

Caso clínico
ANAFILAXIA A PENICILINA

Paciente gênero masculino, 43 anos, com antecedentes prévios de crise de asma quando bebê, portador de rinite e sinusite de repetição até os dias de hoje. Apresenta quadro de úlcera e gastrite fazendo uso de medicamentos para tratamento dos sintomas.

No dia 16 de julho desse ano, por volta de 9 horas da manhã em jejum ingeriu medicamentos para tratamento da gastrite e úlcera (domperidona e dexilant®), após tomar café da manhã, ingeriu um comprimido de Clavulin® (amoxicilina 875 mg+ clavulanato 125mg) sob orientação médica para tratar um quadro de sinusite aguda. Poucos minutos após, iniciou quadro de prurido no corpo, sensação de aumento da temperatura, taquicardia e falta de ar, chegando a cair no chão pela falta de ar e sensação de perda da consciência. Sua esposa que estava perto vendo o quadro e ouvindo o barulho da respiração, imediatamente chamou SAMU, porém o paciente evoluiu rápido para perda de consciência, cianose e eliminação de secreção semelhante “baba” pela região labial, além de vômito. Nesse instante o socorro chegou entubou o paciente e levou o mesmo imediatamente para o Hospital Neurológico. Permaneceu na UTI sedado e entubado, realizou tomografia de crânio que não apresentou alterações, além de tomografia de tórax com a presença de atelectasia por presença de secreção nos alvéolos pulmonares. No dia seguinte evoluiu bem com desmame da sedação e extubação, sendo transferido para o quarto. Os médicos comentaram que o quadro de choque anafilático que o paciente apresentou foi grave, que chegou a apresentar parada cardiorrespiratória revertida com sucesso e após alta, foi encaminhado para especialidades de cardiologia, pneumologia e para o alergista e imunologista para investigação do quadro.

Paciente passou em consulta com Especialista em Alergia e Imunologia, porém, fora o relato sobre os sintomas iniciais, havia poucas informações do atendimento de emergência uma vez que tudo foi feito com muita agilidade pela equipe do SAMU, devido ao estado do paciente no início do atendimento. Na história clínica dos dados chamaram atenção do alergista, o fato de o

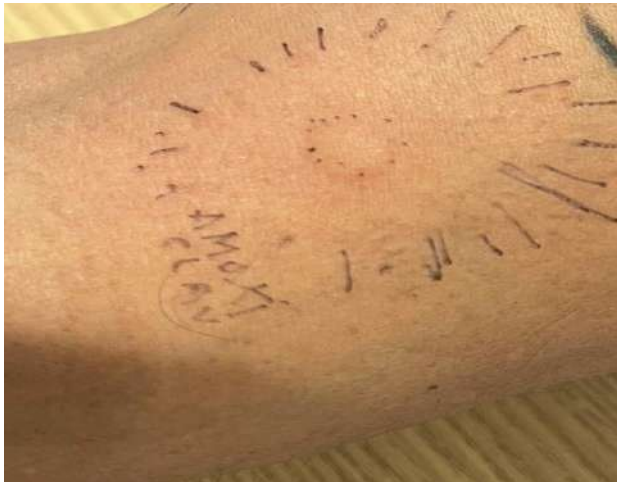
paciente já ter tomado inúmeras vezes o mesmo antibiótico para quadros de sinusite e que já havia apresentado previamente prurido intenso de couro cabeludo.

Após dosagem de IgE para amoxicilina, ampicilina e penicilina G e V negativos, foi programado testes cutâneos, com os seguintes medicamentos venosos: amoxicilina + clavulanato, ampicilina, cefazolina e ceftriaxona. O medicamento benzilpenicilina estava em falta não sendo utilizado no teste para investigação.

O teste foi realizado em ambiente adequado para reverter possível reação, paciente assinou TCLE e foi informado sobre riscos. Realizado primeiro teste cutâneo de leitura imediata (skin prick test – SPT) com concentrações não irritativas estabelecidas pela literatura de 20 mg/ml para todos os antibióticos acima. Os testes foram realizados na superfície volar do antebraço, junto com os controles positivo e negativo. O SPT é considerado positivo se após 20 minutos da realização do teste, aparecer no local uma pápula maior que 3mm de diâmetro em relação ao controle negativo. Como o resultado dos



medicamentos testados foi negativo, com pápulas finais de 0x0 mm, o teste foi continuado para a etapa intradérmica (ID) com os mesmos medicamentos e mesmas concentrações do SPT não consideradas irritativas pela literatura. O ID é considerado positivo se após aplicação de 0,02 a 0,05 ml (mais aceito 0,03ml de volume líquido injetado, idealmente no caso da classe dos beta-lactâmicos -BL) a medida da pápula final for o dobro da pápula inicial após 20 minutos da realização do teste, porém a literatura também descreve em alguns artigos que a pápula final maior que 3mm e até 5mm da pápula inicial também seria considerado positivo. Nessa etapa de teste o medicamento amoxicilina + clavulanato teve um aumento de 9x7 mm (pápula inicial) para 20x16 mm (pápula final) com área de eritema, sendo optado pela realização do teste em duplicata para afastar um possível erro na técnica do teste com irritação local. Os resultados do teste estão demonstrados nas fotos abaixo.



Após resultado do teste, paciente precisava de alternativas seguras dentro da classe dos BL. Optado por realizar teste de provocação oral (TPO) em ambiente seguro com o medicamento acetilcefuroxima via oral, dose total de 500 mg, com todos os materiais necessários para reverter possível reação.

1- Por que foi escolhido esse antibiótico?

Quando há uma reação anafilática a uma penicilina, damos preferência para fazer TPO com uma cefalosporina de cadeia lateral r1 diferente daquela que deu a reação e a acetilcefuroxima foi escolhida porque tem na via oral e assim possui mais aplicabilidade da pratica clinica.

2- Por que não foi feita provocação com ampicilina, já que o prick e ID deram negativos?

Mesmo dando negativo nos testes cutâneos a ampicilina tem uma semelhança estrutural muito grande com amoxicilina por ter radical que dá o nome às ampicilinas e por ter radical amina, então não seria adequado fazer a provocação uma vez que a anafilaxia foi grave e o valor do teste cutâneo não e de 100% uma vez que testamos a droga na sua forma nativa.

Novamente informado ao paciente os riscos, assinado termo de consentimento e realizado seguintes etapas com intervalo de 30 minutos entre uma e outra:

- Placebo
- 1% dose total
- 9% dose total
- 90% dose total com observação final de mais 1 hora pelo risco da reação anterior apresentada com amoxicilina + clavulanato.

Entre cada intervalo avaliou-se sinais subjetivos e objetivos (sinais vitais e exame físico do paciente). Teste aconteceu sem intercorrências e no final paciente foi liberado com relatório para receber com segurança se necessário antibióticos da classe BL, exceto aqueles que apresentavam cadeia lateral idêntica ou alguma similaridade na molécula que pudesse levar a risco de reatividade cruzada com amoxicilina (vide tabela 1). Ou seja, foi orientado a não usar penicilinas, como ampicilina, entra outras, e as cefalosporinas: cefadroxil e cefaclor que podem ter alguma semelhança estrutural com a amoxicilina (que são os BL com cadeia idêntica ou similar comercialmente disponíveis no Brasil), os demais BL foram liberados (vide tabela 1)

Resumo dos betalactâmicos disponíveis no mercado brasileiro e que compartilham alguma similaridade entre as cadeias laterais R1 ou R2

Cadeia R1 similar ou idêntica	Cadeia R2 similar ou idêntica
Benzilpenicilina, Amoxicilina, Ampicilina, Piperacilina, Cefalexina, Cefaclor e Cefadroxil	Cefalexina e Cefadroxil
Cefalotina e Cefoxitina	Cefalotina, Cefuroxima, Cefoxitina e Cefotaxima
Ceftriaxone, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefepime, Ceftarolina e Aztreonam	

Modificado de Chaudhry S.B. et al.²⁰.

Questionamentos e comentários:

1- Qual o diagnóstico do paciente? Qual principal suspeito?

De acordo com os critérios clínicos da WAO paciente teve um quadro de anafilaxia, quadro de início agudo poucos minutos após ingestão medicamento com prurido intenso em nuca e couro cabeludo, com envolvimento respiratório simultâneo, com dispneia, sendo que os demais parâmetros da parte respiratória não temos dados para avaliar; e com sintomas cardiovasculares chegando a comprometimento circulatório grave com parada cardiorrespiratória. Segue abaixo tabela mostrando essa classificação (tabela 2- retirada do livro Ler Anafilaxia²)

ANAFILAXIA É ALTAMENTE PROVÁVEL QUANDO PELO MENOS UM DOS DOIS CRITÉRIOS ABAIXO ESTÁ PRESENTE

1. Início agudo (minutos a algumas horas) de sintomas cutâneos e/ou mucosos (urticária generalizada, prurido, "flushing", edema de lábios, língua e/ou úvula)

E envolvimento simultâneo de pelo menos um dos três itens abaixo:

- A. Comprometimento respiratório (dispneia, broncoespasmo/sibilância, estridor, redução do pico de fluxo, hipoxemia)
 - B. Redução da Pressão Arterial, associada a disfunção em órgãos alvo (em geral, hipotonia (colapso), síncope, incontinência)
 - C. Sintomas gastrointestinais graves (cólicas intensas, vômitos repetidos, especialmente após exposição a alérgenos não alimentares)
2. Início agudo de hipotensão ou broncoespasmo ou envolvimento laríngeo, após exposição (minutos a algumas horas) a uma alérgeno conhecido (ou altamente provável) para este paciente, mesmo na ausência de sintomas cutâneos.
-

Tabela 2- Diagnóstico de anafilaxia

O principal suspeito, pelo tempo de exposição, foi o antibiótico Clavulin, da classe dos BL. As reações aos antibióticos BL constituem a causa mais frequente de reação a fármacos mediadas por mecanismos imunológicos conhecidos, sendo a reação apresentada pelo paciente classificada como imediata, ou seja, aquela que acontece em 1 até 6 horas após ingestão do medicamento.

- 2- A investigação diagnostica está correta ou podemos apenas excluir a classe de medicamentos?

Inicialmente, diante de quadro de anafilaxia grave como esse, que chegou até a parada cardiorespiratória, devemos, quando disponíveis comercialmente, lançar mão dos testes in vitro, pelo perfil de segurança, já que não são realizados diretamente no paciente. No nosso caso a dosagem de IgE sérica específica para BL foi solicitada (penicilina G e V, amoxicilina e ampicilina), porém a sensibilidade deste teste é muito baixa e muitas vezes dosa-se um epítipo da molécula que não é o responsável pela reação. Portanto, um teste negativo não descarta a etiologia e indica necessidade de prosseguir com a investigação³.

A próxima etapa são os testes cutâneos de leitura imediata, iniciando-se pelo SPT, que no caso dos BL idealmente deve ser realizado com

benzilpenicilina (penicilina cristalina), representante de um dos determinantes menores do produto de degradação da penicilina. Deve-se fazer o teste com a medicação na forma parenteral com a droga suspeita, se tal forma for disponível. Caso não tenha essa disponibilidade, fazer o teste com algum BL que possua cadeia lateral semelhante ao da droga suspeita, ou se possível até com essas duas opções, e com alguma cefalosporina de cadeia lateral diferente, (conforme tabela 1). Quanto mais extratos são utilizados no teste e - principalmente se tivesse disponível no Brasil o determinante maior da penicilina ou PPL - maior a acurácia dos testes cutâneos com BL.

Como não havia benzilpenicilina disponível(*), nosso paciente foi investigado com a droga suspeita, amoxicilina + clavulanato venoso, ampicilina (também uma aminopenicilina, semelhante à amoxicilina, mas com cadeia lateral R1 diferente, com cefazolina (que não tem semelhança e similaridade com nenhum BL, sendo ela seletiva / isolada) e ceftriaxona, ou seja, duas cefalosporinas de geração e cadeias laterais R1 diferentes da suspeita amoxicilina.

Quando o SPT é negativo deve-se ir para etapa de ID, que torna o teste mais sensível ao diagnóstico. No caso acima essa etapa foi positiva para o medicamento suspeito descrito na história clínica, ou seja, amoxicilina +clavulanato, mostrando um aumento de mais que o dobro da pápula inicial, sendo inclusive realizado em duplicata para evitar dúvidas de técnica quanto a realização do teste, permitindo fechar o diagnóstico, comprovar o mecanismo de hipersensibilidade da reação e evitando assim que na etapa seguinte (provocação, que, aliás, é o padrão ouro de diagnóstico) fosse utilizado o suspeito da reação.

Através desse racional, podemos concluir que a reação é IgE mediada e contra a cadeia lateral ou a algum outro epítopo da amoxicilina, como o radical que dá nome às penicilinas (tiazolidina) ou à amina presente na amoxicilina e não contra o anel betalactâmico, o que faria o paciente ser alérgico a todo o grupo.

(*) – Não confunda Benzilpenicilina benzatina (Benzetacil®) com Benzilpenicilina Potássica (penicilina G potássica ou benzilpenicilina potássica). Benzilpenicilina benzatina não é indicada para teste às penicilinas.

3- Devemos parar nesse caso após achar o suspeito? Qual a importância dessa investigação?

Em algumas reações a medicamentos quando não temos alternativas dentro da classe ou quando a reatividade cruzada não é bem conhecida, estratificando o risco e avaliando a gravidade da reação, parar na etapa dos testes cutâneos quando achamos o suspeito seria a opção mais sensata a fazer, porém, no caso dos BL, prosseguir com a etapa de teste de provocação (TP), significa liberar alternativas seguras dentro de uma classe de antibióticos que tem muita importância no tratamento de uma série de quadros infecciosos e doenças bacterianas. Para chegar a essa etapa e raciocinar qual será a melhor opção de medicamento, que seja não só pensar na mais segura, mas que permita liberar a maior quantidade de opções dentro da classe, devemos raciocinar baseado nos conhecimentos que temos de reatividade cruzada para esse grupo de medicamentos.

Os anticorpos da classe IgE podem se ligar ao anel BL, anel adjacente (que separa os BL em subgrupos, como penicilinas, cefalosporinas, etc.) ou às cadeias laterais, constituindo a base da reatividade cruzada. Mais recentemente, vem sendo demonstrado que essa reatividade entre os BL é desencadeada principalmente pela semelhança ou identidade estrutural entre as cadeias laterais dos fármacos, levando a entender que esse seja o epítopo na maior parte das reações de hipersensibilidade.

Estudos relatam uma reatividade cruzada entre benzilpenicilina e penicilinas semissintéticas, principalmente as aminopenicilinas, por compartilharem o grupo amino na cadeia lateral R1, porém, alguns indivíduos alérgicos às aminopenicilinas podem tolerar a benzilpenicilina.

Em relação à reatividade cruzada com cefalosporinas, os estudos mostram que indivíduos com alergia IgE mediada às penicilinas podem ser submetidos a tratamento com cefalosporinas de cadeia lateral R1 distinta, mas que preferencialmente tenham testes negativos para esse antibiótico antes da

administração terapêutica. No caso do nosso paciente, foi feito TPO com acetilcefuroxina, que tem cadeia lateral R1 diferente da amoxicilina, mas ele não foi testado na etapa de teste cutâneos, devido à dificuldade achada para conseguir esse medicamento venoso. Porém outras cefalosporinas de cadeia lateral diferente da amoxicilina foram testadas e vieram negativas, levando a uma maior segurança e ideia de que o anel BL não estava envolvido na reação do paciente. A tabela 1 permite ter uma ideia da reatividade cruzada entre os BL, porém o conhecimento da estrutura química é fundamental para essa avaliação.

Muitos pacientes se rotulam alérgicos à penicilina, porém quando a investigação é feita de maneira correta, mais de 95% dos pacientes toleram essa classe de medicamentos e mesmo aqueles verdadeiramente alérgicos dentro do grupo, dependendo do mecanismo da reação e da estratificação de risco, têm alternativas dentro da classe para uso. A utilização de fármacos alternativos e de amplo espectro de outras classes, como quinolonas, elevam os custos, aumentam a seleção de cepas resistentes e podem não tratar de maneira adequada a infecção em vigência.

Referências Bibliográficas:

- 1- Menezes UP, Aun MV, Felix MMR, Rodrigues AT, D` Onofrio-Silva AC, Aquino DNS, et al. Reatividade cruzada entre betalactâmicos: uma abordagem prática. Arq Asma Alerg Imunol.2021;5 (4):371-84.
- 2- Livro Ler Anafilaxia (Asbai) – <https://asbai.org.br/ler-anafilaxia/>
- 3- Felix MMR, Aun MV, Menezes UP, Queiroz GR, Rodrigues AT, D` Onofrio-Silva AC et al. Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. Einstein (São Paulo).2021;19 eMD5703.

Colaboraram neste caso:

Nathalia Kelmann

Renata Parrode

Elaine Gagete

