



Eficácia e segurança de um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):425-7.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230063>

A ciência proporciona grandes oportunidades acadêmicas, além de ser essencial para o desenvolvimento de qualquer sociedade. E graças ao incentivo diário que tive durante minha formação como Alergista e Imunologista tive a grande felicidade de apresentar meu trabalho de mestrado “Algorithm for treatment of pregnant women with syphilis and history of allergy to penicillin - effectiveness and safety” em um evento internacional, que foi o Congresso Mundial de Alergia (WAC – 2023) realizado pela World Allergy Organization, na Tailândia. O nosso estudo foi o único realizado fora da Ásia que ganhou o prêmio de melhor estudo com apresentação oral. O Congresso teve 1.336 participantes, de 57 países, com 148 palestrantes.

Nosso estudo é sobre um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina. Além de sua importância acadêmica, o estudo é muito relevante para a sociedade, visto o que ele proporciona para as pacientes que aderiram e ainda irão aderir à pesquisa.

No caso das gestantes, o tratamento da sífilis deve ser iniciado imediatamente após um teste reagente, independente do teste utilizado e do valor encontrado. Além disso, nos casos em que as evidências não são claras para confirmar a infecção, ou mesmo para as gestantes que tenham tido contato sexual com pessoa sabidamente portadora de sífilis, o tratamento imediato também deve ser iniciado. A sífilis congênita é uma condição evitável, desde que haja identificação da infecção durante a gestação (por meio de um pré-natal eficaz) e tratamento adequado¹⁻⁶.

O único tratamento eficaz para sífilis gestacional envolve o uso da penicilina benzatina, devido à biodisponibi-

lidade da medicação para o feto, garantindo o tratamento do binômio mãe-filho. É importante ressaltar que não há evidências de resistência de *T. pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo, e que o tratamento de primeira linha para sífilis em pacientes não gestantes também envolve o uso da penicilina. No caso de gestantes comprovadamente alérgicas à penicilina benzatina, o Ministério da Saúde no Brasil recomenda o encaminhamento da paciente a serviço terciário especializado para realizar o procedimento de dessensibilização, de acordo com protocolos existentes^{2,3,5}.

As penicilinas estão entre as causas mais comuns de reações alérgicas induzidas por drogas e podem se manifestar como uma variedade de quadros clínicos, desde reações alérgicas mais leves (exantema, urticária ou angioedema) até anafilaxia⁷. No entanto, as consequências associadas à rotulagem equivocada de alergia à penicilina estão bem documentadas e ocorrem tanto em nível individual quanto de saúde pública⁸. E em gestantes, também há efeitos adversos à saúde associados à alergia à penicilina autorreferida, incluindo aumento do risco de cesariana e aumento do tempo de internação hospitalar⁹. Portanto, o rótulo equivocado de alergia à penicilina deve ser visto como uma ameaça à saúde individual e pública, e as histórias clínicas de supostas reações ao medicamento devem ser detalhadas e abordadas¹⁰.

O objetivo de detalhar a história clínica é identificar as pacientes de alto risco e de baixo risco para reações imediatas ao antibiótico, e assim optarmos por qual caminho seguir diante daquela história. A combinação da avaliação da história clínica com testes *in vivo* e *in vitro* é a abordagem mais segura para guiar a reexposição à penicilina¹⁰.

Nos casos suspeitos de reações de hipersensibilidade imediatas (RHI), seguimos com a investigação clínica para confirmar ou afastar a hipótese diagnóstica, utilizando um algoritmo de atendimento. Esse algoritmo envolve a aplicação de questionário clínico específico desenvolvido pelos pesquisadores do presente estudo (com pontuação padronizada para critérios clínicos definidos previamente, que levaram em consideração: reação com manifestações clínicas compatíveis com reação de hipersensibilidade imediata; RHI inicial há 10 anos ou menos da data atual; exposição/re-exposição aos betalactâmicos), além de realização de testes *in vivo* (testes cutâneos de leitura imediata, de punctura e intradérmico) e, se possível, testes *in vitro* (detecção de IgE sérica específica para penicilina G, penicilina V e amoxicilina).

História clínica compatível com reação imediata associada a testes *in vivo* ou *in vitro* positivos confirmam a alergia à penicilina, e a paciente deve ser encaminhada para o procedimento de dessensibilização. História clínica duvidosa ou história clínica não sugestiva de história de hipersensibilidade imediata, ou seja, de baixo risco de nova reação, com avaliação *in vivo* e *in vitro* negativas, permitem a realização do procedimento de provocação para confirmar ou afastar o diagnóstico de alergia à penicilina^{2,3,5}.

A provocação com medicamentos é considerada o padrão ouro para descartar o diagnóstico de alergia. Seu principal objetivo é desrotular as pacientes, visto que as implicações negativas associadas a um rótulo equivocado de alergia à penicilina incluem risco de falha no tratamento antimicrobiano, resistência antimicrobiana, reações adversas a medicamentos pelo uso de um antibiótico de espectro mais amplo ou alternativo, e aumento dos custos de saúde¹⁴.

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) é indicada para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e melhorando o prognóstico dos pacientes¹¹. A DRM é um processo seguro e eficaz no qual ocorre a indução de um estado temporário de hiporresposta de mastócitos e basófilos por meio da administração incremental de doses subótimas do fármaco que causou a reação de hipersensibilidade, até atingir a dose terapêutica necessária¹². A dessensibilização possibilita que o paciente tenha acesso ao tratamento antimicrobiano de escolha, sendo que seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos bem-sucedidos. Até o momento, não existe um protocolo de dessensibilização universal ou consensual a medicamentos para reações de hipersensibilidade com betalactâmicos (BLs). Todas as dessensibilizações para

BLs devem ser aplicadas por equipes especializadas, coordenadas por médicos especialistas em alergia e imunologia, em ambiente hospitalar, na presença de estrutura de ressuscitação¹¹⁻¹³.

Nosso estudo já incluiu cerca de 200 gestantes. Análise interina de 165 participantes identificou 81 (81/165; 49,1%) com história clínica de alto risco para anafilaxia, as quais foram dessensibilizadas; enquanto 84 com história clínica de baixo risco e testes cutâneos negativos foram submetidas à provocação. Os testes intradérmicos foram positivos em 11/165 (6,7%) pacientes, todas com história clínica de alto risco. Houve associação entre teste intradérmico positivo e reação durante a dessensibilização ($p < 0,0001$). Apenas uma paciente com teste negativo reagiu durante a dessensibilização. Apenas duas pacientes tiveram IgE específica positiva, uma reagiu à reexposição à penicilina, e a outra não. As 84 pacientes (84/165; 50,9%) consideradas de baixo risco foram submetidas à provocação, sendo que apenas três reagiram, duas (2,4%) com reação de hipersensibilidade imediata, e outra tardia (1,2%). O diagnóstico de alergia à penicilina foi confirmado em 9,7% das nossas pacientes. A eficácia do algoritmo foi de 98,8% e apenas duas pacientes não tiveram sua infecção tratada com penicilina. A segurança do algoritmo foi de 92,1%, considerando-se que apenas 13 pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade com a reexposição à penicilina, 10 com reações leves.

Portanto, convidamos o leitor a conhecer um pouco mais sobre esse projeto e caso você tenha interesse em participar do mesmo com seu serviço, ou local de trabalho, ficaremos felizes e disponíveis para sanar dúvidas e ajudar nessa implementação, visto que temos o desejo de tornar esse estudo multicêntrico. A ciência vai além das salas de aula e estudos experimentais, pois através de estudos clínicos conseguimos confirmar nossas hipóteses científicas e reproduzi-las. Espero que essa mensagem e nosso estudo estimulem e ajudem a despertar em você a vontade de ser pesquisador.

Referências

1. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 200;81(2):111-26.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015.
4. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on pyphillitis and pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):347-52.

5. Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, Castells M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organ J*. 2021 May 21;14(6):100549.
6. Pinto RM, Valentim RAM, da Silva LF, Lima TGFMS, Kumar V, de Oliveira CAP, et al. Analyzing the reach of public health campaigns based on multidimensional aspects: the case of the syphilis epidemic in Brazil. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1632.
7. Doña I, Guidolin L, Bogas G, Olivieri E, Labella M, Schiappoli M, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):214-24.
8. Ramsey A. Penicillin Allergy and Perioperative Anaphylaxis. *Front Allergy*. 2022 Jun 9;3:903161.
9. Kuder MM, Lennox MG, Li M, Lang DM, Pien L. Skin testing and oral amoxicillin challenge in the outpatient allergy and clinical immunology clinic in pregnant women with penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(6):646-51.
10. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
11. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2:268-85.
12. Cardona R, Santamaría L, Guevara-Saldaña L, Calle A. Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital [Hypersensitivity to β -lactam antibiotics: algorithms of management and desensitization as a vital therapeutic alternative]. *Rev Alerg Mex*. 2021 Jan-Mar;68(1):35-47.
13. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:574-80.
14. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020;75(2):273-88.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Bruna Gehlen
Pedro Giavina-Bianchi

Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia,
Faculdade de Medicina da USP - São Paulo, SP, Brasil