

Dessensibilização nos casos confirmados de hipersensibilidade à penicilina: algumas notas

Dra. Rosângela Caetano

Médica, Professora Adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do Instituto de Medicina Social - UERJ

As reações alérgicas a fármacos constituem uma fração importante dos eventos adversos a medicamentos e, em alguns casos, se associam a importante morbimortalidade. Dentre os medicamentos que causam reações desse tipo, destaca-se a penicilina.

O tratamento da alergia a fármacos, com o propósito de reutilizá-los em afecções quando seu emprego é indispensável, é definido como a indução temporária de tolerância clínica a antígenos dos fármacos, protegendo-se assim os pacientes de reações intercedidas ou não pela imunoglobulina E (IgE)¹. Este processo, conhecido por dessensibilização, consiste na reintrodução metódica de pequenas doses, em intervalos fixos e em curto tempo (entre três e doze horas), pode permitir a administração de doses terapêuticas plenas, resguardando os pacientes de efeitos adversos, incluindo anafilaxia¹⁻⁴.

Alguns autores vêm propondo o termo indução de tolerância clínica a um fármaco em substituição ao de “dessensibilização”. Segundo documento de consenso da Academia Europeia de Asma, Alergia e Imunologia Clínica¹, o termo dessensibilização tem sido tradicionalmente utilizado apenas para reações alérgicas do tipo I, enquanto outras denominações, como indução de tolerância clínica, tem sido aplicado a reações de hipersensibilidade não alérgicas. Por razões práticas e dada a maior difusão deste termo entre os profissionais da saúde, optou-se neste trabalho pela utilização da denominação dessensibilização, definida como a indução de um estado de não responsividade a um

fármaco responsável por uma reação alérgica. O procedimento modificaria temporariamente a resposta do paciente ao fármaco, mantida apenas enquanto ele continua a tomá-lo, para permitir o uso terapêutico com segurança^{5,6}.

Quanto aos mecanismos moleculares envolvidos, a dessensibilização envolve mecanismos imunes intercedidos e não intercedidos por IgE, e outros ainda não definidos, implicando na depleção de intercessores antígeno-específicos, e nos mastócitos e basófilos como células alvo^{3,7}.

Apenas reações de alergia do tipo rápido, consistentes com mecanismos intercedidos por IgE e/ou mastócitos, são consideradas candidatas aos procedimentos de dessensibilização. Estas reações são da seguinte natureza: dermatológicas (rubor, prurido, urticária, angioedema), do trato respiratório superior e inferior, (espirros, congestão nasal e sinusal, tosse, dispneia, sibilância), gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, diarreia) e manifestações cardiovasculares durante a anafilaxia (hipotensão). Outras reações como exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema bolhoso, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial aguda, não se adequam a esse tipo de terapia¹.

Em relação às penicilinas, processos de dessensibilização para reações alérgicas foram desenvolvidos há mais de 50 anos, com estudos referindo o uso de doses orais sob incremento para tratar grávidas infectadas por sífilis⁸, que propiciam a readministração

bem-sucedida deste fármaco. Desde então, muitas descrições de casos foram divulgadas, sem, contudo, estudos detalhados de eficácia e segurança nas várias diretrizes clínicas³.

De maneira geral, a conduta inicial em pacientes com história de alergia intercedida por IgE e com testes cutâneos positivos para reagentes de penicilina é evitar o uso de betalactâmicos como penicilina, amoxicilina, ampicilina e cefalosporinas^{2,3,9}. Alguns pacientes, contudo, podem necessitar desse grupo de antibióticos, por não haver opção terapêutica com a mesma eficácia - por exemplo, em casos de neurosífilis ou de sífilis durante a gravidez ou na presença de alguns tipos de endocardite bacteriana - ou porque os antibióticos alternativos falharam ou não podem ser administrados por intolerância^{10,11}. Desse modo, procedimentos de dessensibilização são indicados apenas em casos bem selecionados, quando não houver possibilidade de substituição do fármaco. Uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios deve ser sempre realizada e cautela e vigilância são mandatórias em todos os casos.

Há várias diretrizes propostas para dessensibilização a fármacos, merecendo destaque o trabalho da *Task Force Drug Desensitisation*, da Academia Europeia de Asma, Alergia e Imunologia Clínica, publicado em 2010¹, que sublinha os elementos chaves para realização do procedimento. Nesta e em diversas outras publicações, os esquemas definidos para o processo baseiam-se no aumento progressivo das concentrações do fármaco, que se inicia com amostras muito diluídas (tão mais diluída quanto mais grave for a reação alérgica original) e se conclui com preparados em diluições semelhantes às que serão utilizadas³. Um aspecto básico dessa forma de terapia é que ela compreende mais do que a aplicação de um protocolo de administração de fármacos: avalia-se o paciente para se caracterizar a natureza de sua reação alérgica; determina-se a possibilidade do estabelecimento da tolerabilidade clínica ser eficaz e segura; aplica-se um protocolo padrão, preferentemente testado; e coletam-se informações sobre a resposta do paciente a cada dose aplicada e modifica-se o protocolo, se necessário⁷.

Tanto a via oral quanto a intravenosa tem sido descritas para o procedimento⁶. Não há estudos de comparação quanto à segurança de diferentes vias de indução, mas a maioria das diretrizes clínicas^{1,5} recomenda a via oral em razão do pequeno número de reações adversas, além da facilidade e simplicidade de uso; a via parenteral permitiria, no entanto, melhor acompanhamento da dose administrada e de reações no lugar de aplicação^{9,12}. Fatores de risco devem ser corrigidos antes do início da terapia, por exemplo, suspensão do uso de betabloqueadores e controle de episódios asmáticos. Não há indicação para o uso regular de anti-histamínicos ou de esteroides sistêmicos como pré-tratamento, pois não evitam a reação anafilática aguda e podem mascarar os sinais iniciais desse tipo de reação^{1,6,10}. O procedimento é totalmente contraindicado em pacientes que tiveram reações citotóxicas graves prévias (vasculites, Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)^{1,5}.

O Ministério da Saúde¹⁰ recomenda a utilização da via oral, seguindo o protocolo de Wendel *et al*⁸ (**Quadro 1**). As recomendações quanto a preparação de fenoximetilpenicilina potássica (penicilina V) a ser empregada no procedimento por este Ministério estão resumidas no **Quadro 2**.

Ressalte-se que a dessensibilização é um procedimento de risco, dada a possibilidade de reações alérgicas agudas e potencialmente graves; assim, deve-se obter, por escrito, o consentimento livre e esclarecido. O procedimento deve ser feito em hospital, por profissionais treinados na técnica e no tratamento dessas reações, com contínuo acompanhamento do paciente, mantendo-se acesso intravenoso e equipamento de ressuscitação à mão para a ocorrência, embora improvável, de anafilaxia^{5,9,10}.

De 15% a 30% dos pacientes têm manifestações alérgicas, geralmente leves, e que ocorrem predominantemente no primeiro curso da dessensibilização.^{5,8} Reações leves a moderadas não impedem a conclusão do procedimento e estão muitas vezes associadas a grandes aumentos de doses, ou aplicação muito rápida das doses de incremento¹. Durante o procedimento, qualquer dose acompanhada de reação

sistêmica leve (prurido, urticária, rinite ou sibilos discretos) deve ser repetida, até que o paciente a tolere sem apresentar sintomas ou sinais sistêmicos. Reações mais sé-

rias, como hipotensão, edema de laringe ou asma, requerem tratamento adequado, suspensão do procedimento e indicação de tratamento alternativo^{4,10}.

Quadro 1. Protocolo sugerido pelo Ministério da Saúde para Dessensibilização Oral em Pacientes com Teste Cutâneo Positivo

Dose da suspensão de Penicilina V ¹	Quantidade (UI/mL)	mL	UI	Dose cumulativa (UI)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	3,2	3.200	6.300
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	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

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde¹⁰, p.19.

Obs.: 1) Intervalo entre as doses — 15 minutos; 2) Tempo total necessário — 3 horas e 45 minutos; 3) Dose cumulativa — 1,3 milhão de unidades; 4) Período de observação — 30 minutos antes da administração parenteral de penicilina.

Quadro 2. Preparação da solução de penicilina V para o estabelecimento de Dessensibilização por via oral

Preparação da Solução	
Para concentração de 1:80.000	Reconstituir um frasco de penicilina V colocando água filtrada diretamente dentro do frasco, aos poucos, ir agitando até que a solução atinja a marca indicada no rótulo. O frasco conterá 60 mL. Cada 5 mL = 400.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica; cada 1 mL = 80.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica
Para concentração de 1:10.000	Aspirar 1 mL da solução acima e diluir em 7 mL de água filtrada Cada 1 mL = 10.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica
Para concentração de 1:1.000	Aspirar 1 mL da solução acima e diluir em 9 mL de água filtrada 1 mL = 1.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde¹⁰, p.20.

Uma vez que a tolerância induzida é transitória, o paciente deve iniciar, de pronto, o tratamento indicado com penicilina^{8,12}, pois a reação alérgica ao fármaco retornará logo que este for eliminado da corrente sanguínea. Assim, é importante que nenhuma dose seja perdida, ou retardada sua administra-

ção, e a repetição de nova indução deverá ser executada se o fármaco for necessário no futuro¹³.

Terapia de dessensibilização tem sido realizada com segurança e sucesso durante a gravidez. Wendel *et al*⁸, depois do procedimento com fenoximetilpenicilina po-

tássica (penicilina V) por via oral, durante quatro a seis horas, de 15 mulheres grávidas (13 com sífilis, uma com septicemia por *Listeria spp* e uma com endocardite por *Streptococcus viridans*), com história de alergia confirmada por testes cutâneos, instituíram terapêutica parenteral com doses plenas de benzilpenicilina potássica (penicilina G) e obtiveram cura clínica em todas as infecções. Apenas cinco pacientes apresentaram reações leves (prurido ou urticária), sem necessidade de se interromper o estabelecimento do procedimento de dessensibilização ou o tratamento.

Referências

1. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010; 65: 1357-66.
2. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:476-81.
3. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
4. del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:217-33.
5. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
6. de Groot H, Mulder WM, Terreehorst I. Utility of desensitisation for allergy to antibiotics. *Neth J Med*. 2012;70(2):58-62.
7. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1679-89.
8. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1229-32.
9. Geller M, Malaman MF, Chavarria ML, et al. Alergia à penicilina: conduta alergológica. *Rev bras alerg imunopatol*. 2006;29(5):194-200.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST / AIDS. Testes de sensibilidade à penicilina: Manual. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf>. Acesso em 23.09.2013.
11. Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):642-6.
12. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):1-7.
13. Felix MMR, Kuschnir FC. Alergia à penicilina: aspectos atuais. *Adolesc Saude*. 2011;8(3):43-53