



## Alergia à penicilina: conduta alergológica

### *Penicillin allergy: practice parameters*

Mario Geller, Maria Fernanda Malaman, Maria Letícia Chavarria,  
Antônio A. Motta, Denise De La Reza F. F. Silva

#### Resumo

**Objetivo:** O objetivo do Grupo de Estudos de Alergia a Drogas da ASBAI é apresentar um projeto operacional diagnóstico, acoplado a uma estratégia de conduta alergológica, que auxilie o profissional da área da saúde no Brasil a conduzir adequadamente o paciente que possa ser alérgico à penicilina, em conformidade com os atuais parâmetros da literatura médica internacional.

**Métodos:** O diagnóstico de alergia à penicilina é muitas vezes exagerado de maneira inapropriada, sem que haja uma adequada documentação imunológica. Muitos indivíduos são incorretamente rotulados de alérgicos e os antibióticos beta-lactâmicos passam, infelizmente, a ser evitados pelo resto da vida. Torna-se, portanto, necessária a correlação entre a história clínica apresentada e a investigação alergoimunológica padronizada.

**Resultados:** Cerca de 95% das moléculas de penicilina se combinam a proteínas, e o determinante antigênico benzil peniciloil formado é então denominado de determinante maior ou principal da penicilina, responsável por urticária e/ou angioedema. Além deste determinante maior, outros componentes menores ou secundários da penicilina são formados e podem induzir respostas IgE-mediadas. Estes determinantes menores são importantes, participando dos graves quadros anafiláticos. A mistura dos determinantes menores consiste em: benzil penicilina, benzil peniciloato (hidrólise alcalina) e benzil peniloato (hidrólise ácida).

**Conclusões:** Os testes alérgicos cutâneos para detecção de alergia à penicilina estão indicados quando houver história clínica de suspeição, doença grave requerendo a sua utilização em paciente com história sugestiva de alergia específica, e quando não houver antibióticos alternativos. Nesta última situação e quando os testes alérgicos padronizados forem positivos recomenda-se a dessensibilização cuidadosa e controlada.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2006; 29(5):194-200 alergia à penicilina, testes diagnósticos, conduta, dessensibilização, imunoquímica.

#### Introdução

O diagnóstico de alergia à penicilina é muitas vezes exagerado de maneira inapropriada, sem que haja adequada documentação imunológica. Muitos indivíduos são incorretamente rotulados de alérgicos e os antibióticos beta-lactâmicos passam, infelizmente, a ser evitados pelo resto da vida. Torna-se, portanto, necessária a correlação entre a história clínica apresentada e a investigação alergoimunológica<sup>1</sup>.

A alergia à penicilina pode ocorrer em até 10% da população geral. Em estudo longitudinal pioneiro em 122 pacientes testados para alergia à penicilina, por um período de 20 anos, detectou-se em dez deles testes alérgicos epicu-

#### Abstract

**Objective:** The goal of the Group of Studies on Drug Allergies of the ASBAI is to present an operational plan for allergy diagnostic investigation that might help physicians in Brazil deal with the potential penicillin allergic patient according to the updated medical literature.

**Methods:** The diagnosis of penicillin allergy is many times inaccurate and without proper documentation. If a label of penicillin allergy is given without adequate testing patients might be unnecessarily prevented from receiving needed penicillin. It is therefore required professional integration of the medical history with well conducted allergy skin testing

**Results:** About 95% of penicillin molecules bind to proteins forming the major determinant benzylpenicilloyl responsible for urticaria and/or angioedema. Minor determinants are also formed and might cause IgE-mediated anaphylactic reactions. Penicillin minor determinants include: benzylpenicillin, benzylpenicilloate and benzylpenilloate.

**Conclusions:** Allergy skin testing is very useful for diagnosing penicillin allergy and is indicated when there is clinical suspicion, severe disease requiring its use in patients labeled allergic, or when there are no alternative antibiotics, in which case careful desensitization is necessary.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2006; 29(5):194-200 penicillin allergy, diagnostic tests, management, desensitization, immunochemistry.

tâneos positivos para os determinantes maior e/ou menores da penicilina. Resultados falso-negativos com estes testes foram encontrados em apenas quatro pacientes (3,6%). Conclui-se, portanto, da necessidade de se testar os determinantes maior (benzil peniciloil polilisina) e menores (penicilina G, benzil peniloato e benzil peniciloato) nas avaliações alergológicas desta importante alergia medicamentosa. Os testes alérgicos cutâneos para detecção de alergia à penicilina estão indicados quando houver história clínica de suspeição, doença grave requerendo a sua utilização em paciente com história sugestiva de alergia específica, e quando não houver antibióticos alternativos. Nesta última situação e quando os testes alérgicos

padronizados forem positivos recomenda-se a dessensibilização cuidadosa<sup>2</sup>. O tema foi abordado recentemente em publicações nacionais<sup>3-4</sup>.

A incidência de ressensibilização à penicilina em pacientes com história alergológica positiva, porém com testes cutâneos negativos aos determinantes maior e menor, após um novo tratamento com a penicilina, sem a ocorrência de quaisquer efeitos adversos, é extremamente rara. Não se justifica, portanto, a repetição dos testes alérgicos cutâneos, previamente negativos, antes de cada novo curso terapêutico com os antibióticos beta-lactâmicos<sup>5</sup>.

Cerca de 80-90% dos pacientes com história de alergia à penicilina não têm IgE específica pela documentação com os testes epicutâneos padronizados e, portanto, a evitam desnecessariamente. Entre 97-99 % destes indivíduos com testes negativos toleram novas exposições terapêuticas sem apresentar reações alérgicas de hipersensibilidade imediata. Os testes alérgicos cutâneos aos determinantes maior e menores da penicilina têm grande sensibilidade e especificidade<sup>6</sup>.

A alergia à penicilina não é favorecida pela constituição atópica. Pacientes alérgicos ao fungo *Penicillium* toleram bem a administração das penicilinas. A alergia à penicilina diminui com o decorrer do tempo, e apenas 30% dos indivíduos acometidos retêm a positividade dos testes alérgicos diagnósticos por dez anos, após a ocorrência de uma reação de natureza alérgica significativa<sup>7</sup>. As reações alérgicas à penicilina podem ser classificadas em imediatas (anafílicas), aceleradas (1 a 72 horas após), ou tardias (após 72 horas).

A alergia à penicilina é a mais estudada entre todos os antibióticos e, portanto, a sua imunquímica é extensamente conhecida. Todas as penicilinas contêm um anel  $\beta$ -lactâmico e um anel tiazolidínico. Elas se diferenciam pela natureza da cadeia lateral R. As penicilinas são intrinsecamente ativas, não necessitando de metabolização como as outras medicações haptênicas, e isto se deve ao seu anel beta-lactâmico. Por sua instabilidade, este anel se abre permitindo que o grupo carbonil forme ligações amídicas com os resíduos de grupos amino da lisina em proteínas adjacentes<sup>8</sup>. Como cerca de 95% das moléculas de penicilina combinam-se desta maneira com as proteínas, o determinante antigênico benzil peniciloil formado é então denominado de determinante maior da penicilina. Além deste determinante maior, outros componentes menores da penicilina são formados e podem induzir respostas IgE-mediadas. Estes determinantes menores são extremamente importantes, pois participam dos graves quadros anafiláticos. A mistura dos determinantes menores consiste em: benzil penicilina, benzil peniciloato (hidrólise alcalina) e benzil peniloato (hidrólise ácida)<sup>9</sup>.

Tanto os pacientes com história convincente quanto vaga de alergia à penicilina devem ser testados para os determinantes maior e menores da penicilina antes da sua administração. Muitos pacientes com histórias pouco convincentes de alergia à penicilina apresentam testes alérgicos epicutâneos positivos, documentando-se então a participação de IgE específica<sup>10</sup>.

A dessensibilização é uma opção útil quando o paciente alérgico à penicilina necessita tratamento de infecção potencialmente fatal e apresenta documentada hipersensibilidade mediada por IgE. Ela pode ser empregada de modo seguro e eficaz em ambiente hospitalar de UTI<sup>11</sup>. A penicilina atravessa muito bem as barreiras hematoencefálica e placentária e é, portanto, a escolha terapêutica para a neurosífilis e para a lues gestacional visando nesta a prevenção da sífilis neonatal. A dessensibilização pode ser empregada com cautela e sucesso na gravidez de gestantes alérgicas aos antibióticos beta-lactâmicos, e que os necessitam para a cura de processos infecciosos graves associados<sup>12</sup>.

O objetivo do Grupo de Estudos de Alergia a Drogas da ASBAI é apresentar um plano operacional diagnóstico acoplado a estratégia de conduta alergológica, que auxilie o profissional da área da saúde, no Brasil a conduzir adequadamente o paciente que possa ser alérgico à penicilina, em conformidade com os atuais parâmetros da literatura internacional, estabelecer, portanto, parâmetros eficazes diagnósticos e de conduta terapêutica.

### Imunquímica das penicilinas

A penicilina para se tornar imunogênica e provocar reações de hipersensibilidade, precisa formar conjugados com proteínas plasmáticas e teciduais.

A anafilaxia ocorre em raras ocasiões, mas quando se instala, é responsável por 75% dos casos fatais por ano, nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

A incidência de reações graves à penicilina é maior na administração parenteral quando comparada à oral. A ocorrência de reações à penicilina é menor em indivíduos idosos do que em adultos jovens (20-49 anos de idade). Nas crianças, a queda dos anticorpos IgE anti-penicilina é mais rápida, o que explica o menor risco de reações, neste grupo<sup>13</sup>.

Os fármacos alergênicos podem induzir um amplo espectro de reações imunopatogênicas, que são indistinguíveis das reações provocadas por macromoléculas, entretanto, para as penicilinas, há uma variedade de síndromes clínicas, classificadas por mecanismos imunológicos tradicionais segundo Gell e Coombs.

As reações mediadas por IgE anti-penicilina, podem ocorrer precoce ou tardiamente durante o tratamento, podendo persistir por semanas ou meses, apesar da interrupção do uso da medicação.

Os anéis  $\beta$ -lactâmico e tiazolidínico são comuns à estrutura química das penicilinas (fig.1). O anel  $\beta$ -lactâmico é o responsável pela ação antimicrobiana, entretanto, também está presente na estrutura química das cefalosporinas, carbapenems e monobactâmicos (fig. 2).

Além dos determinantes antigênicos formados a partir do anel  $\beta$ -lactâmico, a cadeia lateral que distingue as diferentes penicilinas também induz à produção de anticorpos IgE, que são clinicamente significativos. Deste modo, testes específicos para cada penicilina são necessários, além dos testes cutâneos com os determinantes maior e menores. Investigações recentes utilizando inibição quantitativa de haptens demonstram que, para alguns indivíduos alérgicos, os anticorpos IgE são formados para o grupo R da cadeia lateral e não para os determinantes formados pelos anéis  $\beta$ -lactâmicos ou tiazolidínicos. Assim, os dados sugerem que as diversas penicilinas podem apresentar reatividade cruzada, não somente em virtude de seus anéis  $\beta$ -lactâmicos e tiazolidínicos, mas também pelos determinantes comuns ou semelhantes na estrutura química da cadeia lateral<sup>14</sup>.

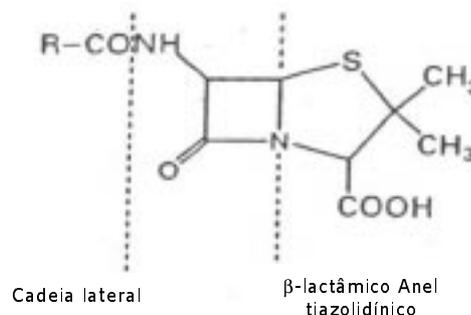


Figura 1 – Estrutura química da penicilina

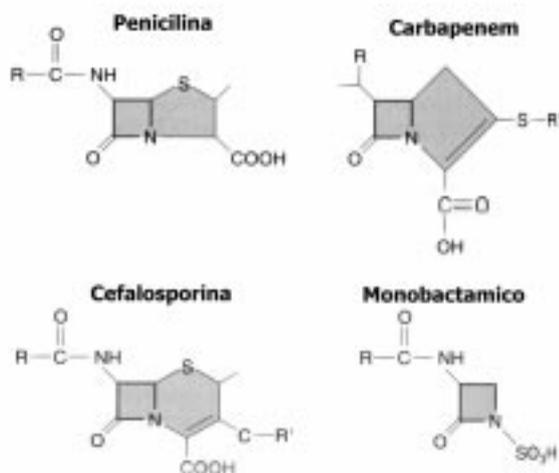


Figura 2 – Classes de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos

A penicilina G pode apresentar reatividade cruzada com as cefalosporinas em 5% a 10% dos indivíduos<sup>15</sup>. Atualmente esta reatividade cruzada está sendo muito questionada. Penicilinas, cefalosporinas e carbapenens, têm o mesmo núcleo bicíclico (fig. 2), que aparentemente propicia reatividade imunológica cruzada variável entre estes fármacos. As cefalosporinas de terceira geração parecem apresentar menos respostas alérgicas cruzadas que as de primeira geração. Carbapenens, em seres humanos, apresentam reatividade cruzada à penicilina de forma limitada às respostas IgE-dependentes

A classe de monobactâmicos (aztreonam) é fracamente imunogênica, com baixa reatividade cruzada com outros  $\beta$ -lactâmicos, possivelmente pela ausência de um segundo anel nuclear (fig 2), sendo portanto, alternativa terapêutica a ser considerada para os indivíduos alérgicos à penicilina<sup>16</sup>.

### Considerações práticas sobre os testes cutâneos de leitura imediata com penicilina e conduta alergológica

As reações alérgicas a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos constituem as causas mais frequentes de reações imunológicas a medicamentos<sup>17</sup>.

Podem ser descritos três diferentes períodos pela revisão dos inúmeros estudos publicados até os dias de hoje. O primeiro período remonta à década de 40 quando foram identificadas as estruturas químicas passíveis de reconhecimento pelo sistema imunológico. Logo após, começaram a ser relatados os primeiros casos de reações adversas<sup>17</sup>.

A mudança no padrão de uso dos  $\beta$ -lactâmicos e a introdução de novas estruturas químicas (novos antibióticos) mostraram com o passar do tempo, que pode existir um padrão diferente e mais amplo de reconhecimento daquele sugerido anteriormente.

O último período é caracterizado pela variação no padrão de resposta imunológica nas populações de diferentes países, porém a utilização de diferentes protocolos de avaliação dificulta ainda a comparação dos resultados obtidos.

As reações anafiláticas aos  $\beta$ -lactâmicos, assim como todas as reações imunológicas, requerem exposição prévia para que exista sensibilização. Em casos raros, a sensibilização pode ocorrer durante a primeira exposição, caso esta seja suficientemente longa.

O diagnóstico das reações imunológicas por drogas inclui anamnese detalhada e exame físico, além de avaliação laboratorial ampla.

Os testes diagnósticos específicos envolvem os testes cutâneos de leitura imediata e os testes *in vitro*.

### Reagentes:

Os reagentes padronizados para realização dos testes cutâneos de leitura imediata para penicilina são o PPL (peniciloil polilisina, principal fonte de determinantes principais) e MDM (mistura de determinantes menores ou secundários). Ambos são atualmente disponíveis na Europa (Alergopen®, Reinbeck, Germany), porém existe atualmente dificuldade em adquiri-los nos EUA. Esforços estão sendo realizados na tentativa de retornar sua fabricação ainda em 2006 na América do Norte.

Na ausência do MDM como fonte de determinantes menores, a benzilpenicilina G potássica na concentração de 10.000 UI/mL pode ser utilizada. Quando a penicilina G é utilizada isoladamente como reagente para teste cutâneo, existe um pequeno risco de que anticorpos IgE contra determinantes menores, ausentes neste tipo de apresentação, não sejam portanto detectados. Isto é importante em pacientes com história de reações anafiláticas. Não detecta também reações alérgicas ao componente maior da penicilina (urticária e/ou angioedema sem anafilaxia).

Em 1985, Sarti publicou estudo onde 6764 pacientes foram submetidos a testes cutâneos de leitura imediata com MDM (mistura de determinantes menores) e penicilina G, independente de haver relato ou não de reações prévias a este antibiótico. Foram observados 96 pacientes (1,4%) com teste cutâneo positivo. Destes 96 pacientes, oito apresentaram resultado negativo com a penicilina G e positivo somente com MDM. Os 6668 pacientes que apresentaram testes negativos foram submetidos ao tratamento com a penicilina e nenhum apresentou reações imediatas<sup>18</sup>. Neste estudo, o PPL como fonte de determinantes maiores não foi utilizado e segundo Sullivan et al, isto pode levar a uma perda de cerca de 25,6% dos diagnósticos de alergia à penicilina<sup>7</sup>. Não está indicado o uso da penicilina benzatina para a realização dos testes cutâneos.

Em pacientes com história de reação prévia à penicilina, a positividade do teste cutâneo é entre 7,1 a 18%, dependendo da população estudada. Em pacientes com história negativa, varia entre 1,7 a 4%<sup>19</sup> quando os reagentes padronizados (PPL e MDM) são utilizados.

Após a administração de penicilina em pacientes com teste cutâneo negativo, reações agudas podem ocorrer em 0,5% dos indivíduos com história negativa de reação a estes antibióticos e em cerca de 2,9% daqueles com história positiva. Nestes casos, as reações são geralmente leves e auto-limitadas<sup>20-21</sup>.

A dosagem de IgE específica *in vitro* é disponível somente para anticorpos contra os determinantes maiores ou principais. Os principais responsáveis pelas reações anafiláticas são os determinantes menores ou secundários da penicilina, ainda não disponíveis para avaliação *in vitro*. Além disso, a dosagem de IgE específica *in vitro* para penicilina possui baixa sensibilidade, ou seja, grande número de falso-negativos.

O Manual de testes de sensibilidade à penicilina, publicado em 1999, preconiza o uso somente da penicilina G como reagente na concentração de 10000 UI/ml, baseando-se na publicação de Sarti e colaboradores de que, estatisticamente, a concordância da positividade entre MDM e penicilina G isolada é de 99,88%<sup>18</sup>.

Os testes cutâneos com reagentes de penicilina são considerados seguros quando realizados obedecendo às normas técnicas vigentes. Devem sempre ser iniciados pelo teste de punção e com controles positivo e negativo. Após 15 a 20 minutos da realização da punção, caso não haja formação de pápula no local da aplicação (teste negativo), prossegue-se com a aplicação intradérmica dos reagentes. Nova leitura é realizada após 15 a 20 minutos. Se não hou-

ver formação de pápula no local, o teste será considerado negativo. Pode-se dispensar a puntura quando a história de anafilaxia não estiver presente.

**Riscos do procedimento:**

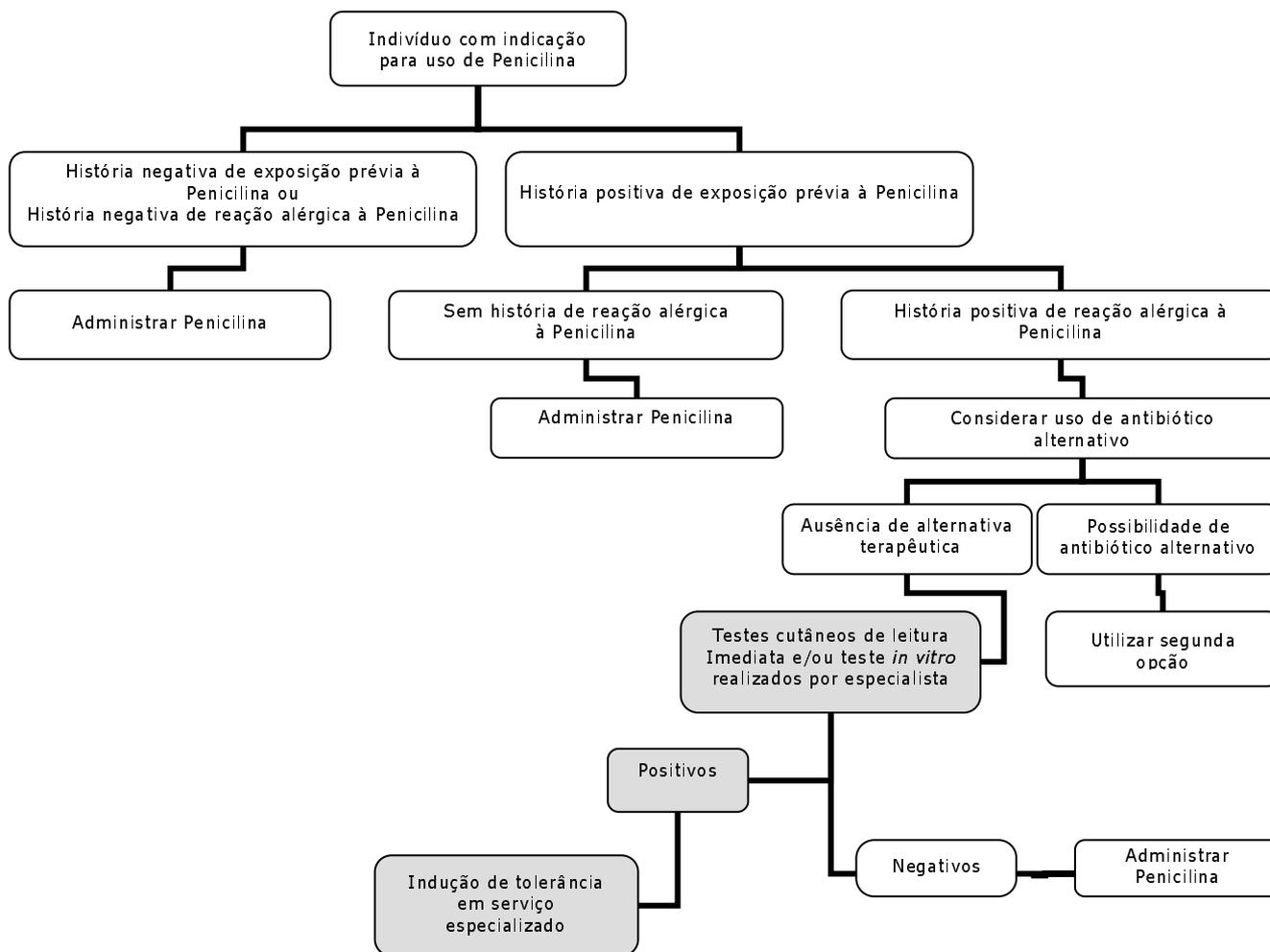
A frequência de reações sistêmicas durante os testes cutâneos de leitura imediata com reagentes de penicilina está compreendida entre 0,12 a 1,2% dos pacientes com história positiva de reação imediata à penicilina e 2,3 a 9,4% dos indivíduos com teste positivo<sup>18,20</sup>. Geralmente estas reações são leves e resolvem completamente com

tratamento. Casos fatais são raros, porém episódios de anafilaxia foram relatados, geralmente relacionados à falhas técnicas como a administração de doses maiores do que as previstas inicialmente ou aplicação intradérmica não precedida de puntura<sup>18,20</sup>.

Não existem evidências de que os reagentes utilizados durante o teste cutâneo possam ressensibilizar os pacientes<sup>18</sup>.

Cerca de 80% dos pacientes com história positiva de alergia à penicilina apresentam testes cutâneos de leitura imediata negativos para este antibiótico<sup>20</sup>.

**Fluxograma – Testes cutâneos de leitura imediata com penicilina**



**Comentários (fluxograma):**

- Os testes cutâneos de leitura imediata para detecção de sensibilidade à penicilina devem ser realizados em pacientes com história prévia de reações imediatas a esta droga e nos quais está indicado o uso do antibiótico.
- Naqueles indivíduos sem história de reação prévia ou que nunca utilizaram esta medicação, a penicilina poderá ser utilizada.
- Nos pacientes que já foram expostos à penicilina, mas que não apresentam história de reações anteriores, a administração poderá ser realizada.
- Nos casos acima, após a aplicação do medicamento, o paciente deverá ser observado por, no mínimo, 30 minutos.
- Assim como com qualquer teste alérgico cutâneo, este deverá ser realizado por um profissional especializado,

- capaz de manejar as possíveis reações adversas, em local adequado para tratamento de reações anafiláticas, raras com os testes cutâneos para detecção de alergia à penicilina.
- Pacientes com testes *in vivo* e/ou *in vitro* negativos, poderão receber a penicilina.
- Aqueles indivíduos com resultados positivos e que apresentem necessidade iminente do uso da medicação, poderão ser submetidos ao procedimento de indução de tolerância à penicilina (dessensibilização), em um serviço de referência especializado, em ambiente hospitalar de UTI, com equipe experiente neste tipo procedimento.
- Teste cutâneo de sensibilidade à penicilina é considerado mais seguro quando a puntura é realizada antes do teste intradérmico.

9. De acordo com a padronização para a realização de testes cutâneos de leitura imediata, sempre deverão ser acompanhados do controle negativo (com o diluente do reagente) e do controle positivo (histamina 10 mg/ml no teste de punção e histamina 1 mg/ml no teste intradérmico)<sup>22-24</sup>.
10. Anti-histamínicos, anti-H1 e anti-H2, podem inibir o resultado dos testes cutâneos e devem ser interrompidos (sempre com orientação médica) antes da realização dos testes.
11. Pacientes em uso de beta-bloqueadores adrenérgicos e menos freqüentemente com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem ser refratários ao tratamento com adrenalina e esse risco deve ser avaliado antes do procedimento.
12. Os testes cutâneos de leitura imediata só possuem valor para a investigação de reações mediadas por IgE.
13. Durante um período que pode variar de alguns dias até semanas após uma reação alérgica sistêmica à penicilina, alguns pacientes podem permanecer em estado de dessensibilização, e assim apresentarem testes cutâneos negativos. Caso isso ocorra, os testes deverão ser repetidos três a seis semanas após a reação aguda<sup>20</sup>.
14. Indivíduos com testes cutâneos de leitura imediata negativos para os reagentes da penicilina podem, com raras exceções, utilizar penicilinas semi-sintéticas com segurança, entretanto, o uso de penicilinas semi-sintéticas é contra-indicado em pacientes com testes cutâneos positivos com PPL, MDM ou penicilina G<sup>20</sup>.
15. A positividade dos testes cutâneos com os determinantes menores está mais freqüentemente associada com reações anafiláticas, enquanto que reações mais leves como urticária ou angioedema isolados se associam a maior positividade dos testes com os determinantes principais ou maiores<sup>25</sup>.
16. Em pacientes com história de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, e síndrome de hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos não mediada por IgE, há contra-indicação para a realização dos testes cutâneos.
17. Os testes cutâneos de sensibilidade à penicilina deverão, preferencialmente, ser realizados antes da administração do antibiótico. Estes testes cutâneos, no entanto, poderão ser realizados a qualquer tempo para a elucidação diagnóstica precisa da alergia à penicilina.
18. Os testes cutâneos de leitura imediata para a penicilina poderão ser empregados em pacientes com história prévia de alergia, mesmo havendo antibióticos alternativos. Isto justifica-se pela possibilidade de haver rótulos diagnósticos imprecisos de alergia à penicilina, e pelo fato de muitos pacientes perderem espontaneamente a alergia à penicilina com o transcorrer do tempo

### Teste cutâneo com penicilina – Protocolo

1. **Material necessário:**
  - a) Algodão e álcool
  - b) Seringa de 1ml (seringa descartável de tuberculina com agulha apropriada 0,38x13/ 27,5 G ½)
2. **Reagentes:**
  - a) Solução salina (controle negativo)
  - b) Penicilina G 10.000 UI/ml
  - c) PPL (peniciloil polilisina) – fonte de determinantes principais
  - d) MDM (mistura de determinantes menores) – fonte de determinantes secundários (penicilina “velha” estocada)

e) Histamina 1mg/ml (controle positivo)

### 3. Procedimento:

Em pacientes com história de reações graves, anafiláticas, deve-se iniciar com os reagentes diluídos, geralmente 1:100, posteriormente 1:10 e, finalmente, a solução 1:1.

As diluições são feitas imediatamente antes de sua utilização.

### 4. Técnica:

Após assepsia da face volar do antebraço são realizados os testes cutâneos por punção com os reagentes disponíveis: PPL, MDM e penicilina G 10.000 UI/ml. Se não houver formação de pápula  $\geq 3$ mm no local ou sintomas sistêmicos depois de 15 minutos, é realizada a injeção intradérmica de 0,03 a 0,05 ml dos mesmos reagentes. A leitura deverá ser realizada novamente dentro de 15 a 20 minutos. Será considerado positivo o aparecimento de pápula no local  $\geq 5$ mm que o controle negativo.

Em pacientes com teste cutâneo positivo, um antibiótico alternativo eficaz deve ser a escolha para futuro tratamento. Caso haja falha terapêutica do medicamento alternativo, ocorram efeitos colaterais inaceitáveis ou baixa eficácia, a administração de antibiótico pertencente ao grupo das penicilinas pode ser considerado pela utilização de protocolos de dessensibilização.

Este tipo de procedimento não é indicado para reações não IgE-mediadas como doença do soro-símile, exantema máculo-paular, etc. Além disso, em pacientes com história de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou outras reações cutâneas graves, há contra-indicação para a readministração de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, uma vez que reações graves com risco de óbito podem ocorrer<sup>20</sup>.

### Teste in vitro

A dosagem de IgE in vitro pode ser usada para detectar a presença de anticorpos específicos da classe IgE no soro dos pacientes suspeitos. Cerca de 80% dos pacientes com teste cutâneo positivo com PPL (peniciloil polilisina) apresenta IgE sérica específica positiva para este determinante maior. É importante salientar que encontra-se disponível em nosso meio somente a dosagem de IgE específica para o determinante principal (peniciloil). Assim, a dosagem de IgE específica isolada para o determinante peniciloil não pode ser utilizada para determinar o risco de reações IgE-mediadas em pacientes com suspeita de sensibilidade à penicilina<sup>26-27</sup>.

### Dessensibilização/Indução de tolerância à penicilina

Como já foi dito anteriormente, aqueles indivíduos que apresentarem testes cutâneos de leitura imediata positivos, não deverão fazer uso de penicilina ou antibióticos relacionados. Neste caso, deve-se optar por um grupo de antibióticos alternativos que não possuam reação cruzada com os beta-lactâmicos. Entretanto, se a medicação alternativa escolhida apresentar falha terapêutica ou desencadear efeitos colaterais graves, a administração da penicilina pode ser novamente considerada utilizando-se um protocolo padronizado de indução de tolerância ou dessensibilização<sup>20,12,28</sup>.

Este tipo de procedimento diminui consideravelmente o risco de anafilaxia em indivíduos com teste cutâneo positivo<sup>20</sup>. Entretanto, esta abordagem não é indicada em pacientes com história de reações não mediadas por IgE.

O processo de dessensibilização deverá ser sempre realizado em ambiente hospitalar de UTI, por um médico alergologista treinado, com equipamento adequado para o atendimento de emergências, em pacientes clinicamente estáveis.

**Penicilina Oral - Protocolo de dessensibilização - Adaptado de 12**

Passo	Fenoximetil penicilina (U/ml)	Quantidade (ml)	Dose (U)	Dosagem cumulativa (U)
1	1000	0.1	100	100
2	1000	0.2	200	300
3	1000	0.4	400	700
4	1000	0.8	800	1 500
5	1000	1.6	1 600	3 100
6	1000	3.2	3 200	6 300
7	1000	6.4	6 400	12 700
8	10 000	1.2	12 000	24 700
9	10 000	2.4	24 000	48 700
10	10 000	4.8	48 000	96 700
11	80 000	1.0	80 000	176 700
12	80 000	2.0	160 000	336 700
13	80 000	4.0	320 000	656 700
14	80 000	8.0	640 000	1 296 700
Observar o paciente por 30 minutos Mudar para Benzilpenicilina G IV				
15	500 000 U/ml	0.25	125 000	
16	500 000	0.50	250 000	
17	500 000	1.0	500 000	
18	500 000	2.25	1 125 000	
Intervalo entre os passos = 15 minutos				

**Penicilina parenteral - Protocolo de Dessensibilização - Adaptado de 20**

Número da injeção	Concentração da Benzilpenicilina (U/ml)	Volume/Via (ml)
1*	100	0,1 - ID
2	100	0,2 - SC
3	100	0,4 - SC
4	100	0,8 - SC
5*	1 000	0,1 - ID
6	1 000	0,3 - SC
7	1 000	0,6 - SC
8*	10 000	0,1 - ID
9	10 000	0,2 - SC
10	10 000	0,4 - SC
11	10 000	0,8 - SC
12*	100 000	0,1 - ID
13	100 000	0,3 - SC
14	100 000	0,6 - SC
15*	1 000 000	0,1 - ID
16	1 000 000	0,2 - SC
17	1 000 000	0,2 - IM
18	1 000 000	0,4 - IM
19	Infusão IV contínua	1 000 000 U/h

\* Observar e registrar as respostas cutâneas de pápula e eritema para as doses ID

Administrar doses progressivas com intervalos de 20 minutos

Abreviações: ID: intradérmica; SC: subcutânea; IM: intramuscular; IV: intravenosa

A avaliação clínica basal dos pacientes candidatos deverá ser minuciosa e incluir: eletrocardiograma, espirometria, medida de pressão arterial e exame físico completo. Os parâmetros deverão ser reavaliados antes da administração de cada dose. A maioria dos autores não preconiza a utilização de pré-medicação com anti-histamínicos ou corticosteróides. Estes medicamentos não são eficazes na prevenção de reações graves e podem mascarar sinais precoces que, de outra forma, levariam a modificação no protocolo proposto.

Vários protocolos foram desenvolvidos para dessensibilização por via oral ou parenteral. A via oral parece ser a mais segura, enquanto a via parenteral possibilita melhor monitorização da dose administrada e de reações no local de aplicação.

Uma vez realizada a dessensibilização, o tratamento com a penicilina não deverá ser interrompido com o risco de reações. Caso o paciente necessite de novo curso de antibiótico beta-lactâmico no futuro e o seu teste cutâneo ainda permanecer positivo, novo processo de indução de tolerância será necessário.

Recentemente as estratégias diagnósticas e terapêuticas referentes à alergia às penicilinas e a outros antibióticos foram esquematizadas, e estão em concordância com a nossa presente proposição consensual<sup>29</sup>. Os testes cutâneos alérgicos para penicilina também podem ser realizados com segurança na gravidez, e em sendo negativos permitem a utilização das penicilinas no parto para a profilaxia de infecção pelo estreptococos do grupo B em mulheres que apresentam previamente a sua colonização (30). Finalmente, a história clínica não é preditiva dos resultados dos testes alérgicos cutâneos para penicilina<sup>31</sup>.

## Referências

1. Stember RH. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26:59-64.
2. Klaustermeyer WB, Gowda VC. Penicillin skin testing: a 20-year study at the West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center. *Mil Med* 2005; 170:701-704.
3. Bernd LAG. Alergia a medicamentos. *Rev bras. alerg. Immunopatol.* 2005; 28:125-132.
4. Bernd LAG. Alergia Medicamentosa. In Geller M, Scheinberg M, ed *Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas*, 1ª ed, Rio de Janeiro, Elsevier; 2005. p:133-142.
5. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of re-sensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:161-164.
6. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:405-410.
7. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:171-180.
8. Levine B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic disease in man. *N Engl J Med* 1966; 275:1115-1125.
9. Levine B, Redmond A. Minor haptenic determinant-specific reagents of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35:445-455.
10. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:195-199.
11. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:426-432.
12. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312:1229-1232.
13. Manual: Testes de sensibilidade à penicilina. Ministério da Saúde, 1999
14. Gruchalla RS. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: S548-559.
15. Tavares W. Penicilina e análogos: Amidinopenicilinas. 1ª ed., Atheneu; 1993.p.261-277.
16. Adkinson Jr.NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy principles & Practice. 6th ed. Mosby;2003.p.1679-1684.
17. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Juarez C. Immediate allergic reactions to beta-lactams: facts and controversies. *Current Opinion of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4:261-266.
18. Sarti W. Routine use of skin testing for immediated penicillin allergy to 6764 patients in an outpatient clinic. *Ann Allergy* 1985; 55:157-62.
19. Malaman MF, Adkinson NF. Beta-lactams in *Handbook of Drug Allergy*. 1st. Edition. 2004; 1: 11.
20. Weiss, M.E.; Adkinson Jr, NF.  $\beta$ -lactam allergy: *Clinical Allergy* 1988; 18: 515-540.
21. Adkinson Jr, NF, Wheeler, B. Risk factors for IgE-dependent reactions to penicillin. In: Kerr JW, Ganderton MA, XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. London: The MacMillan Press Ltd., 1983: 55-59.
22. Dolen WK. Skin Testing. *Immunol Allergy Clin North Amer* 2001; 21: 212-7.
23. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *American Academy of Dermatology* 1996; 35:458-61.
24. Dreborg S. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol.* 1989 21:820-1.
25. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Rodriguez JL, Juarez C, Romano A et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylatic shock. *Allergy* 1999; 54: 936-43.
26. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456-2463.
27. Adkinson Jr NF. Tests for Immunological Reactions to Drugs and Allergens. In Rose NR, Macario EC, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM. *Manual of Clinical Laboratory Immunology* 5th ed, 1997:897.
28. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 79: 523-32.
29. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354:601-9.
30. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 164-8.
31. Wong BBL, Keith PK, Waserrman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:169-74.

Correspondência:  
 Dr. Mário Geller  
 Rua Visconde de Pirajá Nº 303 Conj.603  
 Ipanema. Rio de Janeiro. R.J. 22410-001.  
 Fone: 0XX-21-2287.2196  
 FAX: 0XX-21-2287.4360  
 e-mail: gellerm@attglobal.net