

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

KAIO DE SOUSA OLIVEIRA

**TESTES LABORATORIAS NO DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III E IV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ – RN

2021

KAIO DE SOUSA OLIVEIRA

**TESTES LABORATORIAS NO DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III E IV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

ORIENTADOR: Me. Francisco Ernesto de
Souza Neto

MOSSORÓ – RN

2021

KAIO DE SOUSA OLIVEIRA

**TESTES LABORATORIAS NO DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III E IV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN –
como requisito obrigatório para obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Profa. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Prof. Dra. Jéssica Costa Oliveira
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Dedico esta monografia a minha
futura noiva Mariana. Sem ela nada
disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família, especialmente, a minha mãe Vanuza Vidal de Sousa Oliveira, que trabalhou com muito afinco para garantir que fosse possível uma graduação em outra cidade. Assim como, minha avó materna Vilani Vidal de Sousa e ao meu pai Jose Cleuvamir Freires Oliveira, que caminharam ao lado da minha mãe para tornar tudo isso possível.

Agradeço aos meus sogros Renata e Célio por todos os conselhos e por nunca me deixarem desistir.

Agradeço ao meu orientador Ernesto, por toda paciência e por tornar esta pesquisa possível.

Agradeço à todos os meus amigos, em especial Igor Oliveira da Silva e Raimundo Lucas Mendes Alves por todo o apoio e noites de jogos que me ajudaram a espairecer.

Agradeço aos meus companheiros de classe Rogerlenia de Oliveira e Jonathan Martins por fazerem parte dessa caminhada.

E por fim gostaria de agradecer à Grazielle Ferreira Oliveira, por ser como uma segunda mãe para mim.

Viver é arriscar tudo. Caso contrário
você é apenas um pedaço inerte de
moléculas montadas aleatoriamente à
deriva onde o universo te sopra.

Rick and Morty

RESUMO

As reações de hipersensibilidade do tipo III, que é aquela mediada por imunocomplexos, e tipo IV, também chamada de tardia, envolvem diversos fatores e processos que acarretam o desenvolvimento de doenças no indivíduo, como lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide. Inicialmente, para identificação dessas patologias é realizada a anamnese clínica, que irá avaliar os principais sintomas apresentados pelo paciente. Contudo, demais fatores devem ser levados em consideração no diagnóstico, por exemplo, buscar reconhecer a presença de genes de suscetibilidade para essas doenças. Dessa forma, é necessário frisar a importância dos testes laboratoriais para chegar a um diagnóstico mais preciso e precoce dessas patologias. Para tanto, é necessário a realização de testes que se utilizem de técnicas da medicina moderna, como o PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), que é uma técnica baseada na multiplicação da fita de DNA amplificando-a, e a eletroforese, técnica utilizada para separação de fragmentos de ácidos nucleicos e demais macromoléculas. A partir disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a importância de testes laboratoriais para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade do tipo III e IV. Para tanto, foram realizadas pesquisas de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Foram utilizados critérios de inclusão e exclusão na coleta de dados. Aplicando os descritores foram encontrados 725 artigos, destes 22 foram selecionados após leitura de títulos e resumos, ao final, a amostra foi reduzida a 12 artigos após leitura crítica na íntegra. A amostra foi caracterizada conforme idioma, país, continente e metodologia de publicação. A partir dessa pesquisa, conclui-se que os testes laboratoriais são fundamentais no diagnóstico de reações de hipersensibilidade tipo III e tipo IV, sendo utilizados em todos os casos clínicos da amostra para reconhecimento da patologia.

Palavras-chaves: doenças autoimunes; diagnóstico clínico; reação por imunocomplexo; reação por linfócitos T.

ABSTRACT

The Type III hypersensitivity reactions, mediated by immune complexes, and the type IV, called delayed, involve several factors and processes that lead to the development of diseases in the individual, for example: systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Initially, to identify these pathologies, a clinical history is performed, which will assess the main symptoms presented by the patient. However, other factors must be taken into account in the diagnosis, for example, seeking to recognize the presence of susceptibility genes for these diseases. Thus, it is necessary to emphasize the importance of laboratory tests to reach a more accurate and earlier diagnosis of these pathologies. Therefore, it is necessary to carry out tests that use modern medicine techniques, such as PCR (Polymerase Chain Reaction), which is a technique based on the multiplication of the DNA strand by amplifying it, and electrophoresis, which is the technique used for separation of nucleic acid fragments and other macromolecules. From this, the present work aims to carry out an integrative review on the importance of laboratory tests for the diagnosis of type III and IV hypersensitivity reactions. For this purpose, scientific articles were searched in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Online System for Search and Analysis of Medical Literature (MEDLINE) . Inclusion and exclusion criteria were used in data collection. Applying the descriptors, 725 articles were found, of which 22 were selected after reading the titles and abstracts, in the end, the sample was reduced to 12 articles after critical reading in full. The sample was characterized according to language, country, continent and publication methodology. From this research, it is concluded that laboratory tests are essential in the diagnosis of type III and type IV hypersensitivity reactions, being used in all clinical cases in the sample for recognition of the pathology.

Keywords: autoimmune diseases; clinical diagnosis; immune complex reaction; reaction by T lymphocytes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Fluxograma 1- Etapas de análise e seleção de artigos..... | 24 |
| Gráfico 1- Distribuição de artigos conforme País de publicação | 26 |
| Gráfico 2- Distribuição de artigos conforme continente de publicação..... | 26 |
| Quadro 1- Resultados dos exames dos pacientes diagnosticados com PAN. | 30 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Comparação entre diferentes tipos de hipersensibilidade..... | 17 |
| Tabela 2- Artigos disponíveis no período de 2010 a 2020, grafados na língua portuguesa e inglesa, conforme os descritores e as bases de dados. | 23 |
| Tabela 3- Títulos, autores e ano dos artigos selecionados como amostra de..... estudo. | 25 |
| Tabela 4- Resultados de eosinofilia, hemocultura e sorologia | 29 |
| Tabela 5- Critérios classificatórios para AR (ACR e EULAR, 2010)..... | 31 |
| Tabela 6- Características sorológicas basais dos pacientes com artrite reumatoide inicial. | 32 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------|---|
| PAN | Poliarterite Nodosa |
| LCR | Líquido Ceforraquidiano |
| LES | Lúpus Eritematoso Sistêmico |
| FAN | Fator Antinúcleo |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |
| ANCA | Anticorpo Contra Estruturas Citoplasmáticas |
| HIV | Vírus da Imundeficiência Humana |
| GN | Glomerulonefrite |
| ACR | Colégio Americano De Reumatologia |
| FR | Fator Reumatóide |
| EM | Esclerose Múltipla |
| VLDL | Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa |
| ASCA | Anticorpo Anti-Saccharomyces Cerevisiae |
| DRESS | Síndrome de Sintomas Eosinofílicos e Sistêmicos |
| RAM | Reações Adversas a Medicamentos |
| LTT | Teste de Transformação de Linfócitos |
| SSJ | Síndrome de Stevens-Johnson |
| AGEP | Pustulose Exantemática Aguda Generalizada |
| PCR | Proteína C-reativa |
| Anti-CCP | Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 2.1 | RELAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE..... | 15 |
| 2.1.1 | Tipo I..... | 15 |
| 2.1.2 | Tipo II..... | 15 |
| 2.1.3 | Tipo III..... | 15 |
| 2.1.4 | Tipo IV | 16 |
| 2.2 | DIAGNOSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE..... | 17 |
| 2.3 | TESTES LABÓRATORIAS | 18 |
| 2.3.1 | Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Lúpus | 18 |
| 2.3.2 | Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Poliarterite Nodosa..... | 18 |
| 2.3.3 | Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Glomerulonefrite Pós-estreptocócica | 19 |
| 2.3.4 | Teste laboratoriais usados para diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR)..... | 19 |
| 2.3.5 | Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM) ... | 19 |
| 2.3.6 | Teste laboratoriais usados no diagnóstico de Doença Intestinal Inflamatória | 20 |
| 2.3.7 | Teste laboratoriais usados no diagnóstico da Síndrome de Sintomas Eosinofílicos e Sistêmicos (DRESS) | 20 |
| 3 | CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS | 22 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 23 |
| 4.1 | TESTES <i>IN VITRO</i> COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE..... | 26 |
| 4.2 | UTILIZAÇÃO DE TESTES DE EOSINOFILIA PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE SINTOMAS EOSINOFÍLICOS E SISTÊMICOS (DRESS)..... | 28 |
| 4.3 | UTILIAÇÃO DE BIOPSIA E EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DA PAN | 29 |
| 4.4 | UTILIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE..... | 30 |
| 5 | CONCLUSÕES | 33 |
| | REFERÊNCIAS | 34 |

1 INTRODUÇÃO

A imunidade adquirida, também conhecida como imunidade adaptativa ou específica, é responsável pela defesa do hospedeiro contra os micro-organismos que provocam processos infecciosos. Após ter sido exposto a um antígeno, o organismo do indivíduo apresenta uma resposta, ou seja, torna-se sensível, possibilitando que nos encontros posteriores do tipo antígeno-hospedeiro haja uma resposta imune mais rápida. O processo de erradicação do antígeno ocorre de maneira a não gerar graves lesões teciduais ao organismo do hospedeiro (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Entretanto, quando uma resposta imunológica ocorre de forma indevida e exorbitante, gerando dano tissular ao organismo, é utilizado o termo hipersensibilidade. Essa hipersensibilidade se desdobra a partir de respostas imunes contra antígenos de diferentes fontes que podem ser a causa subjacente desses distúrbios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Atualmente existem quatro tipos de reações de hipersensibilidade classificadas pelas bibliografias: do tipo I, do tipo II, do tipo III e do tipo IV, e estas são bem definidas e ainda úteis. No entanto, é normal a coexistência de mais de um desses tipos em uma doença específica como a hipersensibilidade estimulatória ou do “tipo V” (DELVES *et al.*, 2013).

A hipersensibilidade do tipo I ou imediata, popularmente conhecida por alergia, está relacionada as anafilaxias. O indivíduo quando exposto ao antígeno pela primeira vez não tem reação visível, contudo após uma segunda exposição o indivíduo já sensibilizado apresenta reação extrema. Já a hipersensibilidade do tipo II ou citotóxica dependente de anticorpos, ocorre quando o anticorpo se liga a antígenos na superfície de determinadas células e tecidos extracelulares (DELVES *et al.*, 2013).

A hipersensibilidade do tipo III ou mediada por imunocomplexos é provocada quando complexos imunológicos (antígeno-anticorpo) são desenvolvidos em altas quantidades ou não conseguem ser eliminados de forma adequada pelo sistema retículo endotelial, acumulando-se nos vasos, fazendo com o que o organismo do indivíduo fique exposto a esses imunocomplexos por um espaço de tempo longo,

devendo-se a circunstâncias como: infecção persistente, autoimunidade e contato repetido com agentes ambientais (DELVES *et al.*, 2013).

A hipersensibilidade do tipo IV, tardia ou retardada, tem como causa principal a lesão tecidual causada por linfócitos T. Os linfócitos T são estimulados quando o antígeno que se encontra envolto pelo macrófago não pode ser eliminado. As células T secretam citocinas, e estas promovem uma gama de respostas inflamatórias e ativação dos leucócitos. Um dos principais exemplos de reação de hipersensibilidade cutânea tardia é a tuberculina (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O desenvolvimento e as inovações alcançadas no campo das reações de hipersensibilidade mostram diversos testes laboratoriais para realização do diagnóstico que se mostram bastante eficientes nas reações do tipo III, utilizando métodos para buscar depósitos de Ig, como imunofluorescência granular, complexos imunes que venham a estar presentes nos tecidos como a nefelometria, ligação de C1e teste celular de Raji e assim como a diminuição do nível do complemento C3, C4, Complemento total, CH50 e CH100. Se tratando das reações do tipo IV que por sua vez envolve testes *in vitro*, temos como exemplos a determinação da ação mitogênica, linfo-citotoxicidade e produção de IL-2 (MALE *et al.*, 2013).

O desenvolvimento dos sintomas das doenças relacionadas as reações de hipersensibilidade levam tempo para serem diagnosticados dependendo do organismo dos pacientes, até que chegue a um nível que venha a se pensar ser necessário a realização de testes laboratoriais para chegar a um laudo mais preciso (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014). Entretanto, é visto em muitos casos que o diagnóstico clínico sem a avaliação de teste laboratoriais, que é realizado inicialmente, leva a um diagnóstico com baixa precisão. Dessa forma, surge então, a necessidade de um aprimoramento das metodologias aplicadas nesses pacientes, sendo essencial conferir a devida importância aos testes laboratoriais além do afinamento destes para uma maior eficácia.

Dessa forma, a presente revisão busca ressaltar a importância dos testes laboratoriais para reações de hipersensibilidade do tipo III e tipo IV, visando um diagnóstico clínico completo e íntegro. Casos clínicos relacionados a doenças de

hipersensibilidade vem se tornando cada vez mais frequente. Para casos de lúpus eritematoso sistêmico, por exemplo, são utilizados testes laboratoriais para diferenciá-lo de outros distúrbios do tecido conjuntivo (PETRI *et al.*, 2012), Já a artrite reumatoide, utiliza critérios para dar o diagnóstico, entre eles o resultado de determinados testes laboratoriais (ALETABA *et al.*, 2010). A partir destes é possível identificar a quais antígenos o paciente está sensibilizado e é extremamente necessário para proporcionar um diagnóstico apropriado, sendo um forte aliado no tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 RELAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

2.1.1 Tipo I

A hipersensibilidade imediata, popularmente conhecida por alergia, está relacionada as anafilaxias e geralmente são mediadas por IgE, mas podem ocorrer casos relacionados à ativação de linfócitos T. A princípio o indivíduo quando exposto ao antígeno não apresenta reação aparente, entretanto na segunda exposição, o indivíduo se encontra sensibilizado e pode apresentar reações do tipo anafiláticas, tóxicas, atópicas e respiratórias (REGATEIRO; FARIA, 2016).

Clinicamente, as reações imediatas apresentam gravidade elevada com um tempo de resposta de 15 a 30 minutos, podendo manifestar reflexos mucocutâneos isoladas, como urticária e angioedema, indo até a reação mais grave que é o choque anafilático (COUTINHO *et al.*, 2020).

2.1.2 Tipo II

Hipersensibilidade citotóxica, é dependente de anticorpos IgG ou IgM. Esta ocorre quando esses anticorpos são dirigidos a moléculas que estão na superfície de células se tornando assim alvos fáceis para células com habilidade citotóxica (como os linfócitos NK), células do sistema fagocítico mononuclear ou para a morte celular mediada por complemento e formação do complexo de ataque à membrana. O tempo de resposta ocorre em minutos ou horas. (REGATEIRO; FARIA, 2016).

2.1.3 Tipo III

A hipersensibilidade do tipo III é mediada por imunocomplexos. Possui um tempo de resposta entre 3 a 8 horas e ocorre pela ligação de anticorpos IgG e IgM a antígenos solúveis formando os chamados imunocomplexos circulantes que caso encontrado em quantidades exageradas, se acumulam geralmente no endotélio vascular de alguns tecidos, membranas sinoviais ou membrana basal glomerular. Causam processos inflamatórios e danos a tecidos através do reconhecimento por receptores Fc de neutrófilos, macrófagos, mastócitos e outros leucócitos, levando à

sua ativação e ativação da via clássica do complemento e produção de C5a (REGATEIRO; FARIA, 2016).

2.1.4 Tipo IV

A hipersensibilidade tardia inclui uma resposta definida por variados tipos de linfócitos T. Se mostram depois de vários dias de exposição em média entre 48 a 72 horas, entretanto podem acontecer de serem rápidas dependendo da patologia e se o sistema p-i (modelo de reconhecimento específico das células) estiver envolvido na reação. Geralmente atinge a pele, que por sua vez, é carregado em linfócitos T e APCs, podendo acarretar numa sintomatologia severa e muitas vezes mortal chegando a ter mais mortes que reações anafiláticas a fármacos. (REGATEIRO; FARIA., 2016).

As reações do tipo IV são divididas nos seguintes seguimentos: IVa causada por células Th1 que produzem IFN- γ e TNF- α , diretamente relacionada a monócitos e macrófagos, assim como a ativação de linfócitos TCD8+, isso leva à ligação da HS IVa com mecanismos da HS IVc; IVb causada por células Th2 que é fator direto de IL4/ IL5/ IL13 com ativação de eosinófilos, causam reações severas, como a Síndrome de DRESS (Síndrome de Sintomas Eosinofílicos e Sistêmicos) , além da constante associada à fase crônica das patologias de HS de tipo I; IVc causada por linfócitos TCD4+ e TCD8+ com poder citotóxico, gerando tanto reações rápidas, tipo o exantema maculopapular, quanto reações graves com a destruição tecidual extensa, como a síndrome de Stevens-Johnson (STS), a necrólise epidérmica tóxica (TEN) e hepatites tóxicas, que são reações extremas. Os linfócitos T são efetores nessa hipersensibilidade através da manifestação de FasL e da geração de granzimas, perforina e granulicina. Já o IVd ocorre quando os linfócitos produzem CXCL-8/GM-CSF em convenio com a ativação de neutrófilos dando origem a reações pustulosas estéreis, exemplo: pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) (REGATEIRO; FARIA., 2016).

Na Tabela 1 é possível visualizar um resumo das principais diferenças entres as reações de hipersensibilidade do tipo I, II, III e IV.

Tabela 1- Comparação entre diferentes tipos de hipersensibilidade

| Características | Tipo I | Tipo II | Tipo III | Tipo IV |
|-------------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Anticorpo | IgE | IgG, IgM | IgG, IgM | Nenhum |
| Tempo de resposta | 15-30 minutos | Minutos-horas | 3-8 horas | 48-72 horas |
| Aparência | Inflamação | Lise e necrose | Eritema, edema e necrose | Eritema e calosidade |
| Transferido por | Anticorpos | Anticorpos | Anticorpos | Células T |
| Exemplos | Asma alérgica | Eritroblastose fetal | LES | AGEP |

Fonte: Adaptado de (MALE *et al.*, 2012)

2.2 DIAGNOSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Para diagnosticar as reações de hipersensibilidade é necessário fazer uso das técnicas desenvolvidas pela medicina moderna. O diagnóstico inicia-se pela anamnese clínica que analisa os primeiros e principais sintomas externos e internos relatado pelo próprio paciente e observado por um profissional médico da área. Utilizando o lúpus eritematoso sistêmico como exemplo, geralmente é observado perda de peso, fadiga, mal estar, febre e anorexia. Essas informações vão gerar um diagnóstico prévio e darão uma direção de como proceder perante a situação. Dependendo do caso poderão ser realizados exames histopatológicos que utilizam uma amostra tecidual para ser realizado uma biópsia. Já no caso da poliartrite nodosa (PAN) faz-se necessário achados histopatológicos ou anormalidades angiográficas para uma possível confirmação seguindo os critérios de Euler; Printo e Pres que em 2008 propuseram os critérios para o diagnóstico citológico de PAN juntamente com o diagnóstico clínico. (NOVAK *et al.*, 2017).

Outro tipo de exame que é bem usado para diagnósticos mais específicos faz parte da imagiologia (área que usa imagem como forma de diagnóstico). Na esclerose múltipla são utilizados os métodos de ressonância magnética e tomografia computadorizada juntamente com a anamnese, exames físicos e o

laboratorial por meio da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para confirmar o diagnóstico (SILVA; NASCIMENTO, 2014).

2.3 TESTES LABORATORIAS

2.3.1 Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Lúpus

Para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES, o teste laboratorial é realizado através da técnica de imunofluorescência indireta que faz uso de antígenos fixados em lâmina que ao entrar em contato com os anticorpos ou fatores antinucleares apresentam uma fluorescência, nesse caso é usado como substrato as células HEp-2, conforme proposta do II Consenso Brasileiro sobre Laudos do tipo Fator Antinúcleo - FAN. A positividade desse teste, embora não-específico, serve como triagem em razão de sua sensibilidade (maior que 95%). Sendo altamente improvável a presença da doença se o teste resultar negativo. Nos raros casos da doença com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSa (BORBA *et al.*, 2008).

2.3.2 Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Poliarterite Nodosa

A Poliarterite Nodosa é uma doença rara. Trata-se de uma vasculite necrosante sistêmica, apresentando processo inflamatório que acomete artérias musculares médias e pequenas. Para a realização do seu diagnóstico deve-se fazer o uso dos seguintes exames laboratoriais: hemograma com plaquetas, determinação da VHS (Wintrobe), urina I, proteinúria de 24 horas quando necessário, dosagem de ureia, creatinina, aminotransferases, pesquisa de Fator antinuclear (FAN), imunofluorescência indireta, anticorpos contra estruturas citoplasmáticas (ANCA), crio globulinas e sorologias para hepatites B e C e HIV (FREIRE, 2009).

2.3.3 Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

A necessidade do uso de teste laboratoriais para glomerulonefrite nodosa, é devido a existência de variações dessa patologia, então para um diagnóstico precoce e preciso, podem ser realizados os seguintes exames: através do complemento sérico C3 que tem sua importância relacionada a quantidade do mesmo no organismo, onde 95% dos casos de Glomerulonefrite - GN se encontra diminuído sendo que no tempo de 4 a 8 semanas os níveis já teriam se estabilizado. Exames gerais de urina podem complementar esse diagnóstico por se tratar de uma doença que afeta os rins, então através da sedimentoscopia observa-se hematúria, leucocitúria, cilindrúria podendo indicar um possível dano renal. Para concluir essa suspeita também são realizados os exames de bioquímica sérica que vão evidenciar os níveis de ureia e creatinina, que caso se apresentem elevados é um indicativo para doença renal crônica (PEREIRA; ANDRADE; TOFOLO, 2020).

2.3.4 Teste laboratoriais usados para diagnóstico de Artrite Reumatoide (ar)

No caso da Artrite Reumatoide o diagnóstico vai estar associado a achados laboratoriais. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) define os critérios para o diagnóstico molecular, Fator reumatoide (FR) sérico, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e Análise do líquido sinovial (BERTÓLO *et al.*, 2007).

2.3.5 Testes laboratoriais usados para diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM)

Os testes moleculares do líquido em pacientes com Esclerose Múltipla - EM, são capazes de identificar a natureza imunológica das lesões do sistema nervoso central, por meio de ensaios qualitativo e quantitativo da resposta imunológica. Esses testes são divididos em essenciais como Bandas oligoclonais no Líquido Cefalorraquidiano - LCR por focalização isoelétrica, complementares como Índice de IgG elevado, Celularidade $>4/mm^3$, Quociente de albumina (Qalb) $>7.10^{-}$, indicando função anormal da barreira hemato liquórica e opcionais como Anticorpos poliespecíficos antirrubéola e sarampo.

Outro fator bastante presente e importante são proteínas totais que se mostram elevadas no líquido em 40% dos pacientes, esse teste vão avaliar a disfunção da barreira hemato encefálica. A quantificação da resposta imune humoral é realizada usando a fração gama da eletroforese para definir a concentração total de imunoglobulinas no LCR. Testes como concentração absoluta do índice de IgG, síntese diária intratecal de IgG, detecção de bandas oligoclonais, focalização isoelétrica, eletroforese são bastante úteis na avaliação da resposta imune humoral intratecal e na avaliação da imunidade intratecal.

Exames complementares como dosagens de proteínas básicas da mielina, podem indicar destruição mielínica recente, e isso aparece em 70 a 90% dos portadores. Ficam localizados antes das bandas oligoclonais, sendo fator importante no começo da doença. Devem ser realizados exames laboratoriais, como anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de vitamina B12, a fim de excluir outras doenças com características parecidas da esclerose múltipla (SILVA; NASCIMENTO, 2014).

2.3.6 Testes laboratoriais usados no diagnóstico de Doença Intestinal inflamatória

Para o diagnóstico da doença intestinal inflamatória são utilizados velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa como marcadores de inflamação, hemograma completo para avaliação de leucocitose e anemia; albumina sérica, sorologia para pesquisa de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos anti-citoplasma perinuclear de neutrófilos (ANCA), que possuem uma sensibilidade de 83% e especificidade de 93% na DC 23 (JUNIOR; ERRANTE. 2016).

2.3.7 Teste laboratoriais usados no diagnóstico da Síndrome de Sintomas Eosinofílicos e Sistêmicos (DRESS)

A síndrome DRESS é uma resposta de hipersensibilidade induzida por drogas, manifestada por erupções cutâneas, hipereosinofilia e envolvimento de múltiplos órgãos. As manifestações clínicas envolvem febres, erupção cutânea,

eosinofilia, linfócitos atípicos e linfadenopatia. O diagnóstico da síndrome de DRESS é desafiador devido à sua semelhança clínica com outras reações cutâneas. Alguns autores propuseram critérios para o diagnóstico de DRESS, sendo um deles anormalidades hematológicas (Eosinofilia > 1.500 / mm³ e presença de linfócitos atípicos). Cabe ressaltar que pode ser realizada biopsia para constatar lesão em órgãos, sendo o órgão mais acometido o fígado.

Devido ao comportamento progressivo da síndrome de DRESS, é necessário a realização de exames importantes ao longo do desenvolvimento do paciente, entre eles o hemograma completo, a creatinina e o PCR quantitativo para HHV-6 (CRIADO *et al.*, 2012).

3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

O presente trabalho se caracteriza como uma revisão integrativa baseada na análise de artigos publicados no período correspondente entre 2010 e 2020, tendo como local de pesquisa as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE).

Para a construção do trabalho foram usados os descritores conforme os DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “reações de hipersensibilidade”, “diagnostico laboratorial” e “testes laboratoriais”, assim como suas respectivas traduções para o inglês, e o operador booleano “AND” (“E”). Após a identificação dos artigos foi realizada a escolha destes de acordo com tema.

Os critérios de inclusão foram: artigos no período compreendido entre 2010 e 2020, grafados na língua portuguesa e inglesa e que tinham relação com reações de hipersensibilidade e diagnósticos laboratoriais. Já os critérios de exclusão são artigos que não foram publicados entre 2010 e 2020, tudo que não for artigo grafado na língua portuguesa ou inglesa, tudo que não tem relação aos temas supracitados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca nas bases de dados resultou em 7 artigos na base de dados SCIELO, 962 no MEDLINE e 10 na LILACS, totalizando 979 artigos. Cabe ressaltar que 1 artigo do SCIELO estava duplicado no LILACS, 245 artigos estavam duplicados no MEDLINE, 1 artigo estava duplicado no SCIELO e 1 artigo estava triplicado, 2 artigos do SCIELO estavam duplicados no MEDLINE, e 1 artigo estava quadruplicado no LILACS totalizando em 725 artigos avaliados nesse primeiro momento (Tabela 2).

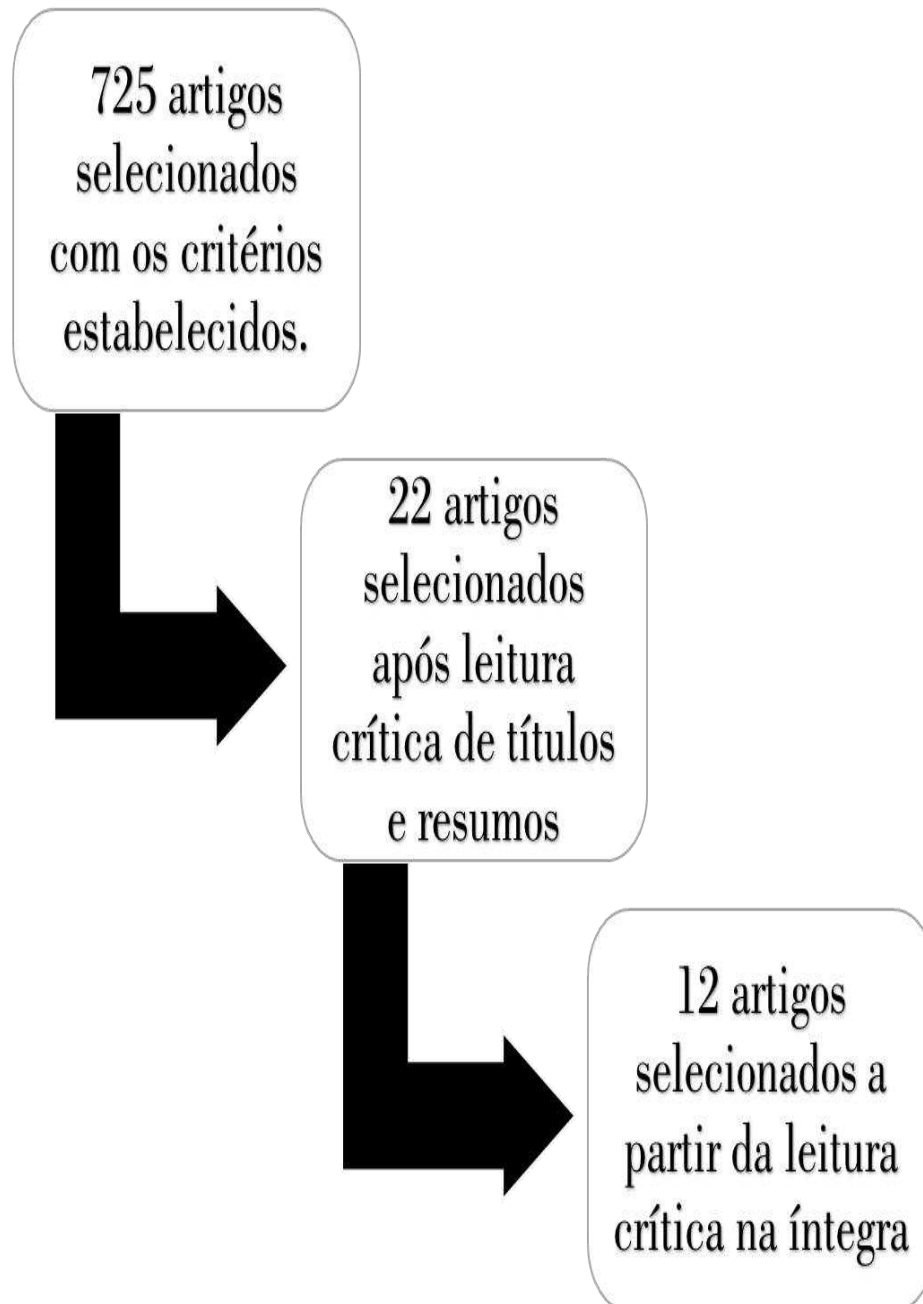
Tabela 2- Artigos disponíveis no período de 2010 a 2020, grafados na língua portuguesa e inglesa, conforme os descritores e as bases de dados.

| Descritores Base de dados | Reações de Hipersensibilidade E diagnósticos laboratoriais | Reações de Hipersensibilidade E testes laboratoriais | Hypersensitivity reactions AND laboratory diagnosis | Hypersensitivity reactions AND laboratory tests | Total |
|--|--|--|---|---|-------|
| SCIELO | - | 1 | 2 | 4 | 7 |
| MEDLINE | 1 | 1 | 538 | 422 | 962 |
| LILACS | 1 | 2 | 3 | 4 | 10 |
| TOTAL: | | | | | 979 |

Fonte: Autoria própria, 2021.

Estes artigos passaram por uma avaliação prévia realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, e, posteriormente, lidos atentamente, retirando-se o necessário para aquisição do conteúdo utilizado para elaboração desse estudo, buscando evitar possíveis erros analíticos. No fluxograma 1 é possível visualizar o caminho que foi seguido após tais análises, resultando nos artigos que estavam totalmente dentro dos critérios de inclusão.

Fluxograma 1- Etapas de análise e seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria, 2021

Como visto no fluxograma acima a análise resultou em 12 artigos e estes estão apresentados na tabela 3, pontuando os títulos, autores, ano de publicação, metodologia e idioma de publicação.

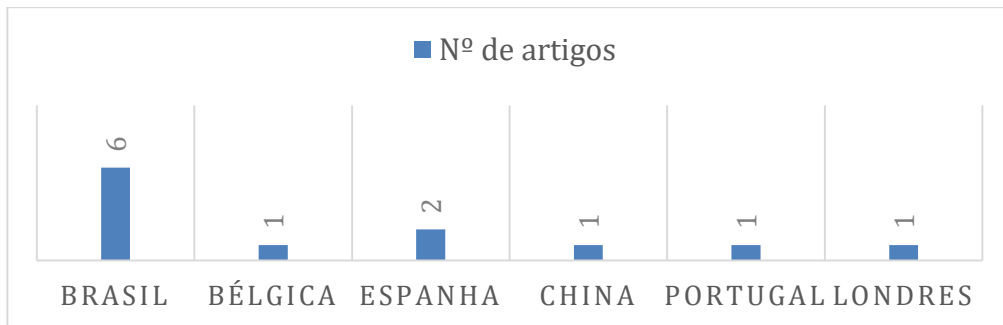
Tabela 3- Títulos, autores e ano dos artigos selecionados como amostra de estudo.

| Nº do artigo | Título | Autores | Metodologia | Idioma de publicação |
|--------------|---|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| 01 | Artrite reumatoide: uma visão atual | GOELDNER <i>et al.</i> (2011) | Revisão bibliográfica | Português |
| 02 | Características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial. | MOTA <i>et al.</i> (2010) | Artigo exploratório | Português |
| 03 | Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes virus 6 infection mimicking DRESS syndrome | MARTÍN <i>et al.</i> (2019) | Relato de caso | Inglês |
| 04 | DRESS syndrome in ophthalmic patients | SOUSA; NASCIMENTO ; JUNIOR. (2015) | Relato de caso | Inglês |
| 05 | Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and severe renal injury induced by proton pump inhibitor therapy | HE <i>et al.</i> (2020) | Relato de caso | Inglês |
| 06 | Hepatotoxicidade e Síndrome DRESS induzida por anticonvulsivantes - Relato de dois casos e revisão da literatura | OLIVEIRA <i>et al.</i> (2011) | Relato de caso | Português |
| 07 | <i>In vitro</i> tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper | MAYORGA <i>et al.</i> (2016) | Revisão bibliográfica | Inglês |
| 08 | Management of allergy to penicillins and other beta-lactams | MIRAKIAN <i>et al.</i> (2015) | Revisão bibliográfica | Inglês |
| 09 | Poliartrite crônica como primeira manifestação de poliartrite nodosa sistêmica pediátrica | NOVAK <i>et al.</i> (2017) | Relato de caso | Português |
| 10 | Poliartrite nodosa: revisão de literatura a propósito de um caso clínico | JUNIOR <i>et al.</i> (2010) | Relato de caso | Português |
| 11 | The <i>in vitro</i> diagnosis of drug allergy: status and perspectives | EBO <i>et al.</i> (2011) | Revisão bibliográfica | Inglês |
| 12 | Vestida de vermelho – Um caso de reação medicamentosa | MELO <i>et al.</i> (2013) | Relato de caso | Português |

Fonte: Autoria própria, 2021.

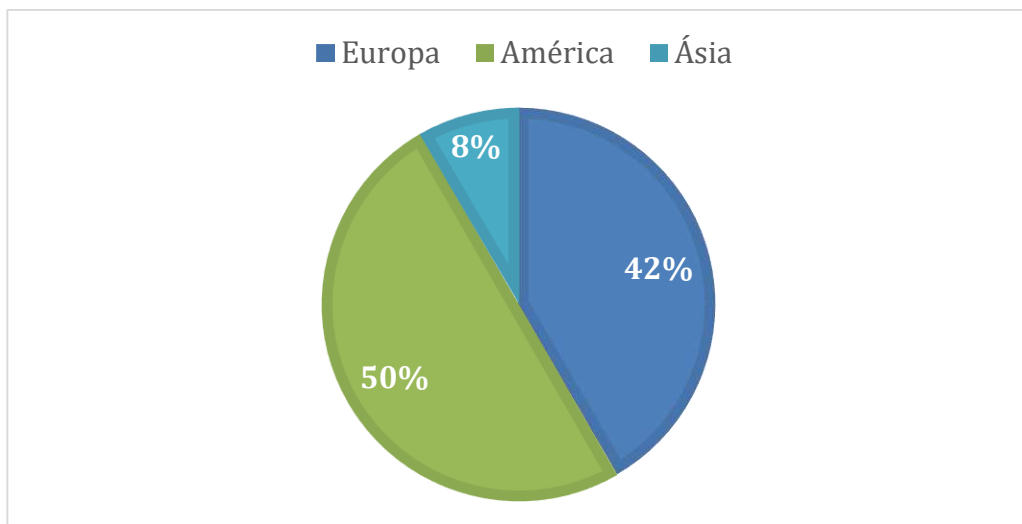
A distribuição conforme país de publicação está elucidada no Gráfico 1. A amostra de estudo abrange 6 países diferentes: Bélgica, Brasil, China, Espanha, Londres e Portugal. Dessa forma, a amostra de estudo alcança 3 dos 5 continentes, sendo eles: América, Ásia e Europa (Gráfico 2).

Gráfico 1- Distribuição de artigos conforme País de publicação



Fonte: Autoria própria, 2021

Gráfico 2- Distribuição de artigos conforme continente de publicação



Fonte: Autoria própria, 2021.

4.1 TESTES *IN VITRO* COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Em determinados casos as reações de hipersensibilidade do tipo II, III, IV podem ser analisadas utilizando teste *in vitro* (MELO *et al.*, 2013). Apesar de tratar-se da primeira conduta para o diagnóstico, basear-se somente na história clínica do paciente é insuficiente, dessa maneira, os testes *in vitro* surgem como procedimentos mais eficazes para o diagnóstico (EBO *et al.*, 2011; MAYORGA *et*

al., 2016). Infelizmente, tais testes estão disponíveis apenas em níveis experimentais (EBO *et al.*, 2011; MAYORGA *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2013).

Um dos testes *in vitro* descritos nos artigos é o teste de transformação de Linfócitos (LTT), que mede a proliferação de células T na presença do antígeno específico (EBO *et al.*, 2011; MIRAKIAN *et al.*, 2015). O teste é realizado utilizando as células mononucleares do sangue periférico que são separadas e cultivadas na presença da droga suspeita, posteriormente, o resultado da contagem da proliferação das células T é expresso em proliferação (contagem por minuto) com a droga e proliferação (contagem por minuto sem a droga) (EBO *et al.*, 2011). O LTT tem sido usado para avaliar reações não imediatas aos beta-lactâmicos (MIRAKIAN *et al.*, 2015).

Uma técnica utilizada para analisar a reatividade das células é a citometria de fluxo que consiste em analisar micropartículas em suspensão em líquido em fluxo, permitindo avaliar marcadores de ativação de superfície, moléculas de sinalização e citocinas intracelulares, usando anticorpos monoclonais específicos (EBO *et al.*, 2011).

Para pacientes com reação de hipersensibilidade tardia, testes celulares como biópsias de pele e sangue periférico podem ser um diferencial no diagnóstico, sendo úteis para avaliar uma resposta imunopatológica (MAYORGA *et al.*, 2016). As biópsias de pele são extremamente recomendadas onde há um envolvimento cutâneo significativo, por exemplo, em Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Síndrome de Sintomas Eosinofílicos e Sistêmicos (DRESS) e Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (AGEP). É um procedimento fácil de ser realizado e a amostra tecidual pode ser armazenada por um longo período e consistem na detecção e quantificação de marcadores e mediadores de superfície celular específicos na pele afetada, usando métodos de histologia, imunohistoquímica e / ou biologia molecular (MAYORGA *et al.*, 2016).

4.2 UTILIZAÇÃO DE TESTES DE EOSINOFILIA PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE SINTOMAS EOSINOFÍLICOS E SISTÊMICOS (DRESS).

Cinco artigos apresentam casos clínicos ligados ao DRESS que é uma síndrome de hipersensibilidade tardia grave associada à erupção medicamentosa do tipo eritema multiforme e manifestações sistêmicas com risco de vida que envolvem principalmente o fígado, rins, pulmões e pâncreas. Ela é caracterizada por erupção cutânea generalizada, aumento dos gânglios linfáticos e febre (HE *et al.*, 2020; MARTÍN *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SOUSA, NASCIMENTO, JUNIOR, 2015). A incidência da síndrome DRESS é supostamente de 1 em 1.000-10.000 prescrições de cada droga causal (SOUSA, NASCIMENTO, JUNIOR, 2015), e os sintomas podem aparecer dentro de 8 semanas após o primeiro uso (HE *et al.*, 2020; MARTÍN *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SOUSA, NASCIMENTO, JUNIOR, 2015). A interrupção, o mais precoce possível, do medicamento é essencial. Os exames laboratoriais normalmente demonstram eosinofilia, linfócitos atípicos e lesão de múltiplos órgãos (OLIVEIRA *et al.*, 2011; SOUSA, NASCIMENTO, JUNIOR, 2015).

Dos sete casos apresentados nos artigos, todos os pacientes (exceto o caso 4 que não foi informado no artigo) foram submetidos a teste hematológico e todos apresentaram aumento significativo dos eosinófilos e dos leucócitos (HE *et al.*, 2020; MARTÍN *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SOUSA, NASCIMENTO, JUNIOR, 2015). Dos sete casos, três foram submetidos hemocultura e as sorologias (HIV, Hepatite B e C), apresentando resultado negativo (Tabela 4) (MELO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011). A detecção das anormalidades hematológicas realizadas por meio dos testes laboratoriais, juntamente a apresentação de erupção cutânea e o acometimento sistêmico levaram ao diagnóstico de DRESS nos oito pacientes, realizando-se a suspensão dos medicamentos causadores. Em um dos casos o paciente veio a óbito (HE *et al.*, 2020).

Tabela 4- Resultados de eosinofilia, hemocultura e sorologia

| Caso | Eosinofilia | Hemocultura e sorologias (HIV, Hepatite B e C) | Idade | Referência do caso |
|--------|--|--|---------|-------------------------------|
| Caso 1 | 15.300 leucócitos - 23% de eosinófilos | Negativo | 55 anos | OLIVEIRA <i>et al.</i> (2011) |
| Caso 2 | 19.400 leucócitos - 31% eosinófilos | Negativo | 44 anos | OLIVEIRA <i>et al.</i> (2011) |
| Caso 3 | 15,5% leucócitos- 1.417/ μ L eosinófilos | - | 65 anos | SOUSA <i>et al.</i> (2016) |
| Caso 4 | - | - | 54 anos | SOUSA <i>et al.</i> (2016) |
| Caso 5 | 8.7 x 10 ⁹ /L leucócitos- 0.83 x 10 ⁹ /L eosinófilos | - | 66 anos | HE <i>et al.</i> (2020) |
| Caso 6 | 970 eosinófilos/ mm | - | 8 anos | MARTÍN <i>et al.</i> (2019) |
| Caso 7 | 10 800 μ L leucócitos - 320 μ L eosinófilos | Negativo | 8 anos | MELO <i>et al.</i> (2013) |

Fonte: Autoria Própria, 2021.

4.3 UTILIAÇÃO DE BIOPSIA E EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DA PAN

Dois artigos apresentam casos clínicos associados a poliartrite nodosa (PAN). A PAN é uma patogênese rara associada a mecanismos imunes 10-12. Trata-se de uma vasculite que acomete vasos de pequeno e médio calibre. O diagnóstico é histopatológico e pode ser realizado por meio de biopsias, por exemplo, de pele ou músculos. Em ambos os pacientes relatados, houve presença de febre, perda de peso, lesões cutâneas, comprometimento renal e alteração dos níveis de creatinina. Foram solicitados testes imunológicos de fatores antinucleares, fator reumatoide e ANCA para exclusão de outras doenças. As sorologias para hepatites B e C e HIV foram negativas. Após realização de biopsia foi evidenciado alteração histopatológica compatível para PAN (JUNIOR *et al.*, 2010; NOVAK *et al.*, 2017).

O caso descrito por Junior e colaboradores (2010) relata o caso de um paciente do sexo masculino de 22 anos, inicialmente com história de surgimento de

lesão enegrecida em quinto pododáctilo esquerdo. O caso evoluiu para lesões isquêmicas em quinto pododáctilo esquerdo e primeiro quirodáctilo direito, lesões ulceradas em face interna de antebraço direito, coxa direita, testículo e coxa esquerdos. Os resultados dos exames laboratoriais estão descritos no Quadro 1. Observa-se variação nos níveis da proteína C-reativa e creatinina. Foi realizada biópsia da pele, músculo e rins, e elas evidenciaram alterações histopatológicas compatíveis com PAN.

O caso descrito por Novak e colaboradores (2017) relata o caso de uma criança do sexo feminino de 4 anos, inicialmente com amigdalite aguda, posteriormente acometida com poliartrite crônica aditiva. Após 45 dias, apresentou também nódulos subcutâneos dolorosos e lesões eritemato-violáceas na região extensora dos membros superiores e inferiores. Os resultados dos exames laboratoriais estão descritos no Quadro 1. Observa-se uma variação muito discrepante de proteína C-reativa e creatinina. Biópsia de pele mostrou vasculite necrotizante nos vasos de pequeno e médio calibre, compatível com PAN. Resultando no diagnóstico de PAN pediátrica.

Quadro 1- Resultados dos exames dos pacientes diagnosticados com PAN.

| Caso (com referência do caso) | Caso 1 (JUNIOR et al. 2010) | Caso 2 (NOVAK et al. 2017) |
|---------------------------------|--|----------------------------|
| Dados laboratoriais | | |
| Ureia | 77 mg/dL | 24 mg/dL |
| Creatinina | 2,4 mg/dL | 0,35mg/dL |
| Hemoglobina | 10,4 g/dL | 10,9 g/dL |
| Leucócitos | 10.100 x10 ³ /mm ³ | 25.380/mm ³ |
| Velocidade de Hemossedimentação | 60 mm | 53 mm |
| Proteína C reativa | 384 mg/dL | 246,4 mg/dL |

Fonte: Autoria própria, 2021.

4.4 UTILIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE

Segundo Goeldner e colaboradores (2011) o diagnóstico da Artrite Reumatoide (AR) é realizado pela associação dos dados clínicos do paciente,

exames laboratoriais e exames de radiografia. A Tabela 5 apresenta os critérios classificatórios para AR segundo Acr e Eular (2010), sendo que, se a soma da pontuação de A à D for igual ou superior a seis, o paciente se encaixa no diagnóstico de AR.

Tabela 5- Critérios classificatórios para AR (ACR e EULAR, 2010)

| Critérios | Pontuação |
|--|-----------|
| A | |
| Envolvimento articular – por envolvimento entende-se edema ou sensibilidade à palpação, que pode ser confirmado por exames de imagem. Excluem-se: interfalangianas distais, primeira carpometacarpiana e primeira tarsometatarsiana | |
| • 1 articulação grande (cotovelos, ombros, joelhos, coxofemorais e tornozelos) | 0 |
| • 2-10 articulações grandes (cotovelos, ombros, joelhos, coxofemorais e tornozelos) | 1 |
| • 1-3 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes). São articulações pequenas: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, segunda a quinta metatarsofalangianas, interfalangianas do hálux e punhos | 2 |
| • 4-10 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes). São articulações pequenas: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, segunda a quinta metatarsofalangianas, interfalangianas do hálux e punhos | 3 |
| • + 10 articulações (com pelo menos uma articulação pequena incluída) | 5 |
| B | |
| Sorologia – o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação | |
| • FR negativo e anti-CCP negativo (valores inferiores ou iguais ao limite fornecido pelo laboratório) | 0 |
| • FR positivo fraco ou anti-CCP positivo fraco (valores positivos fracos = até três vezes o limite positivo fornecido pelo laboratório) | 2 |
| • FR fortemente positivo ou anti-CCP fortemente positivo (valores fortemente positivos = três vezes acima do limite positivo fornecido pelo laboratório) | 3 |
| C | |
| Reagentes de fase aguda – o resultado de pelo menos um teste é necessário para a classificação | |
| • PCR e VHS normais | 0 |
| • PCR ou VHS alterados | 1 |
| D | |
| Duração dos sintomas autorreferidos pelo paciente | |
| • < 6 semanas | 0 |
| • ≥ 6 semanas | 1 |

Adaptado de Aletaha et al. (2010)¹¹.

AR: artrite reumatoide; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo; FR: fator reumatoide; anti-CCP: antipeptídeo cíclico citrulinado; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: GOELDNER *et al.*, 2011.

O Fator reumatoide (FR) é muito utilizado no diagnóstico da AR, contudo deve-se ter cuidado na análise dos resultados, pois, o FR possui baixa especificidade. Em compensação os Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) possuem alta especificidade e sensibilidade similar ao FR, sendo uma ferramenta essencial no diagnóstico da AR. Os testes desenvolvidos atualmente para quantificação de anticorpos anti-CCP, demonstram sensibilidade de 67% e especificidade de 95% para AR, sendo que já estão disponíveis ensaios de segunda (anti-CCP2) e terceira gerações (anti-CCP3) (GOELDNER *et al.*, 2011).

Mota e colaboradores (2015) apresentam as características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial. O experimento se deu com um grupo de 65 pacientes com AR inicial, acompanhados por 36 meses a partir do diagnóstico, na Clínica de Artrite Reumatoide Inicial do Hospital Universitário de

Brasília (HUB). Foram realizados o hemograma completo e as proas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e Proteína C-reativa), a pesquisa do FR (IgG, IgM, IgA), utilizando os ensaios “Quanta Lite™ FR IgA ELISA”, “Quanta Lite™ FR IgG ELISA” e “Quanta Lite™ FR IgM ELISA” (Inova Diagnostics, CA, EUA) e Anti-CCP foi pesquisado utilizando os ensaios “Quanta Lite™ CCP IgG ELISA”, “Quanta Lite™ CCP3 IgG ELISA” e “Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA ELISA” (Inova Diagnostics, CA, EUA).

Para o resultado de VHS, 51 pacientes (78,46%) apresentaram valores superiores ao de referência do exame, e para o PCR apresentou valores superiores ao de referência do exame (1,0 mg/dL) em 46 pacientes (70,76%). Já os resultados do FR e anticorpos Anti-CCP, que estão descritos na Tabela 6, apresentou na primeira avaliação que, entre os 65 pacientes, 32 indivíduos (49,23%) foram positivos para pelo menos um dos isótipos de FR e para o Anti-CCP 34 pacientes (52,30% do total) foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1) (MOTA *et al.*, 2015).

Tabela 6- Características sorológicas basais dos pacientes com artrite reumatoide inicial.

Características sorológicas basais dos pacientes com artrite reumatoide inicial (n:65)

| Autoanticorpo | n (%) / título (UI/dL) – média (± dp) |
|-----------------------------|--|
| FR (qualquer isotipo) | 32 (49,23%) |
| FR IgM | 32 (49,23%) / 105 (± 73,13) |
| FR IgG | 19 (29,23%) / 71 (± 51,21) |
| FR IgA | 28 (43,07%) / 76 (± 56,17) |
| FR IgM+ IgG+ IgA+ | 17 (26,15%) |
| FR IgA+ IgM+ IgG- | 5 (7,69%) |
| FR IgM+ IgG- IgA- | 6 (9,23%) |
| FR IgA+ IgM- IgG- | 2 (3,07%) |
| FR IgM+ IgG+ IgA- | 2 (3,07%) |
| Anti-CCP (qualquer técnica) | 34 (52,3%) |
| CCP2 | 32 (49,23%) / 568 (± 833,28) |
| CCP3 | 35 (53,85%) / 1.148 (± 1584,15) |
| CCP3.1 | 34 (52,31%) / 1.272 UI/mL (± 1.721,97) |
| CCP2 + CCP3 + CCP3.1 + | 29 (44,61%) |
| CCP2 - CCP3 + CCP3.1 + | 3 (4,62%) |
| CCP2 - CCP3 + CCP3.1 - | 1 (1,53%) |
| CCP2 - CCP3 - CCP3.1 + | 2 (3,08%) |
| Anti-Sa | 9 (13,85%) / 370,2 (± 263,8) |

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio-padrão) ou n (%).
FR = fator reumatoide; CCP = Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; Anti-Sa = Anticorpos antivimentina citrulinada.

Fonte: MOTA *et al.*, 2015.

5 CONCLUSÕES

A presente revisão integrativa buscou confirmar a importância dos testes laboratoriais no diagnóstico de reações de hipersensibilidade tipo III e IV. Por meio da análise dos artigos encontrados na busca em bases de dados e utilizando os descritores estabelecidos. Assim, foi possível observar a relevância dos testes laboratoriais para um diagnóstico preciso.

Contudo, é necessário pontuar certos fatores que dificultaram um “*feedback*” positivo para esta pesquisa, tais como: a carência de estudos relacionados as reações de hipersensibilidade tipo III e IV, em especial a tipo III, sendo que, a busca por artigos utilizando os descritores resultou em mais estudos relacionados a reações anafiláticas (tipo I) e os artigos que abordam os testes *in vitro* os relatam como testes a níveis experimentais, ou seja, inviável para utilização como método usual no diagnóstico das hipersensibilidades tipo III e tipo IV.

Entretanto, vale ressaltar que em todos os casos clínicos apresentados na amostra dessa pesquisa é possível observar a relevância dos testes laboratoriais para determinação da doença, sendo utilizados como confirmação ou exclusão de outro possível diagnóstico. Em todas as doenças abordadas, é possível observar uma similaridade sintomática com outras patologias (febre, perda de peso, acometimento dos órgãos), dessa forma, os testes como o hemograma, o Fator Reumatoide, Proteína C-Reativa e biopsias, foram essenciais para afirmar com precisão o diagnóstico dos pacientes e evitar que o quadro prosseguisse se agravando.

Dessa forma, conclui-se que apesar da escassez de estudos sobre as reações de hipersensibilidade tipo III e IV e seus testes laboratoriais em relação à reação de hipersensibilidade do tipo I, é evidente a importância de tais testes para chegar ao seu respectivo diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ALETAHA, D. *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & rheumatism**, v.62, n.9, p. 2569–2581, 2010.
- BORBA, E.F., *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, p. 196-207, 2008.
- COUTINHO, I.A. *et al.* Hipersensibilidade a corticosteroides – Uma revisão. **Revista Portuguesa de imunoalergia**, v.28, n.3, p. 149-160, 2020.
- CRIADO, P.R. *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. **An Bras Dermatol**, v.87, n.3, p. 435-449, 2012.
- DELVES, P.J, *et al.* **Fundamentos de Imunologia**. 12ª ed. São Paulo: GEN Grupo. 2013.
- EBO, D.G. *et al.* The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. **Allergy**, v. 66, p. 1275-1286, 2011.
- FREIRE, A.L. Alelos HLA-DR em pacientes com poliartrite nodosa e poliangeite microscópica. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2009.
- GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.
- HE, Q. *et al.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and severe renal injury induced by proton pump inhibitor therapy. **Medicine**, v. 99, n. 42, 2020.
- JUNIOR, O.F.S; *et al.* Poliartrite nodosa: revisão de literatura a propósito de um caso clínico. **J Vasc Bras**, v. 9, n. 1, p. 86-89, 2010.
- JUNIOR, S.C.R.; ERRANTE, P.R. Doença de crohn, diagnóstico e tratamento. **Atas de Ciências da Saúde**, v.4, n.4, p. 31-50, 2015.
- MAYORGA, C. *et al.* In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. **Allergy**, v. 71, p. 1103-1134, 2016.
- MARTÍN, L.M. *et al.* Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes virus 6 infection mimicking DRESS syndrome. **Revista Alergia Mexico**, v. 66, n. 3, p. 375-378, 2019.
- MALE, D. *et al.* **Immunology**. 8ª ed. Elsevier, 2012.
- MELO, C. *et al.* Vestida de vermelho – um caso de reação medicamentosa. **Nascer e Crescer**, v. 22, n. 4, p. 244-247, 2013.

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

MIRAKIAN, R. *et al.* Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, p. 300-327, 2015.

MOTA, L. M. H. *et al.* Características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 375-388, 2015.

NOVAK, G.V. *et al.* Poliartrite crônica como primeira manifestação de poliarterite nodosa sistêmica pediátrica. **Einstein**, v.15, n.1, 96-99, 2017.

OLIVEIRA, A.C.F. *et al.* Hepatotocicity and anticonvulsant induced DRESS syndrome –report of two cases and literature review. **Gastroenterol endosc dig**, v. 30, n. 4, p. 174-176, 2011.

PEREIRA, J.L.S.; ANDRADE, R.L; TOFOLO, C. Diagnóstico e tratamento de glomerulonefrite pós-infecciosa – revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v, 59, p.1-7, 2020.

PETRI, M. *et al.* Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & rheumatism**, v.64, n.8, p. 2677–2686, 2012.

REGATEIRO, F; FARIA, E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v.24, n.2, p. 63-78, 2016.

SILVA, D.F; NASCIMENTO, V.M.S. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – Artigo de revisão. **Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014.

SOUSA, J.M.; NASCIMENTO, H; JUNIOR, R.B. DRESS syndrome in ophthalmic patients. **Arq Bras Oftalmol**, v. 79, n. 3, p. 192-194, 2015.

TOFOLO, C; PERERA, J.L.S; ANDRADE, R.L. Diagnóstico e tratamento de glomerulonefrite pós-infecciosa – revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. Sup, n. 59, e4254, 2020.