

Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos

Recommendations for the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics

**Maria Fernanda Malaman¹, Adriana Teixeira Rodrigues², Mara Morelo Felix³,
Ulissis Pádua de Menezes⁴, Luciana Kase Tanno⁵, Inês Camelo-Nunes⁶,
Luis Felipe Ensina⁷, Dirceu Solé⁸ e Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos (GIAM)**

Resumo

Objetivo: Fornecer uma atualização das condutas atuais baseadas em evidências, no que diz respeito à abordagem das reações adversas aos antibióticos beta-lactâmicos, de forma prática e objetiva.

Fontes de dados: Foram utilizados os bancos de dados: Medline, Pubmed e Lilacs; artigos de revisão, manuais de conduta prática e atualizações no tema.

Síntese de dados: Este artigo enfoca os parâmetros práticos da conduta em pacientes com história de reação adversa aos antibióticos beta-lactâmicos.

Conclusões: As reações adversas a fármacos constituem um grande desafio na prática diária do médico alergista tanto em paciente ambulatoriais quanto hospitalizados. Desta forma, é importante abordar este tópico de forma clara e prática a fim de auxiliar o médico especialista a conduzir de forma correta pacientes com história de alergia medicamentosa.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):257-62: Alergia a drogas, beta-lactâmicos, agentes anti-bacterianos, diagnóstico.

Abstract

Objective: This document was developed as an updated practice parameter to improve the care of patients by providing the practicing physician with an evidence-based approach in the management of beta-lactam adverse reactions.

Sources: Medline, Pubmed and Lilacs databases; review papers, practice parameters and updates in beta lactam allergy management.

Data synthesis: This is a practice parameter review on beta-lactam allergy management.

Conclusions: Adverse drug reactions result in major health problems for allergists, both in the inpatient and outpatient settings. Knowledge of the beta-lactam allergic patient management is very important in medical practice.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):257-62: Drug allergy, beta-lactams, anti-bacterial agents, diagnosis.

1. Doutora em Alergia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Professora Assistente da Faculdade Medicina da Universidade Tiradentes - SE.
2. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI e Médica Colaboradora do Ambulatório de Reações a Medicamentos do Hospital das Clínicas - FMUSP.
3. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ.
4. Médico Assistente em Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.
5. Médica Assistente do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Pós-graduanda da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
6. Profa. Titular da Disciplina de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA), Médica e Pesquisadora Associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da UNIFESP-EPM.
7. Prof. Adjunto da Disciplina de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA), Prof. Colaborador da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP-EPM.
8. Prof. Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da UNIFESP-EPM.

Artigo submetido em ???.?.2011, aceito em 29.12.2011.

Introdução

As reações aos beta-lactâmicos constituem a causa mais frequente de reações a fármacos mediadas por mecanismo imunológico específico¹⁻³. Nos Estados Unidos a penicilina é a causa mais frequente de anafilaxia induzida por fármacos, responsável por 75% dos óbitos⁴.

Os beta-lactâmicos são fármacos antimicrobianos que apresentam estrutura química diversa, gerando grande número de haptenos, que após a conjugação com proteínas plasmáticas e teciduais, tornam-se reconhecidos pelo sistema imunológico. A principal característica estrutural é a presença do anel beta-lactâmico associado às cadeias laterais. São exemplos de antibióticos beta-lactâmicos as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenens e os monobactams⁵.

O determinante antigênico principal da penicilina é o benzilpeniciloil (BPO), que corresponde a 95% dos metabólitos da penicilina; são produzidos em grandes quantidades e induzem à produção de anticorpos das classes IgG e IgM. O BPO também está envolvido em cerca de 75% das reações IgE mediadas, e é o principal epítipo na maioria das reações tardias. Cerca de 5% dos metabólitos são determinantes secundários (benzilpeniciloato, benzilpeniloato) produzidos em pequenas quantidades, que estimulam a produção de anticorpos da classe IgE, e são importantes nas reações anafiláticas⁵.

As cadeias laterais dos anéis beta-lactâmicos podem ser reconhecidas pela IgE como determinantes alergênicos, justificando a possibilidade de indivíduos não sensíveis à penicilina apresentarem sensibilidade a um outro antibiótico beta-lactâmico⁶.

As reações de hipersensibilidade imediata são aquelas que ocorrem em até uma hora após a administração da droga. No caso dos antibióticos beta-lactâmicos, resultam da síntese de IgE específica contra os determinantes principal, secundários ou cadeias laterais, levando a ativação de mastócitos e basófilos, e consequente liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas, entre outros².

O diagnóstico de reação de hipersensibilidade aos beta-lactâmicos envolve história clínica detalhada, seguida de exames *in vitro* e *in vivo* que auxiliarão na confirmação do diagnóstico⁷.

Visando padronizar os procedimentos entre os especialistas dos diferentes centros em nosso país, o Grupo de Assessoria em Alergia a Drogas da ASBAI e o Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos (GIAM), sugerem que a investigação para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata aos beta-lactâmicos seja feito de acordo com as recomendações apresentadas a seguir.

História clínica

A história clínica deve ser o mais detalhada possível. Recomendamos o uso de questionário padronizado para a investigação das reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM)⁸, devendo-se observar:

1. O intervalo de tempo entre a exposição ao medicamento e início dos sintomas. Os sintomas de uma reação de hipersensibilidade imediata geralmente se iniciam em até uma hora após a administração da medicação.
2. A dose utilizada e o tempo de tratamento até o início da reação.
3. A presença de manifestações clínicas características de reação de hipersensibilidade imediata: urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão, anafilaxia.
4. O intervalo de tempo entre a ocorrência da reação clínica e a avaliação pelo especialista, uma vez que reatividade cutânea IgE-mediada diminui com o tempo e testes cutâneos podem se tornar negativos⁹.
5. A doença para a qual o paciente usou a medicação. Muitas vezes, principalmente em crianças, a própria infecção pode causar sintomas como urticárias e exantemas¹⁰.
6. A utilização de outros medicamentos no momento da reação, considerando a possibilidade destes estarem envolvidos na mesma.
7. O uso prévio de antibiótico beta-lactâmico, em que momento e por quanto tempo, e se houve algum sintoma sugestivo de reação.
8. Se o paciente voltou a usar beta-lactâmicos após a reação, e se houve ou não tolerância aos mesmos.
9. Qual o tipo de medicação utilizada para o tratamento da reação e como foi a resposta ao mesmo.

Testes diagnósticos *in vitro*

Existem vários métodos de investigação *in vitro* para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata aos beta-lactâmicos, mas o único disponível comercialmente é a dosagem de IgE específica para penicilina, amoxicilina e ampicilina. O método com melhor padronização atualmente para a dosagem de IgE específica é o FEIA (ImmunoCAP®). Este método tem a vantagem de não representar risco direto ao paciente em relação ao teste cutâneo e, portanto, pode ser solicitado logo no início da investigação. No entanto, devemos lembrar que sua sensibilidade ainda é baixa (12 a 25%) e um exame negativo não afasta a possibilidade de ocorrência de uma nova reação¹.

Testes cutâneos

Os testes cutâneos de leitura imediata são rápidos, de fácil execução, baixo custo e seguros. Para avaliação da hipersensibilidade à penicilina e outros antibióticos beta-lactâmicos é um método conveniente e adequado. As recomendações para a execução dos testes cutâneos são as seguintes:

1. Os testes devem ser realizados por pessoal treinado e em ambiente com suporte adequado para reversão de uma eventual reação anafilática. A incidência de reação sistêmica adversa durante o teste com penicilina é menor que 1%¹¹.

2. Os testes devem ser realizados na superfície volar do antebraço, iniciando-se com o teste de puntura. Se o teste de puntura for negativo, é indicado o teste intradérmico de leitura imediata^{2,12,13}.
3. A concentração dos reagentes utilizados para cada tipo de teste está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 - Concentrações recomendadas para os testes de puntura e intradérmico com beta-lactâmicos¹⁵

Hapteno	Dose
Penicilina G potássica	10.000 U/ml
Amoxicilina	25 mg/ml
Ampicilina	25 mg/ml
Cefalosporina	2 mg/ml

4. Uma vez que extratos com o determinante principal BPO e os secundários (MDM) não estão disponíveis em nosso meio, recomenda-se o uso da penicilina G potássica (benzilpenicilina) na concentração de 10.000 U/ml¹⁴. O preparo da solução de penicilina G potássica 10.000 U/ml está descrito na Tabela 2.

5. Utiliza-se um controle negativo (soro fisiológico) e um controle positivo (cloridrato de histamina - 10 mg/ml) para o teste de puntura. No teste intradérmico, o controle positivo não é necessário, uma vez que já foi verificada a reatividade cutânea no teste de puntura. No entanto, deve ser realizado o controle negativo^{12,13}.
6. A puntura deve ser feita com lancetas descartáveis e individuais para cada extrato, e leitura após 20 minutos^{12,13}.
7. Os testes de puntura são considerados positivos quando as pápulas são maiores ou iguais a 3 mm em relação ao controle negativo^{12,13}.
8. O teste intradérmico (TID) é realizado com 0,02 a 0,05 ml da solução de penicilina na mesma concentração do teste de puntura, e soro fisiológico como controle negativo¹³.
9. O TID é considerado positivo se o tamanho da pápula inicial aumenta ≥ 3 mm após 20 minutos^{14,15}.
10. Estes testes não têm valor e não devem ser realizados em pacientes com história de reação não IgE-mediada à penicilina, como por exemplo: hepatite, nefrite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite exfoliativa grave¹⁴.

Tabela 2 - Preparo do reagente: solução de penicilina G potássica 10.000 U/ml¹⁹

Frasco de Penicilina G potássica com 1 milhão de unidades	
Solução Estoque (validade 7 dias)	Reconstituir 1 frasco de 1.000.000 UI com 9,6 ml de soro fisiológico 0,9%. A solução estoque conterà 100.000 U/ml. Manter sob refrigeração (2 a 8 °C).
Solução Diária = Solução Final (validade 24h)	Aspirar 1 ml da solução acima (100.000 U/ml) e diluir em 9 ml de soro fisiológico. A solução final conterà 10.000 U/ml. Manter sob refrigeração (2 a 8 °C).
Frasco de Penicilina G potássica com 5 milhões de unidades	
Solução Estoque (validade 7 dias)	Injetar 8 ml de soro fisiológico 0,9% no frasco. Cada 1 ml conterà 500.000 UI de penicilina G. Aspirar 2 ml do frasco e diluir em 8 ml de soro fisiológico. A solução estoque conterà 100.000 U/ml. Manter sob refrigeração (2 a 8 °C).
Solução Diária = Solução Final (validade 24h)	Aspirar 1 ml da solução acima e diluir em 9 ml de soro fisiológico. A solução final conterà 10.000 U/ml. Manter sob refrigeração (2 a 8 °C).

11. Algumas medicações devem ser descontinuadas antes da realização dos testes, como por exemplo: anti-histamínicos (uma semana) e β -bloqueadores (48 horas). Os pacientes devem estar sem febre e sem qualquer doença infecciosa ou inflamatória¹⁵.
12. Os testes cutâneos com amoxicilina devem ser realizados na concentração de 25 mg/ml utilizando-se a apresentação parenteral. O teste de puntura é realizado com a mesma técnica descrita acima para o teste de puntura com penicilina. Se este for negativo, realiza-se o teste intradérmico com a mesma concentração utilizada para puntura, obedecendo a mesma técnica e parâmetros de interpretação utilizados pelo teste com penicilina (Tabela 1)².
13. No teste cutâneo de leitura imediata com cefalosporinas, utiliza-se a concentração de 2 mg/ml tanto para a puntura quanto para o teste intradérmico. A técnica e interpretação seguem os mesmos preceitos do teste com penicilina (Tabela 1)².
14. Em pacientes com história de reação a mais de um antibiótico β -lactâmico, o teste pode ser realizado com mais de uma classe em um mesmo momento (por exemplo: penicilina e amoxicilina, ou penicilina e cefalosporina) desde que respeitadas às normas técnicas envolvidas².
15. Testes cutâneos negativos não excluem o diagnóstico de hipersensibilidade aos β -lactâmicos².

Teste de provocação

O teste de provocação oral (TPO) é indicado apenas quando os testes cutâneos e dosagem de IgE específica são negativos². As considerações gerais para a realização de um TPO são as seguintes¹⁶:

1. Deve ser realizado de forma simples cego controlado por placebo, em ambiente hospitalar adequado para o tratamento de emergências.
2. A droga deve ser administrada em doses crescentes, com intervalos de 30 minutos entre cada etapa.
3. A primeira etapa deve ser realizada com administração de placebo, em seguida a droga nas concentrações de 10%, 20%, 30% e 40% da dose total, somando ao fim do TPO uma dose cumulativa de 100% da dose terapêutica¹⁷.
4. O paciente deve ser observado por pelo menos uma hora após a última etapa do TPO, período no qual ocorre a maior parte das reações graves.
5. Todos os pacientes devem assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, com o que o paciente admite estar ciente de como o procedimento será realizado e dos riscos implicados no mesmo.
6. Não deve ser realizado em intervalo menor do que quatro semanas da data da reação.

Administração de cefalosporina em paciente com história de reação à penicilina

As seguintes considerações devem ser observadas¹⁸:

1. Penicilinas e cefalosporinas compartilham a mesma estrutura central, o anel β -lactâmico. Estudos mostram que até 2% dos pacientes com teste cutâneo positivo com penicilina reagem a cefalosporinas, principalmente as de primeira geração, e estas reações podem ser graves ou do tipo anafiláticas.
2. Em pacientes com história de reação alérgica a penicilina e que têm indicação do uso de cefalosporinas, o teste cutâneo com penicilina deverá ser considerado. Caso este seja negativo, a cefalosporina poderá ser administrada de forma segura.
3. As reações a cefalosporinas são cerca de 10 vezes menos frequentes do que as reações a penicilinas.
4. A maior parte das reações a cefalosporinas é provavelmente desencadeada pela cadeia lateral e não pelo anel β -lactâmico.
5. Os testes cutâneos com as cefalosporinas *in natura* não são padronizados, porém, um teste cutâneo positivo com concentrações não irritantes do medicamento sugere fortemente a presença de anticorpos IgE específicos. O resultado negativo não descarta alergia a cefalosporina uma vez que o valor preditivo negativo deste teste é desconhecido.
6. Paciente com diagnóstico de reação de hipersensibilidade imediata a uma cefalosporina deverá evitar o uso futuro de outras cefalosporinas que compartilhem a mesma cadeia lateral. Tratamento com outras cefalosporinas que apresentem cadeias laterais diferentes poderá ser considerado. Entretanto, a primeira administração do medicamento deverá ser realizada em ambiente hospitalar na forma de teste de provocação.
7. Pacientes alérgicos a amoxicilina deverão evitar o uso de cefalosporinas com cadeia lateral semelhante (cefadroxil, cefprozil e cefatrizina), ou deverão recebê-los via dessensibilização rápida. Da mesma forma, pacientes alérgicos a ampicilina deverão evitar o uso de cefalosporinas de cadeia lateral semelhante (cefalexina, cefaclor, cefradina, cefaloglicina e loracarbef) ou deverão recebê-los via dessensibilização rápida.

Administração de penicilina em paciente com história de reação a cefalosporina

As seguintes considerações devem ser observadas¹⁸:

1. Pacientes com história de reação adversa a cefalosporina deverão ser submetidos a teste cutâneo e de provocação com penicilina antes de sua administração. Se o resultado for negativo, poderão receber a penicilina. Se for positivo, um antibiótico alternativo deverá ser usado ou, caso necessário, o paciente poderá ser submetido a procedimento de dessensibilização.

2. Monobactams: o aztreonam é menos imunogênico do que as cefalosporinas e a penicilina, e as reações ao aztreonam são menos comuns do que as com outros beta-lactâmicos. O aztreonam apresenta baixa reatividade cruzada com outros beta-lactâmicos, exceto com ceftazidima, que compartilha uma cadeia lateral idêntica.
3. Carbapenems: Pacientes com testes cutâneos e de provocação negativos com penicilina poderão receber carbapenems de forma segura. Estudos prospectivos recentes em pacientes com reação IgE mediada a penicilina e/ou amoxicilina apresentam teste cutâneo de leitura imediata com imipenem e meropenem positivos em 0,9% dos casos. Pacientes com teste cutâneo positivo com penicilina deverão receber carbapenem sob provocação em ambiente hospitalar supervisionado.

Abaixo descrevemos o algoritmo para diagnóstico das reações aos beta-lactâmicos, para uma abordagem prática:

1. História clínica minuciosa e coletar uma amostra de sangue para a realização da dosagem de IgE específica, se possível por CAP-FEIA.

2. Testes cutâneos de puntura e intradérmico (se necessário) com todos os reagentes envolvidos na reação (Penicilina G Potássica, aminopenicilina e/ou cefalosporina). Se algum destes for positivo, o paciente é considerado alérgico, porém se todos forem negativos, o TPO com a droga envolvida deve ser realizado.
3. O algoritmo prevê a realização dos testes cutâneos em duas etapas. Na primeira será realizado o teste de puntura com a penicilina G potássica na concentração de 10.000 UI/ml, amoxicilina 20 mg/ml e, caso haja uma cefalosporina envolvida na reação, a cefalosporina na concentração de 25 mg/ml (utilizar sempre os controles positivo e negativo).
4. Se o teste de puntura for positivo para a penicilina e amoxicilina, classifica-se o paciente como alérgico ao grupo dos beta-lactâmicos, ou seja, a reação é dirigida contra o anel beta-lactâmico e, portanto, todo o grupo deverá ser proibido.
5. Se o teste for positivo somente à amoxicilina ou à cefalosporina, o paciente é classificado como reator contra a cadeia lateral e, portanto, deverá ser evitado o uso futuro de outros medicamentos que compartilhem a mesma cadeia lateral.

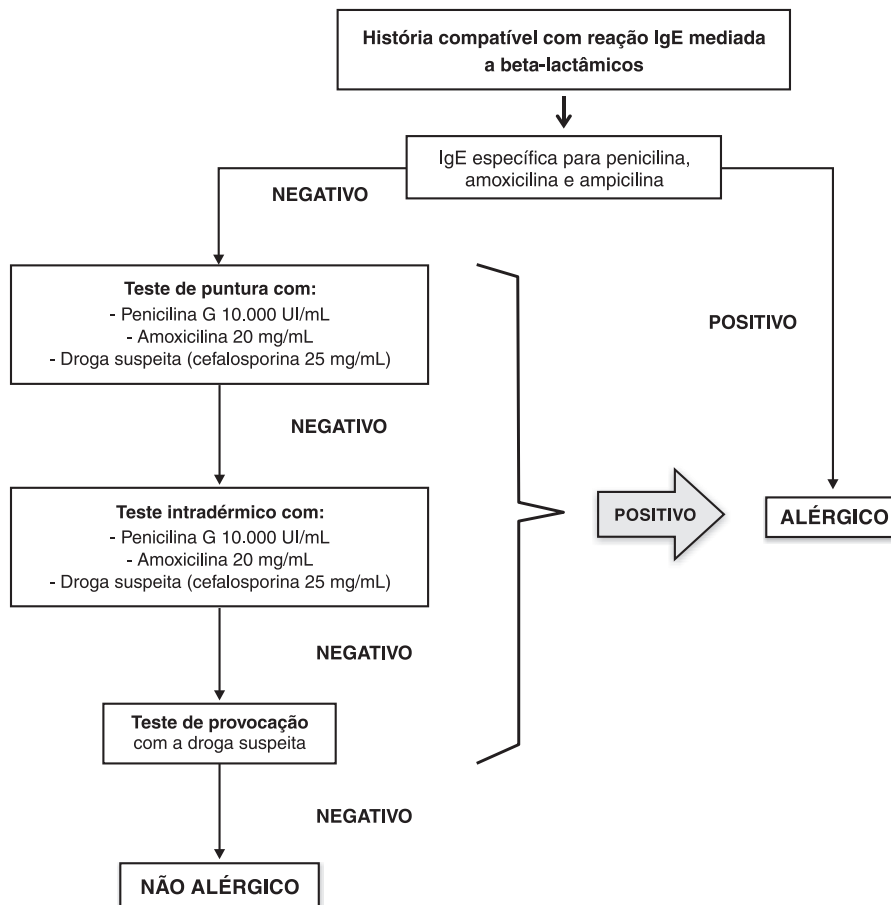


Figura 1 - Algoritmo de investigação

6. Se o teste de punção for negativo para todos os reagentes, deverá ser realizado o teste cutâneo intradérmico com os mesmos reagentes nas concentrações indicadas.
7. A interpretação do teste intradérmico será a mesma do teste de punção.
8. Caso o teste intradérmico seja negativo com todos os reagentes, o teste de provocação oral deverá ser realizado com a droga suspeita de acordo com as recomendações citadas acima para a realização deste procedimento.

A proibição de todo o grupo dos beta-lactâmicos, sem uma investigação prévia, pode implicar em maior risco que benefício em razão dos possíveis consequências como a escolha de outra droga que pode ser mais tóxica, mais cara ou com a capacidade de induzir resistência bacteriana. Assim, diante de qualquer paciente com suspeita de reação de hipersensibilidade imediata aos beta-lactâmicos, é mandatória a investigação para o esclarecimento do quadro.

Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos (GIAM)

Antonio Abílio Motta, Adriano Sá, Ana Carolina de Sousa, Cristiane Itokazu, Daniel Strozzi, Fátima Botelho, Fátima Rodrigues Fernandes, Fernanda Komaroff, José Francisco Guide Mota, Joseane Chiabai, Kleiser Mendes, Laila Sabino Garro, Loraine Landgraf, Luciana Ferrel, Magna Coelho, Maira Kawamura, Maria Inês Perello Lopes, Maria Letícia Chavarria, Marisa Ribeiro, Pedro Giavina-Bianchi, Sérgio Dortas e Tânia Gonçalves.

Referências

1. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S548-59.
2. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64(2):183-93.
3. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73.
4. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6):S637-44.
5. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):S126-37.
6. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):261-6.
7. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(4):299-303.
8. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999-1003.
9. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1):37-43.
10. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LA. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Rev bras alerg imunopatol* 2009;32(2):42-7.
11. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(1):1-7.
12. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev bras alerg imunopatol* 2005;28:73-83.
13. Kranke B, Aberer W. Skin Testing for IgE-Mediated Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29(3):503-16.
14. Geller M, Malaman M, Chavarria M, Motta A, Silva D. Alergia a penicilina: conduta alergológica. *Rev bras alerg imunopatol* 2006;29(5):194-200.
15. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-72.
16. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
17. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(4):301-6.
18. Solensky R, Khan D. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(4):259-73.
19. Ministério da Saúde. Testes de Sensibilidade à Penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST/AIDS, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1999.

Correspondência:

Dra. Maria Fernanda Malaman
Av. Senador Julio Cesar Leite, 957 - casa 35 - Aeroporto
CEP 49037-580 – Aracaju, SE
E-mail: mfmalaman@hotmail.com