos – Metilmorfina.

Epidemiologia:

Muito baixa. (1)

Mecanismo de ação:

Reação mediada por IgE é extremamente rara. Foi reportado apenas um caso de anafilaxia em que a alergia foi confirmada. (2,3)

Tal como os outros opióides, a codeína pode provocar a libertação de histamina pelos mastócitos. A distinção destas reações das reações mediadas por IgE é difícil, uma vez que as manifestações clínicas são sobreponíveis. (4)

Casos de reação tardia à codeína foram reportados na literatura incluindo eritrodermia, eritema fixo e dermatites generalizadas. Foi também descrito um caso de *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE) confirmado por prova de provocação e um caso de *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome* (DiHS). (5-10)

Reatividade cruzada:

ver capítulo anterior “Morfina”.

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1% a 10%):** sonolência, tonturas, obstipação.

• **Incomuns (0.1% a 1%):** broncospasmo, laringospasmo, depressão respiratória, arritmia, hipotensão (se administração EV), taquicardia, síncope, prurido, urticária, miose, visão turva, xerostomia, perda de apetite, náuseas, vômitos, íleo paralítico, megacólon tóxico, cólicas abdominais, retenção urinária, efeito anti-diurético, euforia, alterações do sono, alucinações, ansiedade, anafilaxia, convulsões (em doses altas). (11)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 0.01 µg/ml (12) *

Testes cutâneos ID:

• 0.01 µg/ml (12) *

Testes epicutâneos:

• 1% e 5% em vaselina (6)

• 0.1% em solução aquosa (5)

*Concentrações não validadas, uma vez que os opióides causam desgranulação inespecífica dos mastócitos. (12)

Bibliografia

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Kalangara J, Potru S, Kuruvilla M. Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation of Opioid Allergy Labels – A Review. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Oct 2;33(3–4):131–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1666955>
3. Yoo HJ, Yang EJ, Kim MH, Hwang SW, Shin YS, Ye YM, et al. A Case of Codeine Induced Anaphylaxis via Oral Route. *Allergy, Asthma and Immunology Research* [Internet]. 2014 Jan 1;6(1):95. Available from: <https://doi.org/10.4168/aair.2014.6.1.95>
4. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
5. Gastaminza G, Audicana MT, Echenagusia M, Uriel O, Garcia Gallardo MV, Velasco M, et al. Erythrodermia caused by allergy to codeine. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2005 Apr 1;52(4):227–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.0566c.x>
6. Estrada J, Puebla MJA, De Urbina JJO, Matilla B, Prieto M a. R, Gozalo F. Generalized eczema due to codeine. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2001 Mar 1;44(3):185. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.440308-7.x>
7. Esch AJH, Van Der Heide S, Van Den Brink W, Van Ree JM, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* [Internet]. 2006 Jan 1;54(1):42–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00745.x>
8. Ma GG, F RA. Fixed drug eruption due to codeine. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 1996 Sep 1;135(3):498. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb01534.x>
9. Erfan G, Yanik MF, Kaya Ş, Tasolar K, Öznur M, Kulaç M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to codeine. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* [Internet]. 2015 Jan 1; Available from: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.158665>
10. Enomoto M, Ochi M, Teramae K, Kamo R, Taguchi S, Yamane T. Codeine Phosphate—Induced Hypersensitivity Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2004 Mar 16; Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1d528>
11. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
12. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

29. Alfentanil, fentanil, remifentanil e sufentanil

Derivados opióides (fenilpiperidinas) usados por via EV na componente analgésica da anestesia geral em conjunto com sedativos/hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, ou isoladamente no controlo da dor, habitualmente por via transdérmica, oral ou nasal (fentanil).

Epidemiologia:

Extremamente rara (1).

Mecanismo de Ação:

- De acordo com a literatura existente, estes fármacos não estão associados a libertação inespecífica de histamina. (2,3)
- Foram descritas reações mediadas por IgE (anafilaxia) com fentanil, sendo que numa minoria dos casos os testes cutâneos foram positivos. Reações não mediadas por IgE foram descritas com alfentanil, remifentanil e sufentanil. (2,4)
- Casos de reações tardias foram também descritos, associados ao uso cada vez mais frequente de pensos transdérmicos. Apenas num caso de dermatite de contacto ao fentanil foram realizados testes epicutâneos que se revelaram positivos, tendo sido demonstrada a tolerância do fármaco por via sistémica. (6,7)

Fatores de Risco:

Sensibilização prévia a outros fármacos do grupo das fenilpiperidinas é considerado um fator de risco. (1)

Reatividade Cruzada:

Os dados da literatura sugerem que não existe reatividade cruzada entre as fenilpiperidinas e as outras subclasses de opióides. (3,5)

Reações adversas descritas:

• Muito comuns (>10%):

Alfentanil: náuseas, vômitos, hipertensão, hipotensão, bradicardia, taquicardia.

Fentanil: cefaleias, náuseas, vômitos, tonturas.

Remifentanil: náuseas, vômitos, hipotensão.

Sufentanil: náuseas, prurido, vômitos, cefaleia, hipertermia.

• Comuns (1% a 10%):

Alfentanil: apneia, rigidez muscular.

Fentanil: obstipação.

Remifentanil: bradicardia, depressão respiratória, rigidez muscular.

Sufentanil: tonturas, hipotensão, taquicardia, bradicardia, depressão respiratória.

(8)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada: (2,5,9)

- *Alfentanil*: 0.5 mg/ml
- *Fentanil*: 0.05 mg/ml
- *Remifentanil*: 0.05 mg/ml
- *Sufentanil*: 0.005 mg/ml

Testes cutâneos ID: (2,5,9)

- *Alfentanil*: 0.05 mg/ml
- *Fentanil*: 0.005 mg/ml
- *Remifentanil*: 0.005 mg/ml
- *Sufentanil*: 0.0005 mg/ml

Testes epicutâneos:

- *Fentanil*: 10% em água (6)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
2. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
3. Kalangara J, Potru S, Kuruvilla M. Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation of Opioid Allergy Labels – A Review. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy [Internet]. 2019 Oct 2;33(3–4):131–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1666955>
4. Li PKT, Ue KL, Wagner A, Rutkowski R, Rutkowski K. Opioid Hypersensitivity: Predictors of Allergy and Role of Drug Provocation Testing. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2017 Nov 1;5(6):1601–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.035>
5. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
6. Rojas-Pérez-Ezquerro P, Micozzi S, Torrado-Español I, Rodríguez-Fernández A, Albéndiz-Gutiérrez V, Noguerado-Mellado B. Allergic Contact Dermatitis to Fentanyl TTS with Good Tolerance to Systemic Fentanyl. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery [Internet]. 2019 Aug 5; Available from: <https://doi.org/10.2174/1872213x13666190527105718>
7. Hostynek JJ, Maibach HI. Fentanyl transdermal patches: overview of cutaneous adverse effects in humans. Cutaneous and Ocular Toxicology [Internet]. 2010 Jun 16;29(4):241–6. Available from: <https://doi.org/10.3109/15569527.2010.492487>
8. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
9. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

30. Anestésicos locais

Bloqueiam a condução nervosa no local da administração, podendo interferir com qualquer órgão onde ocorre transmissão ou condução de impulsos.

Os anestésicos locais dividem-se em 2 grandes grupos: (1)

- Grupo éster: derivados do ácido para-aminobenzóico, inclui cocaína, amilocaína, procaína, tetracaína, benzocaína, oxibuprocaína, isobucaína e cloroprocaína. Este grupo associa-se a maior incidência de reações alérgicas.
- Grupo amidas: mais utilizados atualmente, inclui a lidocaína, mepivacaína, etidocaína, prilocaína, ropivacaína, bupivacaína, dibucaína e articaína.

Epidemiologia:

Incidência muito rara. Verdadeiras reações alérgicas ocorrem em <1%. (2,3)

Mecanismo de ação:

As RHS aos anestésicos locais são mais frequentes com as moléculas de tipo éster e são devidas ao metabólito comum – o ácido para-aminobenzóico. (1,4)

- Reações IgE-mediadas são extremamente raras tendo em conta o seu uso generalizado. Num estudo realizado em 2018 em 164 doentes com história de reação imediata a anestésicos locais que foram submetidos a provas de provocação não se verificou reação em nenhum caso. (3)
- Reações tardias a anestésicos locais têm sido frequentemente reportadas, incluindo dermatite de contacto alérgica, edema de aparecimento tardio e inflamação da mucosa no local da injeção. (5) É frequente a sensibilização devido ao uso tópico de cremes anti-hemorroidários, loções para queimaduras solares, picadas de inseto ou gotas para uso ocular ou auricular que contêm anestésicos locais na sua composição. Reações tardias a cáinas usadas na anestesia local ou loco-regional são muito mais raras.

Na avaliação deste tipo de reações, é importante excluir outros alérgenos que possam estar envolvidos (antibióticos, desinfetantes). (6)

Fatores de Risco:

Aplicação tópica prolongada de anestésicos locais pode causar dermatite de contato. (1)

Reações adversas descritas:

A maioria das reações relatadas devem-se a concentrações plasmáticas excessivas, à administração rápida do fármaco ou a efeitos adversos da adrenalina associada. As reações incluem a estimulação simpática, alterações psicomotoras, ansiedade, síncope vasovagal e efeitos tóxicos relacionados com as propriedades farmacológicas destes fármacos.

Apesar de mais comuns que as reações alérgicas, a frequência das reações adversas para a maioria dos anestésicos locais não está determinada de uma forma específica para a maioria dos fármacos.

Apresentam-se as frequências das reações adversas para a ropivacaína: (7)

- **Muito comuns (>10%):** hipotensão, náuseas.
- **Comuns (1% a 10%):** hiperestesia, tonturas, cefaleias, taquicardia, bradicardia, hipertensão, vômitos, di-súria, hipertermia, lombalgias.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** ansiedade, hipoestesias, síncope, dispneia, hipotermia.
- **Raras (0.01% - 0.1%):** paragem cardiorrespiratória, arritmias.

Se administração de forma ou dose incorreta poderão ocorrer convulsões, hipotensão, parestesias perio-rais, distúrbios auditivos ou visuais, distúrbios da fala, contraturas musculares e tremores. Se aplicação prolongada de creme anestésico: petéquias e lesões purpúricas.

Reatividade cruzada:

Identifica-se reatividade cruzada entre anestésicos locais do grupo éster (devido ao ácido para-aminoben-zóico) e entre o grupo amidas. Não existe reatividade cruzada entre anestésicos locais dos dois grupos. (8)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos: Deve ser evitada a utilização de soluções de anestésicos locais com a associação de adrena-lina, uma vez que esta poderá mascarar uma reação papular ou eritematosa no teste. (4)

Testes cutâneos por picada:

- *Lidocaína*: 10 mg/ml (4,8,9)
- *Articaína e prilocaína*: 20 mg/ml (9); 40 mg/ml (4)
- *Bupivacaína*: 2.5 mg/ml (4,8,9)
- *Levobupivacaína*: 7.5 mg/ml (4,9)
- *Mepivacaína*: 10 mg/ml (8); 20 mg/mL (9)
- *Ropivacaína*: 2 mg/ml (8); 10 mg/ml (9)
- *Cloroprocaína*: 10 mg/ml *sem evidência insuficiente (9)

Testes cutâneos ID: (2,5,9)

- *Lidocaína*: 1 mg/ml (4,8,9)
- *Articaína e prilocaína*: 2 mg/ml (9)
- *Bupivacaína*: 0.25 mg/ml (4,8,9)
- *Levobupivacaína*: 0.75 mg/ml (4,9)
- *Mepivacaína*: 1 mg/ml (8); 2 mg/ml (9)
- *Ropivacaína*: 0.2 mg/ml (8); 1 mg/ml (9)
- *Cloroprocaína*: 1 mg/ml *sem evidência insuficiente (9)

Testes epicutâneos:

- Concentração 1/1 ou soluções comercializadas nas baterias para este fim – “*Caine mix III*” da bateria stan-dard europeia que inclui a tetracaína, dibucaína e benzocaína e “*Caine mix IV*” que inclui a lidocaína, ami-locaína e prilocaína. (1,4)

Bibliografia

1. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
2. Yılmaz İ, Özdemir SK, Aydın Ö, Çelik G. Local anesthetics allergy: who should be tested? *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 Nov 1; Available from: <https://doi.org/10.23822/eurannaci.1764-1489.38>
3. Kvisselgaard AD, Mosbech H, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-Type Allergy to Local Anesthetics Is Overestimated—Results from 5 Years of Provocation Testing in a Danish Allergy Clinic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2018 Jul 1;6(4):1217–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.010>
4. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>
5. Schatz M. Allergic reactions to local anesthetics. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 31, 2021.)
6. Brinca A, Cabral R, Gonçalo M. Contact allergy to local anaesthetics-value of patch testing with a caine mix in the baseline series. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2012 Jul 19;68(3):156–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02149.x>
7. Magia T. INDICE.eu - Toda a Saúde [Internet]. INDICE.eu - Toda a Saúde. 2021 [cited 31 January 2021]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/ropivacaina/informacao-geral>
8. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
9. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>

31. Látex

Extraído da árvore-da-borracha (seringueira ou *Hevea brasiliensis*). Usado para fabricar múltiplos produtos de uso médico e de uso corrente. (1)

Epidemiologia:

A prevalência da sensibilização ao látex na população geral estima-se inferior a 1% (sem considerar os indivíduos com fatores de risco) (1,2)

Mecanismo de ação:

Estima-se que cerca de 25% dos péptidos presentes no látex apresentem propriedades alergénicas. Até à data foram identificados e caracterizados 15 alergénios do látex (Hev b 1 a Hev b 15), sendo os Hev b 2, Hev b 5, Hev b 6 e Hev b 13 os principais alergénios em adultos sensibilizados.

A síndrome látex-frutos está provavelmente relacionada com quitinases de classe 1 e a heveína do látex e outros alergénios como profilinas, Hev b 5, Hev b 7 e as beta-1,3-glucanases.

A hipersensibilidade tardia manifestada por dermatite de contato é frequentemente causada por aditivos químicos. (3,4)

Fatores de risco:

- Atopia
 - Profissionais de saúde/exposição ocupacional
 - Alergia alimentar (frutos/vegetais: abacate, banana, maracujá, kiwi, castanha, manga, entre outros)
 - Múltiplos procedimentos cirúrgicos (crianças com espinha bífida ou outras malformações congénitas)
- (3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Extrato comercial padronizado (90µg prot./ml).

Testes cutâneos por picada-picada (Prick-prick):

- Luva de borracha com látex preparada por extração em cloreto de sódio isotónico.

Testes epicutâneos:

- Aditivos da borracha (Mistura tiurans 1% Vas; mistura mercapto 1% Vas; Mercaptobenzotiazol 2% Vas e IPPD (Isopropifenilfenilenodiamina) 0,1% Vas); luva de borracha com látex.

Testes cutâneos ID:

- Não recomendados.

(4,5)

Bibliografia:

1. Gaspar Ângela, Faria Emília. Alergia ao látex. Rev Port Imunoalergologia [Internet]. 2012 Jul [citado 2023 Jul 11]; 20(3): 173-192. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-97212012000300002&lng=pt.
2. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? Journal of Occupational Health [Internet]. 2016 Mar 1;58(2):138–44. Available from: <https://doi.org/10.1539/joh.15-0275-ra>
3. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007.
4. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Apr 1;20(2):112–6. Available from: <https://>

doi.org/10.1097/aci.0000000000000611

5. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. <p>Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives</p> Journal of Asthma and Allergy [Internet]. 2020 Sep 1;Volume 13:385–98. Available from: <https://doi.org/10.2147/jaa.s242058>

32. Clorexidina

Antisséptico sintético da família das biguanidas, com elevada eficácia bactericida, fungicida e virucida, comumente usado em meio hospitalar e em produtos de uso pessoal. (1)

Epidemiologia:

Prevalência estimada de 5-10% em reações perioperatórias; nos profissionais de saúde, a prevalência de anafilaxia é baixa. Provavelmente pouco reconhecida e subestimada. (2,3)

Mecanismo de ação:

Vias de exposição: pele, mucosas (transuretral, retal, vaginal, oral, oftálmica), via parentérica (catéteres).
 Reação mediada por IgE: apesar de toda a molécula de Clorexidina ser considerada alergénica, a estrutura complementar que determina a região da IgE é a hexametileno biguanida. (2) A perda de integridade da barreira cutânea pode contribuir para a sensibilização, particularmente quando usada em concentrações elevadas (2-4%). (4)

Fatores de risco:

Exposição repetida (profissionais de saúde, doentes com necessidade frequente de cuidados de pensos ou intervenções cirúrgicas), etnia asiática. (2,4)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** odontalgia (51%), infeções do trato respiratório superior (28%), sinusite (14%).
- **Comuns (1% a 10%):** hiperplasia gengival, estomatite aftosa, bronquite, faringite, artrite, tendinite.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** alterações na língua (língua geográfica, eritema, leucoplasia, glossite, edema, irritação), disgeusia, gengivite, parestesia oral, úlceras na mucosa oral, hipertrofia da glândula paratiróide, sialadenite, estomatite, xerostomia.
(4-6)

Reatividade cruzada:

A clorexidina tem um peso molecular de 505 Da e, habitualmente, interage apenas eletrostaticamente com proteínas.

Não há reatividade cruzada entre a clorexidina e iodopovidona, podendo esta ser usada como antisséptico alternativo. (1,2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 5 mg/ml (sensibilidade de 95%, especificidade de 97%) (7,8)

Testes cutâneos ID:

- 0.002 mg/ml (sensibilidade de 68%, especificidade de 100%) (7,8)

Testes epicutâneos:

- 1% em água (7)

Comentários:

Medidas de prevenção de:

- Sensibilização: diminuição da exposição repetida à clorexidina (utilizar apenas quando necessário e na concentração mínima efetiva); não deve ser utilizada rotineiramente nos géis uretrais;
- Negligência da alergia à clorexidina: todos os doentes com reação alérgica perioperatória ou periprocedimento/reação ligeira ou inespecífica após exposição à clorexidina devem ser investigados quanto à alergia à clorexidina; na avaliação pré-anestésica, todos os doentes devem ser questionados sobre antecedentes de reação à clorexidina;
- Re-exposição: aumentar a consciencialização da alergia à clorexidina entre os profissionais de saúde; uniformização da rotulagem e disponibilização de listagens dos produtos que contêm clorexidina. (8)

Bibliografia:

1. Rose MR, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *BJA: British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2019 Jul 1;123(1):e95–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.033>
2. Gf C. Chlorhexidine Hypersensitivity: A Critical and Updated Review. *Journal of Allergy and Therapy* [Internet]. 2013 Jan 1;04(04). Available from: <https://doi.org/10.4172/2155-6121.1000141>
3. Bahal S, Sharma S, Garvey LH, Nagendran V. Anaphylaxis after disinfection with 2% chlorhexidine wand applicator. *BMJ Case Rep*. 2017;1–4.
4. Chiewchalernsri C, Wongsas C, Thongngarm T. Chlorhexidine Allergy: Current Challenges and Future Prospects. *J Asthma Allergy*. 2020;13:127–33.
5. Infarmed [Internet]. INFARMED, I.P. 2023. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
6. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
7. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>
8. Opstrup MS, Jemec GBE, Garvey LH. Chlorhexidine Allergy: On the Rise and Often Overlooked. *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 2019 Mar 14;19(5). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0858-2>
9. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>

33. Povidona/Iodopovidona

Povidona (PVP, polivinilpirrolidona) é comumente utilizada como excipiente em diversos produtos farmacêuticos (por exemplo, lágrimas artificiais, líquidos de limpeza de lentes de contacto), como aditivo em alimentos processados (E-1202) e como dispersante e estabilizador em sprays do cabelo. (1)

Iodopovidona (por exemplo, Betadine®) é um anti-séptico amplamente utilizado, devido ao seu amplo espectro antimicrobiano. (2)

Epidemiologia:

Não definida. Dermatite de contacto associada a iodopovidona não é rara; RHS imediata são infrequentes, com poucos casos de anafilaxia descritos na literatura. (1,2)

Reações adversas descritas:

- **Raras (0.01 a 0.1%):** dermatite cáustica, dermatite de contacto, urticária, edema de Quincke (edema da face, lábios, olhos e garganta), anafilaxia, disfunção da tiróide, alterações da função renal, hipernatrémia. (3)

Reatividade cruzada:

Não há reatividade cruzada entre iodopovidona e clorexidina, meios de contraste iodados ou marisco. (4,5)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Iodopovidona: 100 mg/ml (6,7)

Testes cutâneos ID:

- Iodopovidona: 10 mg/mL (6) (evidência limitada)

Testes epicutâneos:

- Iodopovidona: 2% em água (8) (evidência limitada)

Bibliografia:

1. Michavila-Gomez AV, Moreno-Palanques MA, Ferrer-Vazquez M, Ferriols-Leisart R, Bartolomé B. Anaphylactic reaction to povidone secondary to drug ingestion in a young child. *Allergologia Et Immunopathologia* [Internet]. 2012 Jul 1;40(4):259–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2011.06.005>
2. Castelain F, Girardin P, Moumane L, Aubin F, Pelletier F. Anaphylactic reaction to povidone in a skin antiseptic. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2015 Dec 22;74(1):55–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/cod.12473>
3. Infarmed [Internet]. INFARMED, I.P. 2023. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
4. Wykoff CC, Flynn HW, Han DP. Allergy to povidone-iodine and cephalosporins: The Clinical Dilemma in ophthalmic use. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2011 Jan 1;151(1):4–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.08.044>
5. Schabelman E, Witting MD. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *The Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2010 Nov 1;39(5):701–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.10.014>
6. Sclaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, McAleer PT, Nicholls KA, Rose M. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group Perioperative Anaphylaxis investigation Guidelines. *Anaesthesia and Intensive Care* [Internet]. 2017 Sep 1;45(5):543–55. Available from: <https://doi.org/10.1177/0310057x1704500504>
7. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>
8. Forkel S, Beutner C, Amschler K, Schröder S, Schön MP, Geier J, et al. Improving povidone iodine and iodine preparations for patch testing. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jan 3;84(5):332–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/cod.13760>

34. Fluoresceína

Composto de baixo peso molecular, altamente solúvel, com propriedades fluorescentes e utilizado para o estudo de doenças coriorretinianas.

A fluoresceína sódica permite a visualização sequencial do fluxo sanguíneo através da retina, coróide e tecidos da íris, simultaneamente. Atualmente, também tem sido utilizado por Neurocirurgia na abordagem terapêutica para excisão de tumores cerebrais. (1)

Epidemiologia:

A incidência geral de reações adversas à fluoresceína intravenosa é de cerca de 5%, variando, segundo a literatura, entre taxas de incidência na ordem dos 3-20% (0.05% - reações graves). Estima-se que a urticária ocorra em 0.5% a 1.2% e dificuldade respiratória em 0.02% a 0.1% dos doentes. Reações adversas à fluoresceína administrada por via oral são mais raras, estimando-se um valor de 1% a 2%. (1)

Fatores de risco:

- Reações adversas prévias a substitutos do plasma;
- História de alergia a corantes;
- Diabetes;
- Hipertensão arterial essencial;
- História de reação alérgica prévia. (1)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, pele e urina de tonalidade amarela. (2)
- **Raras (0.01% a 0.1%):** tonalidade da pele azulada, temperatura fria da pele, confusão mental, tosse, dificuldade respiratória, dificuldade em engolir, tontura, aumento da frequência cardíaca, urticária, prurido ou erupção cutânea, tontura, respiração ruidosa, dor, eritema, edema ou descamação da pele, angioedema palpebral, face, lábios ou língua, dor grave no braço, sudação, angina de peito, perda de consciência, cansaço incomum ou fraqueza. (2)

Outras considerações:

- Reações no local da injeção: se a solução extravasar para fora da veia pode causar danos na pele ou inflamação das veias e tecidos no local da injeção. (2)
- Reações de gravidade moderada: (urticária e outras erupções cutâneas, síncope, tromboflebite, pirexia, necrose tecidual local, paralisia muscular) ocorrem em 1.5%.
- Reações graves: (choque cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, edema da glote, broncoespasmo, convulsões) ocorrem em 0.05% dos doentes.
- A morte foi descrita em 1/200 000 doentes.
- Foi descrito um caso de penfigóide bolhoso induzido por fluoresceína. (1)

Métodos de diagnóstico:

Elevação dos níveis séricos de triptase e histamina durante a reação auxilia no diagnóstico de reação anafilática. Atualmente não existe consenso quanto à fisiopatologia e abordagem diagnóstica das RHS à fluoresceína.

Testes cutâneos por picada:

• 100 mg/ml

Testes cutâneos ID:

• 10 mg/ml

Testes epicutâneos:

• 100 mg/ml

(3,4)

Bibliografia:

1. Brockow K, Sánchez-Borges M. Hypersensitivity to Contrast Media and Dyes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* [Internet]. 2014 Aug 1;34(3):547–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.002>
2. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
3. Kalogeromitros D, Makris M, Aggelides X, Mellios AI, Giannoula FC, Sideri K, et al. Allergy skin testing in predicting adverse reactions to fluorescein: a prospective clinical study. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 2009 Nov 10;89(5):480–3. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01722.x>
4. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr 25;68(6):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12142>

35. Meios de contraste iodados

Os meios de contraste iodado (MCI) são sais de iodo cuja estrutura química inclui um anel de benzeno com pelo menos 3 átomos de iodo que é responsável pela radiopacidade.

Os MCI comercializados em Portugal são: iodixanol (*Visipaque*), iohexol (*Omnipaque*; *Iohexol Imax*), iomeprol (*Iomeron*), iopamidol (*Iopamiro*), iopromida (*Ultravist*), ioversol (*Optiray*), ioxitalamate (*Telebrix*). (3)

Epidemiologia:

Com meios de contraste iodados de baixa osmolaridade, a prevalência de reações adversas agudas de hipersensibilidade é muito baixa (0.2% a 0.7%) e as reações graves são ainda mais raras (0.04%). (4)

Mecanismo de ação:

- Reações imediatas: vários estudos apoiam o envolvimento de mediadores imunológicos de forma IgE e não mediada por IgE. As RHS podem ocorrer na 1ª hora após a administração (reações imediatas) ou num intervalo de tempo entre 1 hora e vários dias (a maioria das reações nos primeiros 3 dias) após a administração (reações não-imediatas ou tardias). Os sintomas mais comuns das reações imediatas são eritema e urticária com ou sem angioedema (>70% do total de reações imediatas). Sintomas mais graves incluem dispneia, náuseas, vômitos e hipotensão. Nos casos mais graves, choque anafilático e síndrome coronário agudo (síndrome de Kounis) podem ocorrer.

- Reações não-imediatas ou tardias: estudos publicados apoiam o papel de um mecanismo mediado por linfócitos T à semelhança de outros fármacos. As reacções não-imediatas mais comuns são cutâneas, representando o exantema maculo-papular 30-90% do total de reacções não-imediatas ou tardias, seguido da urticária com ou sem angioedema (40%-60%). A dermatite de contacto e o eritema fixo a fármaco também foram descritos. Manifestações mais graves como SSJ/NET, AGEP e vasculite são raras em doentes com história de reação de hipersensibilidade não-imediata. (2)

Fatores de risco:

Podem ser considerados dois tipos de fatores de risco:

a) *Relativamente ao meio de contraste:*

As reações de hipersensibilidade são mais frequentes com os MCI de elevada osmolaridade; no entanto, a prevalência de reações graves parece ser independente do grau de osmolaridade. (1,2)

b) *Relativamente ao doente:*

Os principais factores de risco do doente para reacção de hipersensibilidade a MCI são:

- História prévia de reação de hipersensibilidade em estudo de imagiologia com administração do meio de contraste.
- Asma instável: alguns autores consideram que a história prévia de asma brônquica, alergia a fármacos, alergia alimentar e sexo feminino podem constituir factores de risco relativo, no entanto, estes antecedentes não são impeditivos da administração de contraste nem determinam a necessidade de pré-medicação. (4,5)

É fundamental referir que a alergia a marisco e a produtos contendo iodo (ex: amiodarona, iodopovidona) são falsamente considerados fatores de risco para reações adversas a MCI, mas têm vindo a ser desmistificados.

(4,5)

Reacções adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** sensação de calor, tonturas, cefaleias, disgeusia, visão enevoada/alterada, dor no peito/desconforto, hipertensão, vasodilatação, vômitos, náuseas, dor ou reação no local da injeção.

- **Incomuns (0.1% a 1%):** broncospasmo, edema da laringe/faringe/face, edema da língua, espasmo da laringe/faringe, espirros, tosse, edema das mucosas, urticária, prurido, angioedema, reações vasovagais, confusão, agitação, parestesia/hipoestesia, sonolência, arritmia, hipotensão, dispneia, dores abdominais.

- **Raras (0.01% a 0.1%):** taquicardia ou taquipneia, lombalgia, fraqueza, febre, Anormalidades nos resultados de exames laboratoriais – análises hepáticas, renais, cardíacas, de ureia, eletrólitos e sanguíneas, ansiedade, paragem cardíaca, isquemia do miocárdio.

(3)

Métodos de diagnóstico:

Concentração: utilizar MCI com uma concentração de iodo de 300-320 mg/ml. (8)

Testes cutâneos por picada:

- 1/1 (6-8)

Testes cutâneos ID:

- 1/10 (6-8)

- 1/1 - Em casos com clínica de reação tardia, o agente pode ser testado com a concentração não diluída (1/1) após realizar ID com 1/10 e este for negativo (ignorar reação irritativa imediata). (6,8)

Testes epicutâneos:

- 1/1 (5,8)

Bibliografia:

1. Kvedariene V, Martins PAF, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2006 Aug 1;36(8):1072–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02532.x>
2. Ingelmo AR, Diaz ID, Moreno RC, Quesada MCM, C GA, Núñez IG, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 Jun 20;26(3):144–55. Available from: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0058>
3. Infomed [Internet]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
4. Lopes CV, Tavares C, Rolla I, Gomes E. Protocolo clínico de abordagem das reações agudas de hipersensibilidade a meios de contraste em Imagiologia. *Revista Portuguesa De Imunoalergologia* [Internet]. 2019 Mar 14; Available from: <https://doi.org/10.32932/rpia.2019.03.005>
5. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* [Internet]. 2009 Feb 1;64(2):234–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x>
6. Prieto-García A, Tomás M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, Zapatero L, de Barrio M. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:183-9.
7. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2020 Oct 1;8(9):S16–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
8. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* [Internet]. 2021 May 1;76(5):1325–39. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14656>

36. Agentes de contraste com Gadolínio

Os agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd) são complexos de gadolínio (III) paramagnético com diferentes tipos de quelantes orgânicos e são utilizados para melhorar a qualidade das imagens dos órgãos e tecidos obtidos em imagiologia por ressonância magnética e angiografia por ressonância magnética.

Os ACGd podem ser diferenciados pela sua estrutura: linear (gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoversetamida) ou macrocíclica (gadoteridol, gadobutrol, ácido gadotérico), e pela carga global no complexo formado (iónico ou não iónico).

Os ACGd comercializados em Portugal são: ácido gadobénico ou gadobenato de dimeglumina (MultiHance), ácido gadoxético (Primovist), gadobutrol (Gadovist), ácido gadotérico ou gadoterato de meglumina (Dotarem; Clariscan). (1)

Epidemiologia:

Reacções raras.

As reacções de hipersensibilidade imediata são as mais frequentemente descritas, com uma incidência de 0.07% em adultos e 0.04% em idade pediátrica. (2,3)

As reacções que têm sido relatadas com maior frequência são as associadas à imagiologia abdominal (0.01%) relativamente à cerebral (0.005%) ou da coluna vertebral (0.003%) (4) e após a administração de gadobenato de dimeglumina e gadoteridol. (5,6)

Os sintomas descritos com os ACGd são muito semelhantes aos das RHS imediata aos produtos de contraste iodados e, na sua maioria, são ligeiros. (3,4)

A manifestação clínica mais comum é a urticária (50-90% dos casos).

As reacções anafiláticas são raras, com uma incidência de 0.004% a 0.01%. (3,7) Foram descritos casos de anafilaxia com ACGd (gadoterato de meglumina, gadoteridol e gadopentetato de dimeglumina) (3,4,8).

Mecanismo de ação:

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas reacções não se encontram bem esclarecidos. O envolvimento de IgE específica tem sido sugerido, com base em resultados positivos nos testes cutâneos em doentes com reacções anafiláticas com ACGd.

Até à actualidade, as reacções de hipersensibilidade não-imediata com ACGd não foram descritas até o momento, embora a possibilidade de ocorrer tal reacção não possa ser descartada. (7,9-11)

Fatores de risco:

- Principal: é a recorrência, que afeta 30% dos doentes que já experimentaram uma reacção.
- Outros: género feminino, rinite, asma, alergia alimentar e hipersensibilidade a outros fármacos. (3)

Reacções adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** cefaleias, náuseas, reacções no local da administração, alteração do paladar e sensação de calor.

Reatividade cruzada:

A reatividade cruzada entre os ACGd não se encontra completamente esclarecida (8,9,10), embora aparentemente não exista entre substâncias macrocíclicas e lineares. No caso de RHS imediata, seria aconselhável utilizar um ACGd como uma alternativa ao implicado, de preferência com uma estrutura molecular diferente. O teste cutâneo também deve ser realizado. (11-13)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 1/1

Testes cutâneos ID:

• 1/10

(9,13,14)

Bibliografia:

1. Infomed [Internet]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
2. Dillman JR, Ellis JD, Cohan RH, Strouse PJ, Jan S. Frequency and Severity of Acute Allergic-Like Reactions to Gadolinium-Containing IV Contrast Media in Children and Adults. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2007 Dec 1;189(6):1533–8. Available from: <https://doi.org/10.2214/ajr.07.2554>
3. Jung JU, Kim DK, Kim EK, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate Hypersensitivity Reaction to Gadolinium-based MR Contrast Media. *Radiology* [Internet]. 2012 Aug 1;264(2):414–22. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.12112025>
4. Prince M, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of Immediate Gadolinium Contrast Media Reactions. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2011 Feb 1;196(2):W138–43. Available from: <https://doi.org/10.2214/ajr.10.4885>
5. Davenport MS, Dillman JR, Cohan RH, Hussain HK, Khalatbari S, McHugh JB, et al. Effect of Abrupt Substitution of Gadobenate Dimeglumine for Gadopentetate Dimeglumine on Rate of Allergic-like Reactions. *Radiology* [Internet]. 2013 Mar 1;266(3):773–82. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.12120253>
6. Idée JM, Gaillard S, Corot C. Gadolinium-bound contrast agents: No evidence-based data to support a relationship between structure and hypersensitivity reactions. *Indian Journal of Dermatology* [Internet]. 2012 Jan 1;57(3):245. Available from: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.96223>
7. Li A, Wong CP, Wong MH, Lee CS, Yeung MCA. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2006 May 1;79(941):368–71. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr/88469693>
8. Takahashi S, Takada A, Saito K, Hara M, Yoneyama K, Nakanishi H. Fatal Anaphylaxis Associated With the Gadolinium-Based Contrast Agent Gadoteridol (ProHance). *PubMed* [Internet]. 2015 Jan 1;25(5):366–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727767>
9. Hasdenteufel F, Luyasu S, Renaudin J m., Paquay JL, Carbutti G, Beaudouin E, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: Two case reports documented by positive allergy assessment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2008 Feb 1;121(2):527–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.027>
10. Schiavino D, Murzilli F, M DP, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentetate dimeglumine. *PubMed* [Internet]. 2003 Jan 1;13(2):140–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12968402>
11. Galera C, Ozygit LP, Cavigioli S, Bousquet PJ, Demoly P. Gadoteridol-induced anaphylaxis â not a class allergy. *Allergy* [Internet]. 2010 Jan 1;65(1):132–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02137.x>
12. Tomás MJEI, Aparicio F, L ZR, E AM, S IH. Skin reactions to gadolinium-based contrast media. *PubMed* [Internet]. 2012 Jan 1;22(4):292–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22812201>
13. Chiriac AM, Audurier Y, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to gadolinium contrast agents. *Allergy* [Internet]. 2011 Aug 19;66(11):1504–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02690.x>
14. Ingelmo AR, Diaz ID, Moreno RC, Quesada MCM, C GA, Núñez IG, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 Jun 20;26(3):144–55. Available from: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0058>

37. Azul de isossulfano

Corante de trifenilmetano. É o isômero estrutural 2,5-dissulfo-fenil do azul patente, sendo usado em biópsias do gânglio sentinela durante cirurgias oncológicas: cancro da mama e melanoma. (1,2)

Epidemiologia:

Global: 0.7% a 1.9%.

Anafilaxia: 1/100 a 1/1000.

(3-5)

Mecanismo de ação:

Reação de hipersensibilidade do tipo I mediada por IgE. (1,6)

Dado o baixo peso molecular do azul de isossulfano, provavelmente atua como um hapteno. A sensibilização prévia ocorre provavelmente pela exposição a corantes usados na indústria para a coloração de têxteis, cosméticos, detergentes, tintas, couro e medicamentos. (2,10-12).

Fatores de risco:

A alergia a sulfatos não é um fator de risco.

Reações adversas descritas:

Urticária (urticária azul), eritema, edema pulmonar, hipotensão, choque. (10,11)

Reatividade cruzada:

No caso de testes cutâneos positivos para o azul de isossulfano, uma alternativa segura é o corante azul de metileno. O azul de metileno é sob o ponto de vista estrutural não relacionado com o azul de isossulfano ou com o azul patente, pelo que não é esperada reatividade cruzada. (7,8,12)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 1/1 (concentração 1%)

Testes cutâneos ID:

• 1/10

(13)

Bibliografia:

1. Cimmino VM, Brown A, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery* [Internet]. 2001 Sep 1;130(3):439–42. Available from: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.116407>
2. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle JD, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 1999 Feb 1;70(2):126–9. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9098\(199902\)70:2<126::aid-jso12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(199902)70:2<126::aid-jso12>3.0.co;2-p)
3. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2006 Mar 1;96(3):497–500. Available from: <https://doi.org/10.1002/9781118134461.ch13>

org/10.1016/s1081-1206(10)60921-0

4. Bezu C, Coutant C, A S, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncology-oxford* [Internet]. 2011 Mar 1;20(1):e55–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.10.002>
5. Cinar H, Koca B, Kesicioglu T, Karabulut K, Karabicak I, Polat C, et al. Isosulfan blue-induced anaphylactic reaction during sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The Breast* [Internet]. 2012 Apr 1;21(2):220–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.11.008>
6. Laurie SA, Khan DA, Gruchalla RS, Peters GA. Anaphylaxis to isosulfan blue. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2002 Jan 1;88(1):64–6. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)63595-8](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)63595-8)
7. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2005 Feb 1;189(2):236–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.06.042>
8. Sandhu SK, Farag E, Argalious M. Anaphylaxis to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. 2005 Dec 1;17(8):633–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2005.03.006>
9. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2001 Oct 1;182(4):393–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00734-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00734-6)
10. Montgomery LD, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani ML, et al. Isosulfan Blue Dye Reactions During Sentinel Lymph Node Mapping for Breast Cancer. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2002 Aug 1;95(2):385–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000539-200208000-00026>
11. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2001 Oct 1;182(4):393–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00734-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00734-6)
12. Varghese P, Abdel-Rahman A, Akberali S, Mostafa A, Gattuso J, Carpenter RJ. Methylene Blue Dye-A Safe and Effective Alternative for Sentinel Lymph Node Localization. *Breast Journal* [Internet]. 2008 Jan 1;14(1):61–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00519.x>
13. Baker M, Cronin JC, Borish L, Lawrence MG. Evaluation of a skin testing protocol for diagnosing perioperative anaphylaxis due to isosulfan blue allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2014 Sep 1;113(3):330–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.07.002>

38. Azul de metileno

É um corante usado atualmente na detecção de fístulas digestivas e urinárias, ou como uma alternativa ao corante azul de isossulfano em biópsias do gânglio sentinela. (1,2)

Incidência:

Muito rara: mais baixa relativamente aos corantes Azul Patente e Azul de Isossulfano. (3,4,5)

Mecanismo de acção:

Reacção de hipersensibilidade mediada por IgE. (6)

Reacções adversas descritas:

- **Muito comum (>10%):** cromaturia (urina com cor azul-verde), disgeusia, tontura, sensação de calor, febre, sudorese, discromia da pele (coloração azul), náuseas.

- **Comum (1% a 10%):** dor torácica, síncope, hematomas, dor musculoesquelética, lombalgia, espasmos musculares, calafrios, artralgia, dor no local da injeção/infusão, ansiedade, diminuição do apetite, parestesia, alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia).

- **Incomum (0.1% a 1%):** arritmia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, palpitações, anemia hemolítica, hemólise, metemoglobinemia, hiperbilirrubinemia (apenas na infância).

(7)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 10 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.1 mg/ml

(8)

Bibliografia:

1. Ebo DG, Wets RD, Spiessens T, Bridts CH, Stevens WJ. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to patent blue. *Allergy* [Internet]. 2005 May 1;60(5):703–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00730.x>
2. Nour A. Efficacy of Methylene Blue Dye in Localization of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients. *Breast Journal* [Internet]. 2004 Sep 1;10(5):388–91. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2004.21360.x>
3. Ramin S, Azar FP, Malihe H. Methylene blue as the safest blue dye for sentinel node mapping: Emphasis on anaphylaxis reaction. *Acta Oncologica* [Internet]. 2011 Mar 17;50(5):729–31. Available from: <https://doi.org/10.3109/0284186x.2011.562918>
4. Blessing WD, Stolier AJ, Teng SC, Bolton JJ, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2002 Oct 1;184(4):341–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)00948-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00948-0)
5. Simmons RM, Thevarajah S, Brennan M, Christos PJ, Osborne MA. Methylene Blue Dye as an Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Lymph Node Localization. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2003 Apr 1;10(3):242–7. Available from: <https://doi.org/10.1245/aso.2003.04.021>
6. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2006 Mar 1;96(3):497–500. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60921-0](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60921-0)
7. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
8. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>

39. Azul patente

Corante de trifenilmetano, à semelhança do corante azul de isossulfano. O azul patente possui na sua estrutura química um grupo hidroxilo- adicional na posição 5. (1)

Outras designações: blue violet, food blue 5, acid blue 3 e disulfine blue, E 131 e é actualmente usado como corante alimentar. (1)

Utilizado em biópsias do gânglio sentinela durante cirurgias oncológicas: cancro da mama e melanoma. O azul patente ou nanocolóides de albumina-99mTc (Tecnécio) podem ser utilizados individualmente ou em combinação na identificação do gânglio sentinela. (2,3)

Epidemiologia:

0.1% a 2.8% (incidência média de 1.8%). (3,5,6)

Mecanismo de acção:

Reacção de hipersensibilidade do tipo I mediada por IgE. (1,4)

Factores de Risco:

Exposição a corantes de trifenilmetano: indústria têxtil, cosméticos, reprografias, viveiros, plantas com propriedades farmacêuticas, plantas usadas em alimentos processados, agentes usados no tratamento da placa dentária em Medicina Dentária. (1,7)

Reacções adversas descritas:

Urticária (urticária azul), eritema, edema pulmonar, hipotensão, broncospasmo, choque. (8,9)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 25 mg/ml

Testes cutâneos ID:

• 0.25 mg/ml

(10)

Bibliografia:

1. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2006 Mar 1;96(3):497–500. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60921-0](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60921-0)
2. Shinzato JY, Marcaccini ACP, De Fátima De Assunção Braga A, Ribeiro AR, Rubio JML, De Souza JA. Reação anafilática ao corante azul patente durante a biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama inicial: relato de caso. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia* [Internet]. 2006 Dec 1;28(12). Available from: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032006001200007>
3. Maranhão MVM, Da Nóbrega DKA, Anunciação CE, De Alcântara Brito Maia B, Mariano PVD. Reação alérgica ao corante azul patente em cirurgia de mama – relato de caso. *Revista Brasileira De Anestesiologia* [Internet]. 2016 Jul 1;66(4):433–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.02.017>
4. Brenet O, Lalourcey L, Queinnec M, Dupoirion D, Jayr C, Rosay H, et al. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. 2012 Dec 10;57(1):106–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/aas.12003>
5. Tripathy S, Nair P. Adverse drug reaction, patent blue V dye and anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2012 Jan 1;56(6):563. Available from: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.104576>

6. Parvaiz MA, Isgar B. Anaphylaxis and blue urticaria associated with Patent Blue V injection. *Anaesthesia* [Internet]. 2012 Oct 3;67(11):1275–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.12008>
7. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
8. Tripathy S, Nair P. Adverse drug reaction, patent blue V dye and anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2012 Jan 1;56(6):563. Available from: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.104576>
9. Howard J a. K, Moo V, Sivalingam P. Anaphylaxis and other Adverse Reactions to Blue Dyes: A Case Series. *Anaesthesia and Intensive Care* [Internet]. 2011 Mar 1;39(2):287–92. Available from: <https://doi.org/10.1177/0310057x1103900221>
10. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac PA, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* [Internet]. 2019 Jun 18;74(10):1872–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13820>

40. Carboplatina

Antineoplásico de 2ª geração do grupo dos sais de platina. Eficaz no tratamento de múltiplas neoplasias, por meio de formação de pontes com bases de ADN de células cancerígenas, inibindo a sua replicação.

Epidemiologia:

Variável consoante a população e exposição ao fármaco. Nos primeiros 6 tratamentos a incidência é baixa (1-13%), aumenta até 47% no segundo regime de tratamento e até 100% se for o terceiro regime de tratamento. (1-3)

Mecanismo de ação:

A maioria das RHS são do tipo I. (4,8)

Fatores de risco:

- Exposição prévia
 - Maior nº de ciclos de tratamento
 - Maior intervalo de tempo entre tratamentos
 - Doses elevadas de Carboplatina
 - Combinação de tratamento com Paclitaxel
 - Mutações nos genes BRCA 1 e 2
- (1-5)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** citopenias, náuseas, vômitos, dor abdominal, elevação sérica da fosfatase alcalina e transaminases, diminuição da clearance de creatinina, dor, astenia, infeção, broncospasmo, alopecia.
- **Comuns (1 a 10%):** mucosite, alterações do trânsito gastrointestinal, alterações da sensibilidade.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** alterações visuais. (6)

Reatividade Cruzada:

- A reatividade cruzada entre carboplatina e oxaliplatina é estimada entre 37-45%. (10)
- A reatividade cruzada entre carboplatina e cisplatina é baixa (4%-7%). (10,11)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 10 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 1 a 10 mg/ml

Testes epicutâneos:

• Não definidos
(4,7,12)

Comentários:

As RH ocorrem habitualmente na 2^a ou 3^a reexposição, por volta do 8^o a 9^o tratamento. (1)

A identificação preventiva de doentes em risco de apresentarem uma RH pode ser feita através da realização de testes cutâneos após o 6^o tratamento. (9)

Bibliografia:

1. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and Taxane-based chemotherapy: CEPO Review and clinical recommendations. *Current Oncology*. 2014;21(4):630–41. doi:10.3747/co.21.1966
2. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1141–1141. doi:10.1200/jco.1999.17.4.1141
3. Schwartz J, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai C, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? the experience from women and infants' hospital. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(1):81–3. doi:10.1016/j.ygy-no.2006.10.047
4. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of Desensitizations. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01472
5. Miyamoto S, Okada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(9):795–804. doi:10.1093/jjco/hyv081
6. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
8. Castells M, Sancho-Serra M del, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012;61(9):1575–84. doi:10.1007/s00262-012-1273-x
9. Caiado J, Picard M. Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: Skin testing, specific IgE, and mast cell/basophil mediators. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2014;14(8). doi:10.1007/s11882-014-0451-7
10. Pasteur J, Favier L, Pernot C, Guerriaud M, Bernigaud C, Lepage C, et al. Low cross-reactivity between Cisplatin and other platinum salts. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1894–900. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.057
11. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin A-C, Follana P, Duquesne J, et al. Allergy evaluation of hypersensitivity to platinum salts and taxanes: A six-Year experience. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1658–64. doi:10.1016/j.jaip.2019.12.032
12. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy [Internet]*. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

41. Cisplatina

Antineoplásico de 1ª geração do grupo dos sais de platina.

Eficaz no tratamento de múltiplas neoplasias, por meio de formação de pontes com bases de ADN de células cancerígenas, inibindo a sua replicação.

Epidemiologia:

Variável consoante a população, entre 5–20%. (1)

Mecanismo de ação:

A maioria das RHS são do tipo I. (2,3)

Fatores de risco:

Exposição prévia, tratamento concomitante com radioterapia. (1,2,4)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** nefrotoxicidade, ototoxicidade, náuseas, vômitos, diarreia, citopenias, toxicidade de tecidos moles (celulite, fibrose/necrose), anorexia, hiponatremia, alopecia.
- **Incomuns (0.1% a 1%):** sépsis, anafilaxia.
- **Raras (0.01% a 0.1%):** gastrite, convulsões, neuropatia periférica.
- **Muito raras (<0.01%):** aumento de enzimas hepáticas e bilirrubina, paragem cardiorrespiratória. (5)

Reatividade cruzada:

A reatividade cruzada entre cisplatina e outros sais de platina é rara. (6)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 1 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.1 a 1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- Não definidos

(2,7,8)

Comentários:

As RHS ocorrem habitualmente depois do 6º ciclo de tratamento. (1)

Bibliografia:

1. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and Taxane-based chemotherapy: CEPO Review and clinical recommendations. *Current Oncology*. 2014;21(4):630–41. doi:10.3747/co.21.1966
2. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of Desensitizations. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01472
3. Castells M, Sancho-Serra M del, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012;61(9):1575–84. doi:10.1007/s00262-012-1273-x
4. Miyamoto S, Okada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(9):795–804. doi:10.1093/jjco/hyv081
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations, an issue of *Immunology and Allergy Clinics of North America*, E-book. Elsevier; 2018.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
8. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy [Internet]*. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

42. Oxaliplatina

Antineoplásico de 3ª geração do grupo dos sais de platina. Eficaz no tratamento de múltiplas neoplasias, por meio de formação de pontes com bases de ADN de células cancerígenas, inibindo a sua replicação.

Epidemiologia:

Variável consoante a população e número de ciclos. Incidência de 7.1% nos primeiros 6 ciclos até 20.6% se mais de 6 ciclos. (1)

Mecanismo de ação:

A maioria das RHS são do tipo I mediadas por IgE, com sintomas típicos ou atípicos (dor lombar e pélvica). No entanto, também podem ocorrer reações mediadas por citocinas, do tipo II (trombocitopenia autoimune) e do tipo III (urticária crónica mediada por complexos imunes). (3,7)

Fatores de risco:

- Exposição prévia.
- Sexo feminino.
- Uso de oxaliplatina como tratamento de 2ª linha.
- Maior intervalo de tempo entre tratamentos.

(1-4)

Reações adversas descritas:

• **Muito comuns (>10%):** tonturas, tremor, citopenias, alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), febre, aumento sérico de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, dispneia, rinite, tosse, dor lombar, mialgias/artralgias, flushing, alopecia.

• **Comuns (1 a 10%):** vertigem, ataxia, neutropenia febril, sépsis neutropénica, dor precordial, prurido, alterações das unhas, alterações hidroeletrólíticas, alteração da função renal.

• **Raras (0.01 a 0.1%):** disartria/afasia, anemia hemolítica autoimune.

(5)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 5 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.5 a 5 mg/ml (alguns autores descrevem falsos positivos) (9)

Testes epicutâneos:

- Não definidos

(3,10)

Comentários:

As RHS ocorrem habitualmente depois do 6º ciclo de tratamento. Em muitos doentes a 1ª reação é moderada, tornando-se grave na 2ª infusão.

Em reações por libertação de citocinas, a reação pode ocorrer nas primeiras infusões. (1,8)

Bibliografia:

1. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and Taxane-based chemotherapy: CEPO Review and clinical recommendations. *Current Oncology*. 2014;21(4):630–41. doi:10.3747/co.21.1966
2. Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(4). doi:10.1007/s11882-015-0515-3
3. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of Desensitizations. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01472
4. Miyamoto S, Okada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(9):795–804. doi:10.1093/jjco/hyv081
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
7. Castells M, Sancho-Serra M del, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012;61(9):1575–84. doi:10.1007/s00262-012-1273-x
8. Castells M. Drug hypersensitivity and desensitizations. *Immunology and Allergy Clinics of North America* [Internet]. 2017 Nov 1;37(4):xvii–xviii. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.08.002>
9. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, et al. Delving into corners-tones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy* [Internet]. 2015 Apr 24;70(7):784–94. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12620>
10. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* [Internet]. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

43. Paclitaxel

Agente anti-neoplásico derivado da casca do teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*).

Epidemiologia:

Ocorrem em cerca de 30%, reduzindo para cerca de 2-4% quando é realizada pré-medicação com anti-histamínico e corticóide. Reações minor mais frequentes: flushing e rash cutâneo; angioedema, dispneia, lombalgia, dor abdominal e anafilaxia (< 0,1%).

Mecanismo de ação:

O paclitaxel é um composto altamente hidrofóbico, que exige a solubilização em solventes para administração parentérica - Cremophor®. Acredita-se que o Cremophor® é, em parte, responsável pelas RHS do paclitaxel pela capacidade de ativação do complemento. (1,2)

Fatores de risco:

Atopia, alergia à picada de abelha, reações cutâneas leves em cursos anteriores em doentes com neoplasia ovárica, disfunção respiratória, obesidade, pós-menopausa. (2)

Reações adversas descritas:

Mais frequente na 1ª ou 2ª administração. (3)

- **Mais comuns (>10%):** náuseas, vômitos, mielodepressão (neutropenia, anemia, trombocitopenia).
- **Comuns (1 a 10%):** neuropatia periférica, artralgias, mialgias.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** mucosite, hipotensão, alopecia.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** alteração da função hepática com elevação das transaminases e bilirrubina, bradicardia.

Reatividade cruzada:

A reatividade cruzada entre paclitaxel e docetaxel é frequente (até 50%). (4)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- 6 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.06 mg/ml
- 0.6 mg/ml – recomendações EAACI (7)

Testes epicutâneos:

• Não definidos

(2,5,8)

Comentários:

Sintomas ocorrem maioritariamente no primeiro ciclo, minutos após iniciar a perfusão. (6)

Bibliografia:

1. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(3):148–58. doi:10.1016/j.farma.2011.02.004
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
3. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin A-C, Follana P, Duquesne J, et al. Allergy evaluation of hypersensitivity to platinum salts and taxanes: A six-Year experience. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1658–64. doi:10.1016/j.jaip.2019.12.032
5. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of skin tests in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to taxanes: Results of a multicenter study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(3):990–7. doi:10.1016/j.jaip.2018.09.018
6. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: Reactions to taxanes and monoclonal antibodies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2016;54(3):375–85. doi:10.1007/s12016-016-8556-5
7. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, et al. Delving into corners-tones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy [Internet]*. 2015 Apr 24;70(7):784–94. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12620>
8. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy [Internet]*. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

44. Docetaxel

Agente anti-neoplásico que pertence ao grupo dos taxanos (outros: paclitaxel, nab-paclitaxel, cabazitaxel); derivado da casca do teixo europeu (*Taxus baccata*).

Apesar de maior solubilidade que o paclitaxel, o docetaxel requer polissorbato 80 para administração EV. É utilizado no carcinoma da mama, do pulmão de células não-pequenas, da próstata, da cabeça e pescoço e adenocarcinoma gástrico. (1)

Epidemiologia:

As reacções de hipersensibilidade imediata aos taxanos (principalmente, paclitaxel e docetaxel) ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, maioritariamente na 1ª ou 2ª administração. Menos de 10% são reacções graves. Pré-medicação com anti-histamínicos e corticoesteróides reduziram o risco de reacção de hipersensibilidade para <10%. (1)

Mecanismo de ação:

- Polissorbato 80 tem sido implicado em algumas RHS ao Docetaxel (através da ativação do complemento e produção de anafilatoxinas).
 - Mecanismo IgE-mediado.
 - Ativação directa de mastócitos.
- (3,4)

Reacções adversas descritas:

- **Mais comuns (>10%):** mielodepressão (neutropenia, anemia, trombocitopenia), neuropatia periférica, infeções, mialgias, dor.
 - **Comuns (1 a 10%):** artralgias, mialgias, alterações ungueais.
 - **Incomuns (0.1 a 1%):** náuseas, vómitos; mucosite, alopecia, reacções de toxicidade cutânea (exantema descamativo, eritrodisestesia acral ou palmoplantar).
 - **Raras (0.01 a 0.1%):** alteração da função hepática com elevação das transaminases e bilirrubina, bradicardia.
- (2,3)

Reatividade cruzada:

Reatividade cruzada entre paclitaxel e docetaxel é frequente. (4)

Métodos de diagnóstico:

O papel dos testes cutâneos no diagnóstico das RHS aos taxanos ainda não está bem estabelecido. Alguns autores observaram elevada positividade em paciente com reacção de hipersensibilidade imediata aos taxanos, outros não confirmaram estes dados. (1,5)

Testes cutâneos por picada:

- 4 mg/ml; 1 a 10 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- 0.4mg/ml; 0.1 a 1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- Não definidos

(5,6,7)

Bibliografia:

1. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of skin tests in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to taxanes: Results of a multicenter study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(3):990–7. doi:10.1016/j.jaip.2018.09.018
2. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
3. Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2014;49(2):177–91. doi:10.1007/s12016-014-8416-0
4. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an Outpatient Oncology Infusion Center: A 5-Year review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(4):428–33. doi:10.1016/j.jaip.2014.04.010
5. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in Taxane-induced hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(4). doi:10.1016/j.jaci.2015.10.039
6. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: Value of diagnostic tools prior to Desensitization. *Allergy*. 2015;70(7):784–94. doi:10.1111/all.12620
7. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy [Internet]*. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

45. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são proteínas bioterapêuticas produzidas com recurso a tecnologia de ADN recombinante, que nos últimos anos têm revolucionado o tratamento de neoplasias, doenças inflamatórias e doenças auto-imunes. Podem ser classificados segundo a sua estrutura em quiméricos, humanizados, humanos ou proteínas de fusão. Dos mais frequentemente associados a RH, destacam-se o infliximab, adalimumab e etanercept (anti-TNF), rituximab (anti-CD20), trastuzumab (anti-HER2) e cetuximab (anti-EGFR). (1-3)

Epidemiologia:

As RH a mAbs têm vindo a aumentar dado a sua crescente utilização. Estima-se que as RH a infliximab e adalimumab rondem os 1%, etanercept <2%, rituximab entre 5-10%, trastuzumab 0.6-5%, cetuximab 1.1-5%. (4)

Mecanismo de ação:

As RH a mAbs têm vindo a ser classificadas com base em diferentes fenótipos que vão condicionar a sua apresentação e abordagem.

Em termos classificativos, as RH a mAbs são, mais frequentemente, reações relacionadas com infusão/ libertação de citocinas (apoptose de células alvo mediada por complemento e/ou anticorpos), reações do tipo I (mediadas ou não por IgE) ou reações mistas (tipo I/ relacionadas com infusão). As reações de libertação de citocinas ocorrem habitualmente na primeira administração, são autolimitadas na reexposição e caracterizam-se por eritema, arrepios, febre, taquicardia, hipertensão, dispneia, náuseas, vômitos e/ou síncope. Por outro lado, as reações do tipo I ocorrem após mais do que uma administração, caracterizando-se habitualmente por sintomas mucocutâneos que podem estar ou não associados a sintomas de outros órgãos ou sistemas, consolidando o diagnóstico de anafilaxia. Embora menos frequentes, estão também descritas reações do tipo III (mediadas pela IgG) e reações do tipo IV (mediadas por células T). (2-7)

Destaca-se que o cetuximab e infliximab podem induzir anafilaxia numa primeira exposição devido à presença de anticorpos IgE pré-existentes contra galactose-1,3-galactose (-gal), um oligossacarídeo expresso na porção Fab destes fármacos. (8)

Fatores de risco:

Positividade dos testes cutâneos está associada a uma maior gravidade da reação inicial e maior risco de reações do tipo I durante a dessensibilização. (3,6)

Reações adversas descritas:

Apresenta-se uma compilação de reações adversas dos diversos fármacos considerados destacando-se algumas particularidades.

Muito comuns (>10%): reações agudas infusionais (p. ex. dor, febre, calafrios, calafrios, prurido, erupção cutânea, angioedema, espirros, irritação na garganta, tosse e/ou broncoespasmo, com ou sem hipotensão ou hipertensão associada), infeção (vívica, bacteriana), náuseas/vômitos, citopenias, dor lombar, mialgias,

artralgias, cefaleias, insuficiência cardíaca (trastuzumab), rash acneiforme (cetuximab).

Comuns (1 a 10%): prurido, manifestações cutâneas, sépsis, arritmias, paragem cardiorrespiratória (cetuximab), insuficiência renal (cetuximab, trastuzumab), conjuntivite.

Raras (0.01 a 0.1): linfoma e outras neoplasias (anti-TNF)

Muito raras (<0.01%): vasculite, SJJ/NET, perda de visão

Particularidades: podem ocorrer reações fatais relacionadas com a infusão dentro de 24 horas após a infusão de rituximab e cetuximab; ressalva-se que existe um aumento do risco de infeções incluindo sépsis bacteriana, tuberculose e infeções fúngicas ou por outros agentes oportunistas com os anti-TNF; reativação do vírus da hepatite B (HBV) com hepatite fulminante (rituximab). (9)

Reatividade Cruzada:

Não parece haver reatividade cruzada entre os diferentes anti-TNF. (10-12) No entanto, um estudo mostrou que doentes com resposta de anticorpos ao infliximab têm maior probabilidade de desenvolver uma resposta de anticorpos ao adalimumab. (13)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

Infliximab: 10 mg/ml

Adalimumab: 40 mg/ml

Etanercept: 50 mg/ml

Rituximab: 10 mg/ml

Trastuzumab: 21 mg/ml

Cetuximab: 2mg/ml (6,12), 5mg/ml (5)

Pertuzumab: 1.6 mg/ml

Bevacizumab: 25 mg/ml

Nivolumab: 1 mg/ml

Testes intradérmicos:

Infliximab: 1 mg/ml

Adalimumab: 0.4 mg/ml

Etanercept: 0.5 mg/ml

Rituximab: 0.15 a 1 mg/ml

Trastuzumab: 2.1 mg/ml

Cetuximab: 0.2 mg/ml (6,12), 0.5 a 5 mg/ml (5)

Pertuzumab: 0.016 a 0.16 mg/ml

Bevacizumab: 2.5 a 25 mg/ml 5

Nivolumab: 0.1 mg/ml

(5,6,12)

Comentários:

A prova de provocação EV é de extrema importância no esclarecimento diagnóstico, evitando a desconti-

nação de tratamentos com mAbs e a utilização de protocolos de dessensibilização desnecessariamente. Apesar de desrotular ser fundamental, a gravidade das reações e condição clínica pode favorecer a utilização da dessensibilização como 1ª abordagem em alguns doentes, de forma a garantir a segurança e tolerância ao tratamento.

Bibliografia:

- Calam DH, Dobbelaer R, Gracheva V, Kreeftenberg JG, Ofusu F, Wood DDJ, et al. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Press, World Health Organization 2002;(904):1-95.
- Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(4):212-25;
- Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.~
- Santos RB, Galvão VR. Monoclonal antibodies hypersensitivity: Prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):695-711. doi: 10.1016/j.jiac.2017.07.003
- Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Oct 25;31(5):364-384. doi: 10.18176/jiaci.0712.
- Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):600-609. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.001.
- Barradas Lopes J, Malheiro D, Sousa MJ, Gomes J, Brosseron L, Barreira P et al. Abordagem de doentes com suspeita de hipersensibilidade a anticorpos monoclonais: Experiência de um serviço. *Rev Por Imunoalergologia* 2022;30(2):101-109. doi:10.32932/rpia.2022.06.081.
- Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358:1109-17.
- Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
- Maneiro J, Salgado E, Gomez-Reino J. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis *JAMA Intern Med*, 173 (2013), pp. 1416-1428
- Ben-Horin, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')₂, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful, *Gut*, 60 (2011), pp. 41-4.
- Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9S):S16-S116. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.006. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):603.
- Frederiksen M, Ainsworth M, Brynskov J, Thomsen O, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD *Inflamm Bowel Dis*, 20 (2014), pp. 1714-1721.

46. Metotrexato

Anti-metabolito (antagonista do ácido fólico).

Epidemiologia e mecanismos de ação:

- Hipersensibilidade (HS) alérgica
- HS tipo III/IV – pneumonite de hipersensibilidade (0.86 a 6.9%).
- HS tipo I (rara) – anafilaxia (<1%), urticária, angioedema
- HS tipo II – anemia hemolítica
- HS tipo III – vasculite leucocitoclástica
- HS tipo IV - SCARs
- Hipersensibilidade (HS) não alérgica (rara) - anafilaxia (1,2)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, estomatite, dispepsia, desidratação, citólise hepática, pneumonite alveolar intersticial.
- **Comuns (1 a 10%):** exantema, eritema, prurido, diarreia, citopénias, zona disseminada, pneumocistose, cefaleias, fadiga, sonolência.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** vasculite, fotossensibilidade, despigmentação ou hiperpigmentação cutânea, alopecia, dermatite herpetiforme, hemorragia digestiva, pancreatite, disúria, esteatose hepática, cirrose, osteoporose, artralgias, mialgias, vertigem, confusão, convulsões, encefalopatia, fibrose pulmonar.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** pericardite, derrame pericárdico, tamponamento pericárdico, hipotensão, eventos tromboembólicos, isquemia miocárdica, acne, petéquias, equimoses, eritema multiforme, gengivite, enterite, má absorção, oligúria, anúria, anemia megaloblástica, hepatite aguda, fraturas de stress, alterações da visão, insuficiência renal, faringite, apneia, asma, diabetes, hiperuricemia, alterações do humor.
- **Muito raras (<0.01%):** furunculose, perda da libido, impotência, amenorreia, corrimento vaginal, infertilidade, morte fetal, teratogenicidade, ginecomastia, hemorragia vaginal, megacólon tóxico, proteinúria, supressão medular, aplasia, adenopatias, doenças linfoproliferativas, eosinofilia, insuficiência hepática, hipogamaglobulinemia, sépsis, infecções oportunistas, paroníquia aguda, parésia, disartria, afasia, mielopatia, sabor metálico, meningismo, conjuntivite, retinopatia, edema periorbitário, blefarite, fotofobia, febre, déficit de cicatrização, derrame pleural, insónias, disfunção cognitiva.
- **Frequência desconhecida:** edema cerebral, dermatite esfoliativa, necrose cutânea, ulceração cutânea, foliulite, hidradenite, glossite, hematúria, cistite, osteoporose, osteonecrose, acufenos, edema pulmonar, insuficiência respiratória, psicose, depressão, irritabilidade. (3,4)

Fatores de risco:

Idade avançada (>75 anos), doença renal, hepática (hepatite B, fibrose) ou pulmonar; diabetes, hábitos alcoólicos, hipoalbuminemia, uso de IBPs, salicilatos, co-trimoxazol, cloranfenicol, sulfonamidas, ciclosporina e pirimetamina; hipofolatemia, dose elevada, radiação UV. (5)

Métodos de diagnóstico:

As concentrações abaixo discriminadas não se encontram validadas.

Testes cutâneos por picada:

• 10 mg/ml (6,7,10)

Testes cutâneos ID:

• 10 mg/ml; 2.5 mg/ml (7,8,10)

Testes epicutâneos:

• 25 mg/ml (9)

Bibliografia:

1. Alkins SA, Byrd JC, Morgan SK, Ward FT, Weiss RB. Anaphylactoid reactions to methotrexate. *Cancer*. 1996;77(10):2123–6. doi:10.1002/(sici)-1097-0142(19960515)77:10<2123::aid-cnrcr24>3.0.co;2-w
2. Sharma P, Sharma E, Neupane SP, Dahal S, Dahal S. Vancomycin-induced leukocytoclastic vasculitis: A rare case report. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2018;6:232470961882087. doi:10.1177/2324709618820873
3. Priego-Recio CM, Camacho-Martínez FM. Local reaction after subcutaneous injection of methotrexate: Uncommon side effect. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;30(3):523–4. doi:10.1111/jdv.12920
4. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
5. Salehi M, Miller R, Khaing M. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis appearing after 30 years of use: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11(1). doi:10.1186/s13256-017-1333-0
6. Vega, Cabañas, Contreras, López Cazaña, López Serrano, Pascual, et al. Anaphylaxis to methotrexate: A possible IGE-mediated mechanism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1994;94(2):268–70. doi:10.1053/ai.1994.v94.a54884
7. Dilley MA, Lee JP, Broyles AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: Evaluation and management. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;64(5). doi:10.1002/pbc.26306
8. Davis KA, Williams P, Walker JC. Successful desensitization to high-dose methotrexate after systemic anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;90(1):87–9. doi:10.1016/s1081-1206(10)63619-8
9. Blanes M, Silvestre JF, Albares MP, Pascual JC, Pastor N. Erythema multiforme due to methotrexate reproduced with Patch Test. *Contact Dermatitis*. 2005;52(3):164–5. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.0548f.x
10. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Dursun AB, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy [Internet]*. 2021 Oct 26;77(2):388–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15113>

47. Granisetron, ondansetron e tropisetron

Utilizados na prevenção de náuseas e vômitos. São antagonistas do recetor de serotonina 5-HT₃.

Incidência:

RHS são extremamente raras. (1)

Mecanismo de ação:

Reação mediada por IgE em alguns casos.

Reações adversas descritas:

• **Muito comuns (>10%):**

Granisetron: cefaleia; obstipação.

Ondasetron: cefaleia.

• **Comuns (1 a 10%):**

Granisetron: insónia; diarreia; aumento das transaminases hepáticas.

Ondasetron: sensação de calor ou rubor; obstipação; reação no local de administração intravenosa.

• **Incomuns (0.1 a 1%):**

Granisetron: RHS; reações extrapiramidais; síndrome serotoninérgica; prolongamento QT; erupção cutânea.

Ondasetron: convulsão; distúrbios do movimento; arritmias; dor torácica com ou sem infradesnivelamento do segmento ST; bradicardia; hipotensão; soluços; aumento das transaminases hepáticas.

Tropisetron: cefaleia; obstipação.

• **Raros (0.01 a 0.1%):**

Ondasetron: tonturas durante a administração rápida intravenosa; alterações visuais transitórias; prolongamento do intervalo QT.

Tropisetron: dispneia; rubor facial; hipotensão; tonturas; fadiga; dor abdominal; diarreia.

• **Muito raros (<0.01%):**

Ondasetron: cegueira transitória.

Tropisetron: broncospasmo agudo; urticária generalizada; pressão torácica; síncope; paragem cardiovascular; colapso.

(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Ondasetron: 2 mg/ml
- Granisetron: 1 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- Ondasetron: 0.2 mg/ml; 0.02 mg/ml*
- Granisetron: 0.1 mg/ml

Testes epicutâneos:

- Não definidos
(3,4,5)

Nota: Apenas casos clínicos descritos.

* Alguns autores apontam a concentração 0,2 mg irritativa (6).

Comentários:

O ondansetron e o tropisetron partilham um heterociclo indol, por outro lado isso não se verifica entre o ondansetron e o granisetron o que pode explicar ausência de reatividade cruzada entre estes últimos. (4)

Bibliografia:

1. Kataja V, de Bruijn KM. Hypersensitivity reactions associated with 5-hydroxytryptamine₃-receptor antagonists: A class effect? *The Lancet*. 1996;347(9001):584–5. doi:10.1016/s0140-6736(96)91275-1
2. Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
3. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
4. Bousquet PJ, Co-Minh H-B, Demoly P. Isolated urticaria to ondansetron and successful treatment with granisetron. *Allergy*. 2005;60(4):543–4. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00754.x
5. Özdemir Ö, Erkun O. Successful Treatment of Chemotherapy-induced Symptoms with Granisetron as Alternative for Ondansetron Allergy. *Journal of Academic Research in Medicine [Internet]*. 2021 Aug 27;11(2):227–9. Available from: <https://doi.org/10.4274/jarem.galenos.2021.77487>
6. Fernando SL, Broadfoot AJ. Ondansetron anaphylaxis: a case report and protocol for skin testing. *BJA: British Journal of Anaesthesia [Internet]*. 2009 Feb 1;102(2):285–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aen376>

48. Droperidol

Utilizado na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos e, em segunda linha, em crianças e adolescentes. É um neuroléptico do grupo das butirofenonas. O seu perfil farmacológico caracteriza-se principalmente pelo bloqueio da dopamina e por efeitos α 1-adrenolíticos fracos. (1)

Mecanismo de ação:

Reação mediada por IgE. (1)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** sonolência, hipotensão.
 - **Incomuns (0.1 a 1%):** ansiedade, inquietação, distonia, taquicardia, tonturas.
 - **Raras (0.01 a 0.1%):** anafilaxia, angioedema, estados confusionais, agitação, arritmias cardíacas, erupção cutânea, síndrome maligno dos neurolépticos
 - **Muito raras (<0.01%):** discrasias sanguíneas, disforia, distúrbio extrapiramidal, convulsões, paragem cardíaca, morte súbita.
 - **Frequência desconhecida:** alucinações, prolongamento intervalo QT, síncope, broncoespasmo, laringoespasma.
- (1,2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada e ID:

- Não validados. Intradérmicos a 0.005 mg/ml (1/1000) positivos em 2 doentes, de acordo com a literatura. (3, 4)

Bibliografia:

1. Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
2. Palombaro JF, Klingelberger CE. Angioedema associated with droperidol administration. Annals of Emergency Medicine [Internet]. 1996 Mar 1;27(3):379–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(96\)70276-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(96)70276-7)
3. Clark RJ. Tongue-swelling with droperidol. PubMed [Internet]. 1993 Dec 1;21(6):898. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8122768>
4. Ocelli G, Saban Y, Pruneta R m., Pourcher N, Michel AM, P M. Deux cas d'anaphylaxie au dropéridol. Annales Francaises D Anesthesie Et De Reanimation [Internet]. 1984 Jan 1; Available from: [https://doi.org/10.1016/s0750-7658\(84\)80142-2](https://doi.org/10.1016/s0750-7658(84)80142-2)

49. Inibidores da bomba de protões (IBP)

Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol.

Grupo de fármacos que atuam por inibição irreversível da bomba de protões H⁺/K⁺ ATPase, localizada na membrana das células parietais gástricas. A sua ação leva à diminuição da concentração de H⁺ no lúmen gástrico, contribuindo para o aumento do pH gástrico.

São utilizados no tratamento de distúrbios devido à acidez gástrica, nomeadamente doença ulcerosa péptica (gástrica e duodenal), doença do refluxo-gastroesofágico, entre outros. Também são frequentemente utilizados em combinação com outros fármacos, como antibióticos, no tratamento de erradicação da *Helicobacter pylori*, corticosteroides e AINE, quando usados de forma crónica. (1)

Epidemiologia:

Fármacos geralmente bem tolerados.

Descritas RHS em 0.2 a 3% dos casos, sendo que a maioria são mediadas pela IgE. (1-3)

Em Portugal, entre 2007 e 2017, os IBP foram a causa de anafilaxia em 2.1% dos casos reportados de anafilaxia induzida por fármacos. (4)

Mecanismo de ação:

Estão descritas RHS mediadas pela IgE (imediatas) ou mediadas por células T (tardias). (2,3-6)

Fatores de Risco:

- Sexo feminino (possível).
- Suscetibilidade genética.
- História prévia de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) para o desenvolvimento de LES induzido por IBP. (2,7)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** cefaleias, alterações do trânsito gastrointestinal (todos os IBP).
- **Incomuns (0.1 a 1 %):** tosse, prurido (todos os IBP).
- **Raras (0.01 a 0.1%):** LES, eritema pigmentado fixo por fármacos, pustulose exantemática aguda generalizada, trombocitopenia e nefrite intersticial aguda. (8)

Reatividade cruzada:

Estão descritos vários padrões de reatividade cruzada entre os diferentes IBP. (3)

Os IBP partilham um anel benzimidazol e um anel piridina. Enquanto o omeprazol, o esomeprazol e o pantoprazol apresentam alterações estruturais no anel benzimidazol, o lansoprazol e o rabeprazol apresentam no anel piridina. (9)

Na literatura descrevem-se **4 padrões de reatividade cruzada entre IBP:**

- 1) Entre todos os fármacos do grupo;
- 2) Omeprazol – esomeprazol – pantoprazol;
- 3) Lansoprazol – rabeprazol;
- 4) Hipersensibilidade apenas a um IBP. (3,9,10)

Foram também descritos casos de reatividade cruzada a IBP com estruturas químicas diferentes (ex: omeprazol-lansoprazol; omeprazol-pantoprazol-lansoprazol). (3)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Omeprazol, pantoprazol e esomeprazol:* 40 mg/ml
- *Lansoprazol:* 30 mg/ml
- *Rabeprazol:* 20 mg/ml

Testes cutâneos ID:

- *Omeprazol, pantoprazol e esomeprazol:* 4 mg/ml
- *Lansoprazol:* 3 mg/ml
- *Rabeprazol:* 2 mg/ml

Testes epicutâneos:

- 10 a 30% em vaselina (10-16)

Comentários:

• A imprevisibilidade relativamente ao padrão de reação determina que, perante a suspeita de hipersensibilidade a um IBP, todos os fármacos devem ser testados e aqueles cujos testes cutâneos sejam negativos devem ser testados em prova de provocação por forma a encontrar-se uma alternativa segura.

Bibliografia:

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(19):1272–85 doi:10.1056/nejm199411103311906
2. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: Evaluation and management. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16(3). doi:10.1007/s11882-016-0595-8
3. Lombardo C, Bonadonna P. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Current Treatment Options in Allergy*. 2015;2(2):110–23. doi:10.1007/s40521-015-0046-0
4. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Câmara R, Alves R, Carrapatoso I, et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de registo nacional da SPAIC 2007-2017. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2020;27(4). doi:10.32932/rpia.2020.01.023
5. Bose S, Guyer A, Long A, Banerji A. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;111(6):452–7. doi:10.1016/j.anai.2013.08.022
6. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(2):342–51. doi:10.1111/bjd.12699
7. Kepil Özdemir S, Öner Erkekol F, Ünal D, Büyükoztürk S, Gelincik A, Dursun AB, et al. Management of hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: A retrospective experience. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;171(1):54–60. doi:10.1159/000450952
8. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
9. Barakat L, Vasconcelos MJ, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac A-M. IGE-mediated allergy to proton pump inhibitors with both delayed and immediate onset. *Asia Pacific Allergy*. 2019;9(4). doi:10.5415/apallergy.2019.9.e30
10. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
11. Kepil Özdemir S, Yılmaz, Aydın, Büyükoztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: Usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy*. 2013;68(8):1008–14. doi:10.1111/all.12189
12. Rojas Pérez-Ezquerria P, Sánchez Morillas L, Laguna Martínez JJ, Davila Fernández G, Prado Gomez-Tembleque M del, Santos Alvarez A, et al. Anaphylaxis to omeprazole. cross-reactivity with the other proton pump inhibitors. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011;39(1):54. doi:10.1016/j.aller.2010.03.009
13. González-Rubio F, Esteban-Jiménez O, Garcés-Sotillos M del, Colás-Sanz C. Shock Anafilático Por Omeprazol. *Gastroenterología y Hepatología*. 2017;40(1):20–1. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.11.002
14. Garrido Fernández S, Cumplido JA, Rábano A, Martínez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2008;18(2):140-141.

15. Porcel S, Rodriguez A, Jimenez S, Alvarado M, Hernandez J. Allergy to Lansoprazole: Study of cross-reactivity among proton-pump inhibitors. *Allergy*. 2005;60(8):1087–8. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00765.x
16. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis*. 2014;71(3):170–5. doi:10.1111/cod.12269

50. Antagonistas do receptor H2 (anti-H2)

Comercialmente disponíveis em Portugal: nizatidina, famotidina, cimetidina. Ranitidina não está disponível.

Antagonistas competitivos do receptor (H2) da histamina que atuam ao nível das células parietais gástricas e nos mastócitos. Grupo de fármacos utilizado no tratamento de úlceras gastrointestinais e na Doença de Refluxo Gastroesofágico, em casos de ineficácia/intolerância aos IBPs. São também utilizados em associação com anti-histamínicos H1 na abordagem da anafilaxia. (1-3)

Epidemiologia:

As RHS aos anti-H2 parecem ser raras (0.01-0.1%). (1,4)

Mecanismo de ação:

Descritas RHS tipo I e IV. Parece existir reatividade cruzada entre diferentes anti-H2. Restantes mecanismos ainda não completamente esclarecidos. (1,4-6)

Fatores de risco:

Desconhecidos. (7)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** tosse, prurido, exantema, cefaleias, alterações do trânsito gastrointestinal.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** urticária, mialgias.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** eritema multiforme, fotodermatose, eritema pigmentado fixo, erupção liquenoide, vasculite, exacerbação da psoríase, lúpus eritematoso sistémico, broncospasmo, edema laríngeo, colestase, citopenias.

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- *Ranitidina:* 20 mg/ml (9); 25 mg/ml (5,6)
- *Cimetidina:* 100 mg/ml (5,7)
- *Famotidina:* 10 mg/ml (5,10)

Testes cutâneos ID (se formulação EV disponível): (6,8,9)

- *Ranitidina:* 0.2 mg/ml (9); 2.5 mg/ml (5)
- *Cimetidina:* 10 mg/ml
- *Famotidina:* 1 mg/ml

Testes epicutâneos: (4)

- *Ranitidina:* 30% em vaselina
- *Cimetidina:* 30% em vaselina

Bibliografia:

1. Shakouri AA, Bahna SL. Hypersensitivity to antihistamines. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013;34(6):488–96. doi:10.2500/aap.2013.34.3699
2. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–45. doi:10.1111/all.12437
4. Watts TJ, Haque R. DRESS syndrome induced by ranitidine. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(3):1030–1. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.019
5. Aouam K, Boudia W, Ben Fredj N, et al. Severe ranitidine-induced anaphylaxis: a case report and literature review: Ranitidine-induced anaphylaxis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(4):494–496. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01320.x
6. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
7. Song W-J, Kim M-H, Lee S-M, et al. Two cases of h(2)-receptor antagonist hypersensitivity and cross-reactivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):128–131. doi:10.4168/aair.2011.3.2.1289.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
9. Park KH, Pai J, Song D-G, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46(4):631–639. doi:10.1111/cea.12708
10. Kim YI, Park CK, Park DJ, Wi JO, Han ER, Koh YI. A case of famotidine-induced anaphylaxis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2010;20(2):166–169.

51. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs)

Comercialmente disponíveis em Portugal: captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril, zofenopril. Outros: benazepril, quinapril, moexipril.

Epidemiologia:

Tosse: 1 a 20% (mais comum na população asiática)

Exantema: 1.3 a 6%

Angioedema: 0.1 a 0.7% (enalapril 0.68%)

(1-4)

Mecanismo de ação:

Tosse: A inibição da ECA pelos IECAs conduz ao aumento das concentrações locais de cininas, substância P, prostaglandinas e tromboxano, que se julga estarem implicadas na tosse induzida pelos IECAs.

Os potenciais mecanismos descritos são:

- Estimulação das fibras C aferentes, presentes nas vias aéreas, pelas prostaglandinas;
- Activação da via do ácido araquidónico, com elevação dos níveis de tromboxano que, por sua vez, potencia a broncoconstrição;
- Acumulação de bradicinina que pode estimular as fibras C aferentes e também aumentar a formação de prostaglandinas e leucotrienos.
- Tempo médio de aparecimento após início do fármaco é habitualmente 1-2 semanas, mas pode iniciar até 6 semanas após.

Angioedema: O mecanismo principal do angioedema por IECA é atribuído ao aumento da bradicinina, por diminuição da degradação da mesma pela ECA e, possivelmente, também ao défice quantitativo e/ou qualitativo de outras proteases alternativas que têm ação na degradação da bradicinina, incluindo substância P e dipeptidilpeptidase IV. O angioedema pode ocorrer após a primeira dose ou nas primeiras semanas de tratamento.

Fatores de risco:

Predisposição genética (provável). (1)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** hipotensão, tosse e exantema.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** prurido, dor abdominal, alterações do trânsito gastrointestinal.
- **Raras (0.01 a 1%):** angioedema (lábios, face, pescoço, língua, faringe, laringe e trato gastrointestinal), pítiríase rósea, eritema tóxico, dermatite esfoliativa, exantema purpúrico, eritema multiforme, dermatose bolhosa IgA linear, líquen plano, líquen plano penfigoide, psoríase (indução ou exacerbação), pustulose palmo-plantar, lupus eritematoso, fotossensibilidade induzida por fármaco, pênfigo, pênfigo bolhoso, erupção

linfomatoide por fármaco, vasculite, púrpura de Henoch-Schonlein, pneumonite de hipersensibilidade, citopenias, hepatite.

(5)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Sem recomendações disponíveis.

Testes cutâneos ID:

- Sem recomendações disponíveis.

Testes epicutâneos:

- 1%, 5% ou 10% em vaselina (comercialmente disponíveis – captopril 5% em vaselina).

(6)

Comentários:

De acordo com o *position paper* do grupo de interesse de Alergia a Fármacos (ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group), as RHS a IECAs são escassas/inexistentes e não permitem a criação de recomendações no que respeita a testes. (7)

Bibliografia:

1. Nikpoor B, Duan QL, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: Genetic factors and therapeutic implications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005;6(11):1851–6. doi:10.1517/14656566.6.11.1851.
2. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Safety*. 2001;24(8):599–605. doi:10.2165/00002018-200124080-00004
3. Toxnet [Internet]. National Institutes of Health. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>
4. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(14):1637. doi:10.1001/archinte.165.14.1637
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142

52. Antagonista do receptor da angiotensina II (ARAs)

Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, azilsartan (comercialmente disponíveis em Portugal). Bloqueio da ligação da angiotensina II ao seu receptor nos vasos sanguíneos. Utilizado no tratamento da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca, entre outras patologias.

Epidemiologia:

RHS são incomuns/raras para todos os fármacos do grupo. (1)

A incidência de angioedema em pacientes com história prévia de angioedema induzido por IECA varia de 1.5 a 10%. (2,3)

Mecanismos de ação:

Angioedema: Não completamente esclarecido. Um possível mecanismo é o aumento da bradicinina tecidual secundária à estimulação dos receptores AT₂ da angiotensina II. (3,4)

Fatores de risco:

Não reportados.

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** tonturas, cefaleias, exantema
- **Incomuns (0.1 a 1%):** dispneia, hiperreatividade brônquica em doentes asmáticos (controverso), alterações hematológicas e alterações do trânsito gastrointestinal
- **Raro a muito raro (<0.1%):** anafilaxia, angioedema, prurido, psoríase (exacerbação ou de novo), vasculite, púrpura de Henoch-Schonlein, erupção linfomatoide associada a fármacos, penfigoide bolhoso. (1)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Sem recomendações disponíveis.

Testes cutâneos ID:

- Sem recomendações disponíveis.

Testes epicutâneos:

- 1%, 10% ou 30% em vaselina (não validado).

(5,6)

Comentários:

De acordo com o position paper do grupo de interesse de Alergia a Fármacos (ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group), as RHS a ARAs são escassas/inexistentes e não permitem a criação de recomendações no

que respeita a testes. (5)

Bibliografia:

1. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
2. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(5):495–9. doi:10.1016/s1081-1206(10)60288-8
3. Nielsen EW. Hypotensive shock and angio-oedema from angiotensin II receptor blocker: A class effect in spite of tripled tryptase values. *Journal of Internal Medicine*. 2005;258(4):385–7. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01547.x
4. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;98(1):57–63. doi:10.1016/s1081-1206(10)60860-5
5. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
6. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007

53. Clopidogrel

Antiagregante plaquetário.

Epidemiologia:

Reportadas RHS em até 6% dos doentes que tomam o fármaco, com pico de incidência habitualmente cerca de uma semana após início do tratamento. (1-4)

Há relatos de casos de urticária, angioedema, anafilaxia, SJS, TEN, AGEP, DRESS ou doença do soro.

Mecanismo de ação:

Desconhecido; manifestações de hipersensibilidade mais descritas na literatura consistem em exantemas tardios - provável reação tipo IV, mediada por células. Também descritos casos sugestivos de reações mediadas por IgE.

Relatados casos de reatividade cruzada com outras tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel). Não parece haver reatividade cruzada com ticagrelor. (3-12)

Fatores de risco:

Sem identificação, até ao momento, de fatores de risco específicos para RHS.

Reações adversas descritas:

• **Comuns (1 a 10%):** dor abdominal, dispepsia, náuseas, diarreia, dor torácica, hipertensão, tonturas, cefaleias, artralgias, depressão, infecções respiratórias superiores, dispneia, broncoespasmo, epistáxis, exantemas, prurido, equimoses, púrpura, hipercolesterolemia, infecção urinária, síndrome gripal.

• **Incomuns (0.1 a 1%):** hemorragia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, vômitos, úlcera péptica, parestesias.

• **Raros (0.01 a 0.1%):** neutropenia, vertigem.
(4,13)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• 7.5 mg/ml (14,15); 0.75 mg/ml (6)

Testes cutâneos ID:

• 7.5 mg/ml (14,15); 0.75 mg/ml (6)

Testes epicutâneos:

• 30% em vaselina (14,15)

Bibliografia:

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*. 1996;348(9038):1329–39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3
2. Savage MP, Fischman DL. Clopidogrel hypersensitivity: Overview of the problem. *Current Vascular Pharmacology*. 2019;17(2):108–9. doi:10.2174/157016116666180820123041
3. Beavers CJ, Carris NW, Ruf KM. Management strategies for clopidogrel hypersensitivity. *Drugs*. 2015;75(9):999–1007. doi:10.1007/s40265-015-0414-x
4. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(21):2039–43. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.016
5. Vishnevsky A, Savage MP, Fischman DL. Treatment of clopidogrel hypersensitivity: The Jefferson Approach. *Current Vascular Pharmacology*. 2019;17(2):123–6. doi:10.2174/157016116666180730100346
6. Cheema AN, Mohammad A, Hong T, Jakubovic HR, Parmar GS, Shariieff W, et al. Characterization of clopidogrel hypersensitivity reactions and management with oral steroids without clopidogrel discontinuation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1445–54. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.040
7. Lokhandwala JO, Best PJM, Butterfield JH, Skelding KA, Scott T, Blankenship JC, et al. Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):348–51. doi:10.1161/circinterventions.108.832964.108.832964
8. Siu H, Kaliyadan A, Fischman DL, Nardone E, Poll D, Savage MP. Use of prasugrel in the setting of clopidogrel hypersensitivity: Case report and systematic review of the literature. *Platelets*. 2016;27(8):824–7. doi:10.1080/09537104.2016.1203402
9. Khambekar SK, Kovac J, Gershlick AH. Clopidogrel induced urticarial rash in a patient with left main stem percutaneous coronary intervention: Management issues. *Heart*. 2004;90(3). doi:10.1136/hrt.2003.027367
10. Fischer TC, Worm M, Groneberg DA. Clopidogrel-associated angioedema. *The American Journal of Medicine*. 2003;114(1):77–8. doi:10.1016/s0002-9343(02)01311-6
11. Harris JR, Coons JC. Ticagrelor use in a patient with a documented clopidogrel hypersensitivity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(9):1230–3. doi:10.1177/1060028014539143
12. Chin N, Rangamuwa K, Mariasoosai R, Carnes J, Thien F. Oral antiplatelet agent hypersensitivity and cross-reactivity managed by successful desensitisation. *Asia Pacific Allergy*. 2015;5(1):51–4. doi:10.5415/apallergy.2015.5.1.51
13. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
14. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
15. Gutiérrez-Fernández D, Fuentes-Vallejo MS, Rueda-Ygueravides MD, Foncubierta- Fernández A, León-Jiménez A. Immediate hypersensitivity and delayed hypersensitivity to clopidogrel. *Allergologia et Immunopathologia*. 2007;35(5):213–5. doi:10.1157/13110317

54. Heparinas

Anticoagulantes - heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular, heparinóides, fondaparinux.

Epidemiologia:

RHS tardia cutâneas são as mais frequentes - reações no local de injeção podem ocorrer em até 7.5% dos doentes medicados com heparinas, com risco de progressão para exantema generalizado se tratamento não for descontinuado. Incidência superior na gravidez – até 19.8%. Muito menos frequentemente reportadas com o Fondaparinux.

Trombocitopenia induzida pela heparina (reação de hipersensibilidade tipo II): risco mais elevado em doentes pós-cirúrgicos – 1 a 5% nos doentes sob heparina não fracionada e 0.1 a 1% nos que fazem heparinas de baixo meso molecular.

RHS imediata são raras – descritos casos na literatura de urticária, angioedema e anafilaxia. (1-4)

Mecanismo de ação:

Podem estar envolvidos praticamente todos os tipos de RHS:

- Reações mediadas por IgE (tipo I): raro, mais frequentemente urticária ou anafilaxia.
- Reações mediadas por anticorpos IgG (tipo II): trombocitopenia, mais frequente na heparina não fracionada.
- Reações mediadas por células (tipo IV): placas eritematosas, exantemas maculopapulares. (1,2,4-6)

Fatores de risco:

Reações cutâneas de hipersensibilidade tardia – gênero feminino (particularmente durante a gravidez), obesidade, tratamento de longa duração ou repetido. (1,3)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** trombocitopenia, hemorragia, elevação assintomática transaminases, náuseas, diarreia, reações cutâneas no local de administração, eritema, febre, cefaleias.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** exantemas maculopapulares generalizados, eosinofilia, urticária, prurido, edema periférico.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** vasculite. (2,7)

Reatividade cruzada:

Observada reatividade cruzada entre heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular e heparinóides (menor grau); fondaparinux é habitualmente bem tolerado como alternativa terapêutica. (6)

Métodos de diagnóstico:

Os testes cutâneos estão contra-indicados na trombocitopenia. Recomenda-se testar vários fármacos do grupo das heparinas.

Testes cutâneos por picada:

- Fármaco não diluído.

Testes cutâneos ID:

- Fármaco em concentração 1/100 a 1/10.

Testes epicutâneos:

- Fármaco não diluído.

(1,2,4,5,7,8)

Comentários:

Os testes intradérmicos às heparinas, a 1/10, apresentam maior sensibilidade no diagnóstico de RHS tardia comparativamente aos testes epicutâneos. (5,6)

Bibliografia:

1. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2016;16(4):315–22. doi:10.1097/aci.0000000000000281
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
3. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):131–9. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.047
4. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to heparins: Two case reports and a review of the literature. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;171(3–4):285–9. doi:10.1159/000453525
5. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Agostinelli D, Stingeni L. Skin tests in patients with delayed and immediate hypersensitivity to heparins: A case series. *Contact Dermatitis*. 2018;80(3):170–2. doi:10.1111/cod.13147
6. Rodríguez-Fernández A, Sánchez-Domínguez M, Torrado-Español I, Noguero-Mellado B, Rojas-Pérez-Ezquerro P. Clinical patterns of heparin allergy: Cross-reactivity between low-molecular-weight heparins and unfractionated heparins. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2019;29(2):132–4. doi:10.18176/jiaci.0342
7. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142

55. Antagonistas da vitamina K

Anticoagulantes – varfarina, acenocumarol, fenprocumona.

Epidemiologia:

Manifestações de urticária, exantema maculopapular, vasculite - muito raras, apenas descrições de casos na literatura.

Necrose cutânea: prevalência de 0.01-0.1%. (1-4)

Mecanismo de ação:

Desconhecido; manifestações de hipersensibilidade descritas na literatura sugerem reações mediadas por IgE (Tipo I) e reações mediadas por células (tipo IV).

Necrose cutânea: mecanismo exato desconhecido, mas pensa-se que seja devido ao papel combinado de fatores locais e desequilíbrio transitório dos mecanismos de coagulação (hipercoagulabilidade); deve ser efetuado o doseamento das proteínas C e S. (1-3)

Fatores de risco:

Sem identificação, até ao momento, de fatores de risco específicos para RHS.

Necrose cutânea - género feminino, obesidade, idade > 50 anos, deficiência primária proteínas C e S, síndrome antifosfolipídico. (1,2)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns a comuns (>1%):** hemorragia, equimose.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** parestesias, cefaleias, dor abdominal, alopecia.
- **Raras a muito raras (<0.1%):** cianose digital, diarreia, náuseas e vômitos, exantemas, prurido, urticária, angioedema, vasculite, necrose cutânea. (1,5)

Reatividade cruzada:

Sem aparente evidência de reatividade cruzada com outros anticoagulantes (heparinas, inibidores diretos da trombina e do fator Xa). (1,2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Sem recomendações

Testes cutâneos ID:

- Sem recomendações

Testes epicutâneos:

- Fármaco não diluído (não validado) – poucos casos clínicos descritos na literatura (1,6,7)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007
2. Vu TT, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2017;21(6):540–50. doi:10.1177/1203475417716364
3. Floyd C, Leung S. Warfarin induced generalized dermatitis – a case study. Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice. 2013; doi:10.46743/1540-580x/2013.1457
4. Esteban Terradillos S, Erdozain Castiella JG, Goiri Aparicio JM, Ratón Nieto JA, Fernández Larrinoa Santamaria A, Monte Armenteros J. Iga vasculitis induced by acenocoumarol. Reumatología Clínica (English Edition). 2020;16(5):362–3. doi:10.1016/j.reumae.2018.05.003
5. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. Allergy. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
7. Piñero-Saavedra M, Castaño MP, Camarero MO, Milla SL. DRESS syndrome induced by Acenocoumarol with tolerance to warfarin and Dabigatran. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2013;24(5):576–8. doi:10.1097/mbc.0b013e32835facc8

56. Outros anticoagulantes

Inibidores Diretos Trombina: Bivalirudina, desirudina, lepirudina, argatrobano, dabigatran.
 Inibidores Diretos Fator Xa: rivaroxabano, apixabano, edoxabano, betrixabano.

À exceção dos análogos da hirudina, que são parentéricos, os restantes fármacos são anticoagulantes orais.

Epidemiologia:

Hirudinas: anafilaxia - 0.015% na primeira exposição, 0.16% na re-exposição;
 Anticoagulantes Orais: frequência desconhecida; casos pontuais descritos na literatura de urticária, angioedema, exantema maculopapular e RHS tipo III (vasculite). (1,2)

Mecanismo de ação:

Não esclarecido; casos descritos na literatura sugerem que possam estar envolvidos potencialmente todos os tipos de RHS, com predominância das reações tipo III e IV. (3)

Fatores de risco:

Sem identificação, até ao momento, de fatores de risco específicos para RHS.

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** hemorragia.
- **Comuns (1 a 10%):** dispepsia, dor abdominal, anemia, síncope, elevação transaminases, equimose, prurido.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** Náuseas, diarreia, trombocitopenia, urticária, angioedema, anafilaxia; reações no local de administração (parentéricos): placas eczematosas, granulomas. (1,4)

Reatividade cruzada:

Aparente existência de reatividade cruzada entre os anticoagulantes orais, com exceção do rivaroxabano.

Doentes com suspeita de reacção de hipersensibilidade a inibidores diretos da trombina e/ou a inibidores diretos do fator Xa habitualmente toleram varfarina e/ou heparina de baixo peso molecular (essencial à manutenção do efeito anticoagulante enquanto decorre estudo alergológico). (3)

Métodos de diagnóstico:

Os testes cutâneos não estão validados para este grupo de fármacos:

Testes cutâneos por picada:

- *Anticoagulantes parentéricos*: fármaco não diluído
- *Anticoagulantes orais*: sem recomendações

Testes cutâneos ID:

- *Anticoagulantes parentéricos*: concentração 1/100
- *Anticoagulantes orais*: sem recomendações

Testes epicutâneos:

- *Anticoagulantes parentéricos*: fármaco não diluído
- *Anticoagulantes orais*: 30% em vaselina (1-3,5)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007
2. Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G. Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - A review of literature and diagnostic work-up proposal. European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 2019;51(01):7. doi:10.23822/eurannaci.1764-1489.80
3. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
4. Cortellini G, Rossi F, Lippolis D, Cortellini F, Gavioli B, Ballardini G. Delayed hypersensitivity to new oral anticoagulants. demonstration of cross reactivity for the drug category and definition of non-irritant concentrations for patch tests. European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 2018;(online first). doi:10.23822/eurannaci.1764-1489.71
5. Cortellini G, Carli G, Franceschini L, Lippolis D, Farsi A, Romano A. Evaluating nonimmediate cutaneous reactions to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants via patch testing. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020;8(9):3190-3. doi:10.1016/j.jaip.2020.04.055

57. Estatinas

São os medicamentos mais prescritos para redução dos níveis de colesterol.

De acordo com o tipo, e pela disponibilidade em Portugal, definem-se dois grupos:

- Grupo 1 (naturais, derivadas de fungos): sinvastatina, pravastatina e lovastatina.
- Grupo 2 (sintéticas): atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina.

Epidemiologia:

A verdadeira incidência de RHS tipo I a estes fármacos é desconhecida. Alguns estudos apontam para valores de cerca de 8%. (1-4)

Mecanismo de ação:

As RHS tipo I (mediadas por IgE) são independentes da atividade enzimática, enquanto, as reações não mediadas por IgE parecem ser secundárias a um polimorfismo genético do CYP2D6, uma enzima do citocromo P450 envolvida no metabolismo das estatinas. (2-4)

Podem observar-se as seguintes manifestações de hipersensibilidade (2):

- Cutâneas: prurido, erupção cutânea (eczematosa, purpúrica, petequial), urticária, angioedema, pustulose exantematosa aguda generalizada (rara), erupção liquenóide, líquen plano, ictiose adquirida (raro), porfiria cutânea tardia (rara).
- Gerais: eosinofilia.

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** mialgias.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** miosite/rabdomiólise, alopecia, fotossensibilidade.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** pneumonite de hipersensibilidade (2)

Reatividade cruzada:

Não está bem estabelecida a existência de reatividade cruzada entre estatinas. (4)

Métodos de diagnóstico:

Uma vez que apenas existem formulações orais (fraca estabilidade) não estão padronizadas as concentrações para a realização de testes cutâneos. (2-4)

Testes cutâneos por picada:

• Sem recomendações disponíveis (um caso descrito de diluição de comprimido tal qual em 1 ml de solução salina – 1/1).

Testes cutâneos ID:

• Sem recomendações disponíveis.

Testes epicutâneos:

• Sem recomendações disponíveis.

(4)

Comentários:

Recomenda-se estabelecer o diagnóstico através de prova de provocação oral, preferencialmente com uma estatina de grupo alternativo, em caso de necessidade futura de tratamento com este grupo de fármacos. (4)

Bibliografia:

1. Aberer W. Statin allergy: An evidence-based approach. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015;3(6):996–7. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.016
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. Drug Allergy. 2007
3. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. Allergy. 2016;71(9):1305–13. doi:10.1111/all.12881
4. Ogai YA, Banks TA, Gada SM. Statin allergy: Clinical experience and structural relation as a framework for evaluation. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015;3(6):993–5. doi:10.1016/j.jaip.2015.06.020

58. Insulina

Hormona produzida naturalmente pelo organismo, que permite a captação da glicose para o interior das células, para produção de energia.

Epidemiologia:

A prevalência de alergia à insulina diminuiu consideravelmente desde a existência da insulina humana recombinante, verificando-se uma incidência estimada entre 1 a 3%. (1-3)

Mecanismos de ação:

As RHS à insulina podem ser mediadas por IgE (reações locais, urticaria, anafilaxia), mediadas por imuno-complexos (reação de Arthus, doença do soro), ou mediadas por células (tipo IV). Existem casos de reação no primeiro contacto com insulina. (2,4)

Fatores de risco:

- HLA B7 DR2 DR4.
- Administração subcutânea. (4)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** hipoglicémia, reação no local da picada.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** lipodistrofia, vômitos, diarreia, dor musculoesquelética.
- **Raros (0.01 a 0.1%):** resistência à insulina. (4-6)

Métodos de diagnóstico:

Testes in vitro:

- IgE específicas para insulina humana, bovina e porcina (ImmunoCAP), consideradas positivas se valor >0.35 kIU/L e com elevado valor preditivo negativo. A positividade das sIgE por si só não é sinónimo de diagnóstico de alergia, dependendo sempre da história clínica associada e pode haver necessidade de realização concomitante de testes cutâneos. (4,7)

Testes cutâneos por picada:

- Preparação de insulina pura não diluída (100 U/ml). (3,8,9)

Testes cutâneos ID:

- Preparação de insulina diluída em solução salina até 1/10. (3,5)

Até 28% dos utilizadores assintomáticos de insulina podem ter ID a 1/10 positivos. (4,10)

Comentários:

Os aditivos usados na preparação da insulina, como a protamina (Prick - 10 mg/ml; ID - 0.0001 mg/ml), o cresol e o zinco, podem ser os responsáveis pela reação. (1,4,5)

Bibliografia:

1. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clinics in Dermatology*. 2011;29(3):300–5. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.11.009
2. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: Clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008;63(2):148–55. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x
3. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, M'Bemba J, Larger E, Slama G. Type I and type IV allergy to the insulin analogue detemir. *The Lancet*. 2007;369(9562):637–8. doi:10.1016/s0140-6736(07)60301-8
4. Bzowycy AS, Stahnke AM. Hypersensitivity reactions to human insulin analogs in insulin-naïve patients: A systematic review. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2017;9(2):53–65. doi:10.1177/2042018817745484
5. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007
6. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
7. Haastrup MB, Henriksen JE, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Insulin allergy can be successfully managed by a systematic approach. *Clinical and Translational Allergy*. 2018;8(1). doi:10.1186/s13601-018-0223-x
8. Andrade P, Barros L, Gonçalo M. Type 1 IG-e mediated allergy to human insulin, insulin analogues and beta-lactam antibiotics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87(6):917–9. doi:10.1590/s0365-05962012000600018
9. Pitrola D, Maciver C, Mallipedhi A, Udiawar M, Price DE, Stephens JW. Cutaneous allergy to insulin: Could statins and ACE inhibitors play a role? A case report. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;104(1). doi:10.1016/j.diabres.2014.01.009
10. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142

59. Alopurinol

Inibidor da xantina oxidase - eficaz na diminuição dos níveis de ácido úrico sérico.

Epidemiologia:

As RHS ao alopurinol são raras, mas até 2% dos indivíduos medicados com este fármaco desenvolve exantema maculopapular e 0,1 a 0,4% pode desenvolver uma SCAR. (1-3)

O alopurinol é uma das principais causas de SCARs em todo o mundo, correspondendo à principal causa de síndrome de SSJ/NET e segunda causa de DRESS na Europa. Apesar de raras, as SCARs induzidas pelo alopurinol associam-se a elevada mortalidade de cerca de 12%, a qual pode atingir 32% no SSJ/NET. (1-5)

Fatores de risco:

- Presença de HLA-B*58:01; (2,3,6)
- Início recente do fármaco (6-9 semanas após início do alopurinol); (1,2,6)
- Outros fatores identificados, com menor evidência científica (controversos):
- Concentração do fármaco: dose de tratamento inicial superior a 100mg/dia, função renal comprometida com diminuição da taxa de filtração glomerular; utilização concomitante de diuréticos; (4-6)
- Idade superior a 60 anos; (5)
- Utilização de alopurinol na hiperuricemia assintomática, em doentes com doença renal crónica ou doença cardiovascular. (2,5)

Independentemente da relação estabelecida entre a presença deste alelo e o risco aumentado de doença, a presença do alelo HLA*B58:01 não é obrigatória nem suficiente para o aparecimento de reações ao alopurinol. (2,3,6)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1 a 10%):** exantema maculopapular, aumento das transaminases hepáticas, diarreia, vômitos, insuficiência renal.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** cefaleias, febre, ginecomastia, infertilidade, nictúria.
- **Raros (0.01 a 0.1%):** falência hepática, trombocitopenia, anemia aplástica. (2,7)

Métodos de diagnóstico:

Os testes cutâneos por picada e intradérmicos não são um método de diagnóstico aplicável à investigação de RHS ao alopurinol. Na investigação de RH tardias, podem ser utilizados quer testes in vivo quer in vitro, contudo a sua sensibilidade e especificidade é variável. (2,8)

Testes in vitro:

- O Teste de Transformação Linfocitária (TTL) apresenta sensibilidade e especificidade variáveis, dependentes do fármaco envolvido assim como da reação associada, sendo ainda controverso de que forma o momento de realização do teste pode afetar o seu resultado. (9)

Testes epicutâneos:

- *Alopurinol*: 1%, 10% e 20% em vaselina. (2,3)
- *Oxipurinol*: 1% e 10% em vaselina. (2,3)

Tem sido reportada sensibilidade variável para os patch com alopurinol (as concentrações supracitadas apresentam os resultados mais favoráveis), não se encontram padronizados e é desconhecido o seu valor preditivo negativo. (8)

Apesar de todas as limitações, os testes epicutâneos e o TTL são os métodos de investigação disponíveis e há estudos que combinam a realização de ambos, com positividade em apenas um dos estudos, aumentando a capacidade de diagnóstico. (2)

Comentários:

O HLA-B*58:01 encontra-se associado à presença de reações adversas induzidas pelo Alopurinol na população Chinesa Han, onde a maioria dos doentes que desenvolve SCARs apresenta este alelo. A associação entre a presença do HLA-B*58:01 e o desenvolvimento de SCARs é menor noutras populações como a Japonesa, Australiana e a Europeia. (2,3,4)

Esta discrepância poderá estar relacionada com a diferente prevalência do alelo HLA na população normal, que é elevado na população Chinesa Han (10-15%) e baixo na Europeia (1-2%). No entanto, os descendentes europeus com HLA-B*58:01 positivo apresentam risco acrescido de SCARs, mas aparentemente menor que população Chinesa Han. (3,4)

De acordo com Gonçalo M et al, em Portugal foram encontrados resultados semelhantes aos descritos na população europeia, verificando-se que em 25 doentes com diagnóstico de SCAR ao alopurinol, 64% apresentava o alelo HLA-B*58:01 vs 4% do grupo controlo. (3)

Bibliografia:

1. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: Investigating the cause and minimizing the risk. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;12(4):235–42. doi:10.1038/nrrheum.2015.132
2. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, Smith MW, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Safety*. 2013;36(10):953–80. doi:10.1007/s40264-013-0084-0
3. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced drug and Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):660–5. doi:10.1111/bjd.12389
4. Stamp LK, Chapman PT. Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(4):101501. doi:10.1016/j.berh.2020.101501
5. Yang C-Y, Chen C-H, Deng S-T, Huang C-S, Lin Y-J, Chen Y-J, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1550. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3536
6. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology*. 2017;57(suppl_1):i35–41. doi:10.1093/rheumatology/kex422
7. Drug Side Effects [Internet]. Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>
8. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
9. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: An Enda/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103–34. doi:10.1111/all.12886

60. Vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa

Incidência:

Anafilaxia em 8.6/1000000 administrações.

(1)

Reações adversas descritas:

• **Muito comuns (>10%):** dor, rubor e edema no local da administração, irritabilidade, sonolência, fadiga, mal-estar.

• **Comuns (1 a 10%):** anorexia, cefaleias, febre, nódulo subcutâneo e abscesso no local da administração, vômitos e diarreia.

• **Incomuns (0.1 a 1%):** urticária, infecção do trato respiratório superior, conjuntivite, erupções cutâneas, nódulo doloroso no local da administração, mialgias e artralgias.

• **Muito raras (<0.01%):** angioedema, síndrome de Guillain-Barré.

(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

• Concentração 1/1 (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave).

Testes cutâneos ID:

• Concentração 1/100.

Testes epicutâneos:

• Testar excipientes - hidróxido de alumínio, polissorbato 80, neomicina.

(3,4)

Comentários:

• Composição da vacina: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, formaldeído, glutaraldeído, polissorbato 80, neomicina. Excipientes tais como hidróxido de alumínio e formaldeído estão implicados nas hipersensibilidades tardias tais como nódulos subcutâneos ou reações eczematosas no local de administração.

• Possíveis RHS IgE-mediada ao toxóide da difteria e do tétano e antigénios Bordetella pertussis ou a excipientes/adjuvante. (5,6)

61. Vacina hepatite B (Engerix B)

Incidência:

Anafilaxia em 1.1-7.8/1000000 administrações. Eritema multiforme em 1/100000 administrações.(1)

Fatores de risco:

Hipersensibilidade grave a leveduras. (10)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** irritabilidade, dor e eritema no local de administração, fadiga.
- **Comuns (1 a 10%):** anorexia, cefaleia, sonolência, sintomas gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia e dor abdominal), edema e tumefação no local de administração, mal-estar e febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), nódulos subcutâneos.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** vertigem, mialgia, sintomas flu-like.
- **Raras (0.01 a 0.1%):** linfadenopatia, parestesia, rash, artralgia, prurido, urticária.
- **Muito raras (<0.01%):** angioedema, paralisia, síndrome de Guillain-Barré, nevrite ótica, encefalite, vasculite e líquen plano.
(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Concentração 1/1 (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave); extrato comercial de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*). (3,4)

Testes cutâneos ID:

- Concentração 1/100.

Comentários:

- Composição Engerix-B: *Saccharomyces cerevisiae*, hidróxido de alumínio.
- Possíveis RSH IgE-mediada ao antígeno de superfície da hepatite B ou a constituintes, tais como *Saccharomyces cerevisiae*.
- Excipientes tais como hidróxido de alumínio estão implicados nas hipersensibilidades tardias como nódulos subcutâneos ou reações eczematosas no local da administração. (5,6)

62. Vacina contra a gripe

Incidência:

Anafilaxia em 0.24/1000000 administrações.

(1)

Fatores de risco:

Anafilaxia ao ovo. (11)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** dor e eritema no local da administração, cefaleia, astenia.
- **Comuns (1 a 10%):** edema e tumefação no local da administração, calafrios, sudorese, mialgia e artralgia.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** febre e irritabilidade.
- **Muito raras (<0.01%):** angioedema, vasculite, glomerulonefrite, necrólise epidérmica tóxica, encefalomielite, nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia e linfadenopatia.

(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Concentração 1/1 (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave); extrato comercial de ovo. (3,4)

Testes cutâneos ID:

- Concentração 1/100.

Testes epicutâneos:

- Testar excipientes - timerosal, polissorbato 80 e gentamicina.

(3,4)

Comentários:

- Composição: vestígios de proteínas de ovo (ovalbumina <1 µg/dose), gentamicina, polissorbato 80, formaldeído, fosfato de sódio, timerosal.
- Possíveis RHS mediadas por IgE aos antigénios de superfície do vírus Influenza (hemaglutinina e neuraminidase) ou a excipientes/constituintes tais como: ovalbumina e gentamicina.
- Excipientes tais como timerosal e formaldeído estão implicados na hipersensibilidade não imediata tais como nódulo subcutâneo ou reações eczematosas no local de administração. (5,6)
- Se história prévia de anafilaxia ao ovo com testes positivos para ovo e vacina influenza, fazer protocolo de administração vigiada em 2 doses separadas de 30 minutos: 1/10 e 9/10.

63. Vacina combinada contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola (VASPR)

Incidência:

Anafilaxia em 3.5-14.4/1000000 administrações.

(1)

Fatores de risco:

- Hipersensibilidade à gelatina.
- Hipersensibilidade à neomicina. (11, 12)

Anafilaxia ao ovo não é fator de risco.

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** eritema no local da administração, febre.
- **Comuns (1 a 10%):** dor e edema no local da administração, febre >39,5°C, lesões cutâneas, infecção no trato respiratório superior.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** otite média aguda, linfadenopatia, anorexia, insónia, conjuntivite, tosse, diarreia e vômitos.
- **Raros (0.01 a 0.1%):** convulsões febris, urticária, angioedema.
- **Muito raras (<0.01%):** síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, trombocitopenia, anafilaxia, eritema multiforme.

(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Concentração 1/1 (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave).

Testes cutâneos ID:

- Concentração 1/100.

Testes epicutâneos:

- Testar excipientes - hidróxido de alumínio, neomicina.

(3,4)

Comentários:

- Composição: vestígios de proteínas de ovo (ovalbumina: 0.5-1 ng/dose), hidróxido de alumínio, gelatina, neomicina.

- Possíveis RHS IgE-mediadas aos vírus vivos atenuados do sarampo, papeira e rubéola ou a excipientes/constituintes tais como: ovalbumina, gelatina e neomicina.
- Excipientes tais como hidróxido de alumínio estão implicados nas hipersensibilidades tardias como nódulos subcutâneos ou reações eczematosas no local da administração. (5,6)

64. Vacina pneumocócica polissacárida (Prevenar 13)

Incidência:

Anafilaxia extremamente rara. (1)

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** anorexia, febre, irritabilidade, sonolência, eritema, tumefação e dor no local.
- **Comuns (1 a 10%):** vômito; diarreia, erupção cutânea, cefaleia.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** convulsões (incluindo convulsões febris), urticária.
- **Raras (<0.01%):** angioedema, dispneia, broncospasmo, convulsões e hipotonia.
(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Concentração 1/1. (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave)

Testes cutâneos ID:

- Concentração 1/100.

Testes epicutâneos:

- Testar excipientes – polissorbato 80.

(3,4)

Comentários:

- Composição: fosfato de alumínio, polissorbato 80.
- Possíveis reações mediadas por IgE aos polissacáridos dos 13 serotipos do Pneumococos.
- Excipientes tais como fosfato de alumínio podem estar implicados em hipersensibilidades tardias tais como nódulos ou reações eczematosas no local de administração. (5,6)

65. Vacina contra a febre amarela (Stamaril)

Incidência:

Anafilaxia em 4.2/1000000 administrações. (1)

Fatores de risco:

Anafilaxia ao ovo.

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns (>10%):** cefaleia, astenia, dor ou sensibilidade no local da administração, mialgia, febre, vômitos, irritabilidade, choro, anorexia e sonolência.
- **Comuns (1 a 10%):** artralgia, náuseas, eritema, edema e tumefação no local da administração.
- **Incomuns (0.1 a 1%):** prurido, tonturas, dor abdominal.
- **Raras (<0.01%):** síndrome de Guillain-Barré ou déficit neurológico focal.
(2)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos por picada:

- Concentração 1/1 (considerar diluir 1/10 a 1/100 em caso de reação grave); extrato comercial de ovo. (3,4)

Testes cutâneos ID:

- Concentração 1/100.
(3,4)

Comentários:

- Composição: vestígios de proteínas de ovo (ovalbumina 5-7.8 ug/dose).
- Possíveis reações mediadas por IgE ao vírus da febre amarela ou a constituintes tais como proteína do ovo. (5,6)
- **Dessensibilização:** se história prévia de anafilaxia ao ovo com testes positivos para ovo e vacina da febre amarela, em regime de hospital de dia com a devida vigilância médica e material de suporte SBV/SAV, poderá ser realizado o seguinte protocolo de dessensibilização em 5 doses, por via subcutânea em intervalos de 15 a 20 minutos:
 1. 0.05 ml na diluição 1/10;
 2. 0.05 ml não diluído;
 3. 0.10 ml;
 4. 0.15 ml;
 5. 0.20 ml.
- Este protocolo de dessensibilização poderá ser estendido às restantes vacinas. (4,13)

66. Vacinas contra a COVID-19

(mRNA ou baseadas em vetores adenovirais)

Epidemiologia:

· Anafilaxia/reação imediata grave (com necessidade de cuidados hospitalares) em 2.5-7.9/1000000 administrações (7.9 no global, 4.7 com vacina Pfizer/BioNTech® e 2.5 com a vacina Moderna®). (14)

· Reações adversas no geral em Portugal (Relatório farmacovigilância 2023):

27/12/2020 - 31/12/2022: administradas em Portugal 27 981 130 doses (63,8% correspondem à vacina Comirnaty original, 13,2% à Sipkevax original, 10,0 % à Comirnaty bivalente, 8,1% à Vaxzevria, 4,1% à JCOVDEN e 0,8% à Sipkevax bivalente). Registaram-se um total de 39 135 notificações de casos de RAM (14 casos por 10000 administrações) sendo que destes, 8.518 foram considerados graves (3/10 000 administrações).

Fatores de risco:

· Alto risco: Anafilaxia com dose anterior da vacina; HS com qualquer um dos componentes da vacina, sendo os mais frequentes o polietilenoglicol (PEG), polisorbato (PS) e o próprio componente ativo da vacina (reações aberrantes IgG, por imunocomplexos ou mediadas por células).

· Médio risco: RHS imediata (<4h) após primeira dose (sem anafilaxia).

· Baixo risco: Reação local exuberante imediata e reações tardias. (15-20)

Reações adversas descritas:

· **Muito comuns ($\geq 1/10$):** ligeiras ou moderadas em intensidade e resolvidas alguns dias após vacinação: dor no local da injeção, fadiga, cefaleias, mialgia, calafrios, artralgia, tumefação no local da injeção e diarreia (determinada pós-autorização).

· **Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):** náuseas, vômitos, rubor no local da injeção.

· **Pouco comuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$):** linfadenopatia, RHS, insónia, dor nas extremidades (do braço onde foi administrada a vacina), mal-estar geral, diminuição do apetite, letargia, astenia, hiperidrose, suores noturnos e prurido no local da injeção.

· **Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$):** paralisia facial periférica aguda.

· **Muito raras ($< 1/10.000$):** miocardite e pericardite. (21-23)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos:

Bateria mais consensual independente da vacina utilizada:

· PEG (1500 e/ou 2000 e/ou 3350);

· PS 20;

· PS 80;

· Própria vacina se disponível;

Várias formulações para testagem (sem consenso sobre qual a formulação com melhor valor diagnóstico – eleger segundo disponibilidade):

Testes cutâneos com reagentes analíticos (produtos de elevada pureza fornecidos pela farmácia hospitalar/indústria biomédica):

- PEG 2000, 3350, PS 80: SPT 1/100; 1/10; ID 1/10 000; 1/1000.
- PEG 1500 (Roxall®): segundo o fabricante.
- PEG 400, 4000, 6000: SPT 1/100; 1/10; ID 1/10 000; 1/1000 (na suspeita de HS a PEG, para além do estudo dirigido à vacina COVID-19, é aconselhado testar os vários pesos moleculares do menor para o maior (perante um prick claramente positivo, não é necessário avançar para os restantes pesos moleculares).

Testes cutâneos com fármacos que contenham o excipiente (preferencialmente formulações injetáveis):

- PEG 3350: Usados mais frequentemente:
 - Macrogol (Movicol®) 13,8g pó para solução (sem sabor): SPT 1/100; 1/10; 1/1.
 - Metilprednisolona acetato com PEG (Depo-Medrol 40mg/mL®): SPT 1/1; ID 1/1000; 1/100; 1/10. Nota: realizar controlo negativo com metilprednisolona succinato sem PEG.
- Polisorbato 20:
 - Vacina hepatite A (Havrix®): SPT 1/1.
 - ID 1/100; 1/10 se testes com biológicos que contenham PS 20 (quando implicados).
- Polisorbato 80:
 - Vacina antipneumocócica (Prevenar 13®): SPT 1/10; ID 1/100.
 - Triamcinolona (Kenacort®) 40mg/mL ou equivalentes: SPT 1/10; ID 1/1000; 1/100; 1/10; Nota: realizar controlo negativo com Triamcinolona sem PS.
 - Testes com biológicos que contenham polisorbato 80 (quando implicados).
 - Colírios que contenham PS 80 (exemplo: Optive Plus®): muito utilizados antes da disponibilidade dos reagentes analíticos. Atualmente são alternativas e a dose por formulação é variável.

Testes cutâneos com a própria vacina:

- Vacinas Comirnaty®, Vaxzevria® e Moderna®: SPT 1/10; 1/1; ID 1/100; 1/10.
(15-20)

Comentários:

- A frequência de reação na re-vacinação (com a mesma vacina) em doentes com história sugestiva de RHS na 1ª dose é muito baixa: 0,16% segundo revisão sistemática e meta-análise recente (2023).
- A utilidade dos testes cutâneos é limitada na avaliação de risco de RHS às vacinas pelo seu baixo valor diagnóstico global:
 - Baixa sensibilidade e elevada especificidade na previsão de nova RHS na re-vacinação (0.03 e 0.97 respetivamente, segundo meta-análise recente e estudo multicêntrico italiano (20 centros, 2023).
 - Muitas das reações são por mecanismos imunológicos alternativos à IgE: reações imunológicas ao próprio componente ativo da vacina que estimulam os mastócitos, basófilos e linfócitos por vias alternativas (exemplo: IgG, ativação do complemento via C3a, C4a e C5a, ou imunocomplexos).
 - No diagnóstico de HS a excipientes, os testes cutâneos têm baixo valor preditivo positivo e baixo valor preditivo negativo.
 - Maioria das recomendações considera os testes cutâneos úteis apenas perante história de anafilaxia (vacina e/ou excipientes):
 - Probabilidade de teste positivo aumenta consoante a gravidade da reação.
 - Trometamol, excipiente presente em alguma das vacinas COVID-19 é extremamente irritativo para testes

cutâneos. Adicionalmente é incerto o seu envolvimento em RHS sendo que não é aconselhada a sua testagem.

- As diluições da maioria dos testes cutâneos são com NaCl 0,9%, à exceção do macrogol (diluição com água purificada).

- Os testes cutâneos requerem vigilância rígida e diferenciada na sua realização: descritos casos de anafilaxia durante a sua realização (intradérmicos com os excipientes e as próprias vacinas).

(15-20)

Bibliografia:

1. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815–20. doi:10.1542/peds.112.4.815
2. Infarmed [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
3. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12. doi:10.1111/all.12142
4. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):25–43. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003
5. Center for Biologics Evaluation and Research. Vaccines licensed for use in the US. FDA. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>
6. CDC - Vaccine's excipient information [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf>
7. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008;122(3). doi:10.1542/peds.2008-1002
8. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Pediatric Clinical Practice Guidelines & Policies*. 2017;1516–1516. doi:10.1542/9781610020862-part06-general
9. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(6):521–6. doi:10.1111/pai.12102
10. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J, Team VAERS. Vaccination of yeast sensitive individuals: Review of Safety Data in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2006;24(6):703–7. doi:10.1016/j.vaccine.2005.07.069
11. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110(6). doi:10.1542/peds.110.6.e71
12. Kwittken PL. MMR vaccine and neomycin allergy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1993;147(2):128. doi:10.1001/archpedi.1993.02160260018005
13. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: Specific drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9). doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
14. Greenhawt M, Shaker M, Golden DBK, et al. Diagnostic accuracy of vaccine and vaccine excipient testing in the setting of allergic reactions to COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(1):71-83. doi:10.1111/all.15571
15. Nappi E, Racca F, Piona A, Messina MR, Ferri S, Lamacchia D, Cataldo G, Costanzo G, Del Moro L, Puggioni F, et al. Polyethylene Glycol and Polysorbate 80 Skin Tests in the Context of an Allergic Risk Assessment for Hypersensitivity Reactions to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *Vaccines*. 2023; 11(5):915.
16. Brockow K, Mathes S, Fischer J, et al. Experience with polyethylene glycol allergy-guided risk management for COVID-19 vaccine anaphylaxis. *Allergy*. 2022;77(7):2200-2210. doi:10.1111/all.15183
17. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug 1;21(4):401-409. doi: 10.1097/ACI.0000000000000762.
18. Barbaud, A., Garvey, L. H., Arcolaci, A., Brockow, K., Mori, F., Mayorga, C., & Torres, M. J Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper *Allergy*. 2022
19. Montera MC, Giordano A, Asperti C, et al. The role of skin tests with polyethylene glycol and polysorbate 80 in the vaccination campaign for COVID-19: results from an Italian multicenter survey [published online ahead of print, 2023 Mar 16]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;10.23822/EurAnnACI.1764-1489.291. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.291
20. Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2022; 182(4): 376- 385. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8515
21. European Medicines Agency. Comirnaty-COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). [accessed 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty>.
22. European Medicines Agency. Moderna-COVID-19 mRNA vaccine(nucleoside-modified). [accessed 2021 Jan 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf.
23. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S[recombinant]). [accessed 2021 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf.

67. Antihistamínicos

Fármacos mais frequentemente utilizados no tratamento de patologias alérgicas.

Epidemiologia:

RHS são muito raras. (1,2)

Mecanismos de ação:

Hipersensibilidade mediada por IgE em alguns casos descritos. (2)

Estão descritas as seguintes manifestações clínicas:

- Geral: choque anafilático (mizolastina, difenidramina).
- Cutâneo: exantema maculopapular, urticária, AGEP, erupção fixa, dermatite de contato sistêmica, eritema multiforme.

Reações adversas descritas:

- **Muito comuns a comuns (>1%):** sonolência (>10% nos anti-histamínicos de primeira geração), secura das mucosas, cefaleias, retenção urinária (mais frequente na primeira geração), sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos).
- **Incomuns (0.1 a 1%):** tonturas.
- **Muito raras a raras (<0.1%):** hepatite aguda, colestase, neutropenia, arritmias, agitação (particularmente em crianças ou idosos). (2)

Reatividade cruzada:

Raramente foram descritos casos de reatividade a múltiplos antihistamínicos (hidroxizina, cetirizina e levocetirizina) e uma parte dos casos consistia em doentes com o diagnóstico de urticária crônica espontânea. Não só pode-se tratar de um viés de seleção como também de agudizações da patologia da base, em doentes não investigados de forma adequada.

(1,2)

Métodos de diagnóstico:

Apresentam-se os testes cutâneos publicados para cada anti-histamínico na seguinte tabela:

Antihistamínico	Teste cutâneo por picada (mg/ml)	Teste intradérmico (mg/ml)	Teste epicutâneo	Referência
Bilastina	NE	NA	2%, pet.	(3)
Cetirizina	1-10 ¹	NA	0.1-1-2.5-5-10-20%, pet. 20%, aq. ²	(1, 3 - 8)
Clemastina	NE	NE	NE	NE
Desloratadina	5 ³	NA	1%, pet.	(6, 9)
Dimetindeno	4 ⁴	NA	NE	(6)
Ebastina	1 ⁵	NA	0,1%, pet.	(3, 7)
Fexofenadina	18 - 30 ³	NA	1,8%, pet. ²	(7, 8)

Antihistamínico	Teste cutâneo por picada (mg/ml)	Teste intradérmico (mg/ml)	Teste epicutâneo	Referência
Hidroxizina	10-50 ³	NA	1-2.5-5-10%, pet. 2-5-10%, aq. ⁶	(4, 5, 8, 10, 11)
Levocetirizina	2.5 - 5 ^{2,7}	NA	20%, pet. e aq.	(4, 6, 8)
Loratadina	1 - 10 ³⁻⁵	NA	0,1%, pet. ²	(3, 7, 8, 12)
Rupatadina	NE	NA	0,1%, pet. ²	(3)

Legenda:

NA – não aplicável (não disponível em formulação EV; apenas comprimidos)

NE – não encontrado

aq. – água

pet. – petrolato ou vaselina

1. – maioria dos estudos realizados com solução oral 1 mg/ml; na referência (4), realizado teste cutâneo a 10 mg/ml com comprimido dissolvido em soro fisiológico

2. – comprimido esmagado/pó

3. – comprimido dissolvido em soro fisiológico

4. – solução injetável

5. – solução oral

6. – comprimido esmagado/pó; na referência (1) foi utilizado injetável Chemotherapeutics®

7. – disponível formulação 5 mg/ml em gotas

Bibliografia:

1. Rutkowski K, Wagner A. Cetirizine anaphylaxis. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2014 Sep 1;113(3):247–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.030>
2. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
3. Viñas M, Castillo MJ, Hernández N, Ibero M. Cutaneous drug eruption induced by antihistamines. *Clinical and Experimental Dermatology* [Internet]. 2014 Nov 13;39(8):918–20. Available from: <https://doi.org/10.1111/ced.12445>
4. Cravo M, Gonçalo M, Figueiredo A. Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the three piperazine derivatives. *International Journal of Dermatology* [Internet]. 2007 Jul 1;46(7):760–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03131.x>
5. Lew BL, Haw CR, Lee MH. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2004 Jun 1;50(6):953–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.11.048>
6. Di M, Vovolis. Anaphylaxis to dimenhydrinate caused by the theophylline component. *PubMed* [Internet]. 2011 Jan 1;21(4):317–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21721380>
7. Morillas LS, Pérez-Ezquerro PR, Martos MR, Sanz MA, Martínez JJC. Urticaria due to antihistamines. *PubMed* [Internet]. 2011 Jan 1;21(1):66–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21370726>
8. Shakouri AA, Bahna SL. Hypersensitivity to antihistamines. *Allergy and Asthma Proceedings* [Internet]. 2013 Nov 1;34(6):488–96. Available from: <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3699>
9. Barbaud A, Bursztejn A c., Schmutz JL, Tréchet P. Patch tests with desloratadine at 10% induce false-positive results: test at 1%. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2008 Dec 1;22(12):1504–5. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02689.x>
10. Demoly P, Messaad D, Benahmed S, Sahla H, Bousquet J. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* [Internet]. 2000 Jul 1;55(7):679. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00651.x>
11. Tsai YT, Me THTMS, Wu Y, Deng S. Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2007 Dec 1;157(6):1296–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08225.x>
12. Au EYL, Rosa JS, Lau CS, Chan ECY. A patient with anaphylaxis to diphenhydramine without cross-reactivity to loratadine. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2018 May 1;6(3):1061–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.032>
13. Park KW, Pai J, Song DY, Sim DW, Lee JSH, Jeong KY, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2016 Mar 29;46(4):631–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/cea.12708>
14. Watts TJ, Haque R. DRESS Syndrome Induced by Ranitidine. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2018 May 1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.019>

68. Sulfitos

Utilizados na indústria farmacêutica e alimentar pela sua ação antioxidante e antibacteriana.

(E220 Dióxido de enxofre; E221 Sulfito de sódio; E222 Sulfito de hidrogénio de sódio, E223 Metabissulfito de sódio, E224 Metabissulfito de potássio, E226 Sulfito de cálcio; E227 Sulfito de hidrogénio de cálcio, E228 Sulfito de hidrogénio de potássio)

Epidemiologia:

Prevalência: <0.05% na população em geral e entre 3-10% nos adultos asmáticos. Maior prevalência em doentes com fatores de risco, nomeadamente com asma induzida por AINEs e doentes com hipersensibilidade ao AAS. (1,2,5)

Mecanismo de ação:

São utilizados como aditivos em múltiplos alimentos, mas também em fármacos de uso frequente, incluindo algumas formulações de paracetamol, azitromicina, anestésicos locais, corticosteróides e epinefrina (metabissulfitos).

A maioria das reações com sulfitos associa-se à ingestão alimentar. Os mecanismos precisos das respostas de hipersensibilidade não foram completamente elucidados, mas segundo a literatura pode dever-se a:

1. Broncoconstrição reflexa por estimulação das terminações nervosas colinérgicas, que ocorre após inalação de dióxido de enxofre (formado no ambiente quente e ácido da boca e do estômago);
 2. Diminuição de atividade de sulfito-oxidase (enzima que catalisa a conversão de sulfitos a sulfatos inorgânicos), levando a uma acumulação de sulfitos e subsequente conversão em dióxido de enxofre;
 3. Mecanismo mediado por IgE, em doentes com reação anafilática e também em asmáticos com testes cutâneos positivos;
 4. Reações tardias, mediadas por células T, associadas a sintomas de dermatite de contacto.
- (3-6)

Reações adversas descritas:

- **Comuns (1% a 10%):** dispneia e broncospasmo em doentes asmáticos;
 - **Frequência desconhecida:** eczema, urticária, flushing, hipotensão, dor abdominal, diarreia, burning-mouth syndrome, anafilaxia.
- (3,4,7)

Métodos de diagnóstico:

Testes cutâneos utilizando produtos disponíveis em superfícies comerciais e/ou laboratórios farmacêuticos, em pó, preparado posteriormente em farmácia com as concentrações adequadas:

Testes cutâneos por picada:

- 10 mg/ml.

Testes cutâneos ID:

- 5 mg/ml.

Testes epicutâneos:

- Metabissulfito de sódio a 1%.

(5)

Bibliografia:

1. Vally H, Misso NLA, Madan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2009 Nov 1;39(11):1643–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03362.x>
2. Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 1995 Jun 1;14(3):229–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718500>
3. Ribeiro F, Carrapatoso I, Sousa N, Rocha M, Luis S. Hipersensibilidade a sulfitos em doente atópica. *Rev Port Imunoalergologia* [Internet]. 2012;18(4). Available from: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/hipersensibilidade-a-sulfitos-em-doente-atopica.pdf
4. Barbaud A. Place of Excipients in Systemic Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* [Internet]. 2014 Aug 1;34(3):671–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.006>
5. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
6. Bold J. Considerations for the diagnosis and management of sulphite sensitivity. *PubMed* [Internet]. 2012 Jan 1; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24834191>
7. Drug Side Effects [Internet]. *Drugs.com*. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

69. Vitaminas

Epidemiologia:

- Vitaminas A, B3, B5, B7: sem casos de RHS descritos na literatura.
- Vitamina B1: 0.1% de reações graves e 1% de reações locais. Mortes relatadas.
- Vitamina B2: 1 caso descrito.
- Vitamina B6: dermatite de contato raramente.
- Vitamina B9: extremamente raro.
- Vitamina B12: raro. Mortes relatadas.
- Vitamina D3: RHS descritas em 20% dos doentes.
- Vitamina K: raro. Mortes relatadas.

(1)

Estão descritas as seguintes **manifestações de hipersensibilidade**, por vitamina:

- Vitamina B1: choque anafilático/anafilaxia, prurido, urticária, angioedema, eczema, broncoespasmo, náuseas, cólicas abdominais, síndrome DRESS (um caso).
- Vitamina B2: choque anafilático.
- Vitamina B6: dermatite de contato, fotossensibilidade, rosácea com altas doses.
- Vitamina B9: choque anafilático/anafilaxia, prurido, urticária.
- Vitamina B12: geralmente semanas ou meses, mas por vezes após vários anos de tratamento. Choque anafilático/anafilaxia, urticária generalizada, angioedema, erupção cutânea eczematosa, prurido, broncoespasmo. Outros: acne, rosácea.
- Vitamina D3: irritação lesional e perilesional, dermatite de contato, psoríase pustulosa, fotossensibilidade.
- Vitamina K: choque anafilático/anafilaxia, eczema no local de injeção, reação semelhante a esclerodermia localizada ou morféia (mais raro): início de 2 meses a 1,5 anos após a administração de vitamina K1. Dermatite de contato ocupacional com vitamina K3 (na alimentação de suínos, farmacêuticas e laboratórios veterinários).

(1)

Mecanismos de ação:

- Vitamina B1: pode atuar como hapteno.
- Vitamina B2: provável hipersensibilidade mediada por IgE.
- Vitamina B6: hipersensibilidade do tipo IV.
- Vitamina B9: hipersensibilidade mediada por IgE.
- Vitamina B12: maioria hipersensibilidade mediada por IgE.
- Vitamina D3: irritativo/ hipersensibilidade do tipo IV.
- Vitamina K: hipersensibilidade mediada por IgE?/ hipersensibilidade do tipo IV.

(1)

Métodos de diagnóstico:

Apresentam-se os testes cutâneos publicados para cada vitamina na seguinte tabela:

Vitamina	Teste cutâneo por picada (mg/ml)	Teste intradérmico (mg/ml)	Teste epicutâneo	Referência
A (Retinol)	NA	NA	NE	
B1 (Tiamina)	0.5 - 10 ¹	0.5 - 10 ¹	1 e 10%, pg. 0.5-1-5%, pet.	(1 - 6)
B2 (Riboflavina)	0.1 - 1 ¹	0.1 - 1 ¹	NA	
B3 (Niacína, nicotínamida)	NE	NE	NE	
B5 (Ácido Pantoténico)	NE	NE	NE	
B6 (Piridoxina, piridoxal, piridoxina)	NA	NA	1 e 10%, pg. 1-5-10%, pet.	(1, 2, 4, 7, 8)
B7 (Biotina)	NE	NE	NE	
B9 (Ácido Fólico)	0.05-0.5 µg/ mL ²	0.05 µg/mL ²	NE	(9, 10)
Vitamina	Teste cutâneo por picada (mg/ml)	Teste intradérmico (mg/ml)	Teste epicutâneo	Referência
B12 (Cianocobalamina)	1 ³	0.001 - 0.1 ³	1%, pg. 1 e 5%, pet.	(2, 4, 11 - 14)
B12 (Cobamamida)	1 ³	0.001 - 0.5 ³	NE	(11)
C (Ácido Ascórbico)	10 - 50 ¹	10 - 50 ¹	NE	(5)
D2 (Ergocalciferol)	NE	NE	NE	NE
D3 (sistémico colecalciferol)	1	0.01	NE	(15)
D3 (tópico calcipotriol)	NA	NA	Crema "puro" (pomada irritativa) 2-10 µg/ml	(16, 17)
E (Tocoferóis, tocotrienóis)	NE	NE	NE	NE
K1 (filoquinona, fitomenadiona)	0.05%, NaCl 0.9%	0.05%, NaCl 0.9%	10 mg/l, azeite 0.03-0.1 e 0.3%, aq. ou pet.	(1, 18)

Legenda:

- NA – não aplicável; NE – não encontrado; aq. – água; pet. – petrolato; pg. - polietilenoglicol
1. Na referência (5) fornecido pela China Chemical & Pharmaceutical Company, Taipei, Taiwan
 2. Solução (indisponível em Portugal)
 3. Solução injetável

Comentários:

- Vitamina B12: vários protocolos de dessensibilização publicados.
- Vitamina D3: creme e solução menos irritativos do que pomada. Possibilidade de reatividade cruzada entre o calcipotriol e outros análogos da vitamina D3.
- Vitamina K: descrita reatividade cruzada entre a vitamina K3 e K4, mas não entre vitamina K1 e outros derivados da vitamina K.

(1)

Bibliografia:

1. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J. *Drug Allergy*. 2007.
2. Bajaj AK, Rastogi S, Misra A, Misra K, Bajaj S. Occupational and systemic contact dermatitis with photosensitivity due to vitamin B6. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2001 Mar 1;44(3):184. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.440308-5.x>
3. Fernandez M, Barceló M, Muñoz C, Torrecillas M, Blanca M. Anaphylaxis to thiamine (vitamin B1). *Allergy* [Internet]. 1997 Sep 1;52(9):958–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01258.x>
4. Murata Y, Kumano K, Ueda T, Araki N, Nakamura T, Tani M. Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1998 Aug 1;39(2):314–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70379-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70379-2)
5. Ou LS, Kuo ML, Huang JL. Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2). *Annals of Allergy Asthma & Immunology* [Internet]. 2001 Nov 1;87(5):430–3. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62927-4](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62927-4)
6. Tanaka M, Niizeki H, Shimizu S, Miyakawa S. Photoallergic Drug Eruption Due to Pyridoxine Hydrochloride. *J Dermatol* [Internet]. 1996 Oct 1;23(10):708–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1996.tb02685.x>
7. Camarasa JG, Serra Baldrich E, M L. Contact allergy to vitamin B6. *Contact Dermatitis* [Internet]. 1990 Aug 1;23(2):115. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb03235.x>
8. Kawada A, Kashima A, Shiraishi H, Gomi H, Matsuo I, Yasuda K, et al. Pyridoxine-Induced Photosensitivity and Hypophosphatasia. *Dermatology* [Internet]. 2000 Jan 1;201(4):356–60. Available from: <https://doi.org/10.1159/000051555>
9. Dykewicz MS, Orfan N, Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2000 Aug 1;106(2):386–9. Available from: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108502>
10. Smith J, Empson M, Wall CR. Recurrent anaphylaxis to synthetic folic acid. *The Lancet* [Internet]. 2007 Aug 1;370(9588):652. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61330-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61330-0)
11. Alves-Correia M, Gaspar AMM, Borrego LM, Mota I, Morais-Almeida M. Desensitization to Cyanocobalamin: Rush Protocol. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 May 30; Available from: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0160>
12. Caballero MD, Lukawska J, Lee TR, Dugué PA. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. *Allergy* [Internet]. 2007 Nov 1;62(11):1341–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01389.x>
13. Kartal Ö, Gulec M, Demirel F, Yesillik S, Çalişkaner Z, Şener O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: A case report. *Allergologia Et Immunopathologia* [Internet]. 2012 Sep 1;40(5):324–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2011.10.003>
14. Turvey SE, Cronin B, Arnold AE, Twarog FJ, Dioun AF. Adverse reactions to vitamin B12 injections due to benzyl alcohol sensitivity: successful treatment with intranasal cyanocobalamin. *Allergy* [Internet]. 2004 Sep 1;59(9):1023–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00507.x>
15. Unal D, Coşkun R, Demir DA, Gelincik A, Colakoglu B, Büyüköztürk S. Successful Desensitization to Vitamin D in a Patient With Vitamin D Deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 Dec 19;26(6):392–3. Available from: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0108>
16. Foti C, Carnimeo L, Bonamonte D, Conserva A, Casulli C, Angelini GD. Tolerance to calcitriol and tacalcitol in three patients with allergic contact dermatitis to calcipotriol. *PubMed* [Internet]. 2005 Nov 24;4(6):756–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16302563>
17. Park YS, Lee J, Chung WC. Allergic Contact Dermatitis from Calcipotriol. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2002 Jan 1;82(1):71–2. Available from: <https://doi.org/10.1080/000155502753601019>
18. Bruynzeel I, Hebeda CL, Folkers E, Bruynzeel DP. Cutaneous hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis* [Internet]. 1995 Feb 1;32(2):78–82. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00750.x>



ABORDAGEM NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A FÁRMACOS

**MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DO
GIAF-SPAIC**