

# Avaliação da sensibilização à penicilina G em adolescentes com febre reumática

## *Evaluation of penicillin G sensitization in adolescents with rheumatic fever*

Data de recepção / Received in: 01/12/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/07/2012

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (4): 281-290

Mara Felix<sup>1,2</sup>, Fábio Kuschnir<sup>2,3</sup>, Nádia Aoun<sup>4</sup>, Flávio Sztajnbock<sup>5,6</sup>, Antonio Cunha<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Pediatria da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil

<sup>4</sup> Cardiologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil

<sup>5</sup> Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil

<sup>6</sup> Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil

## RESUMO

**Fundamentos:** A penicilina é o antibiótico de primeira escolha para profilaxia primária e secundária da febre reumática (FR). O diagnóstico incorreto de alergia à penicilina nestes doentes exclui uma opção terapêutica de elevada eficácia e baixo custo. **Objectivo:** Estimar a prevalência de sensibilização à penicilina G entre adolescentes com FR. **Métodos:** Estudo transversal realizado no Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) – UERJ em doentes entre 12 e 19 anos. Durante a consulta de rotina, aplicou-se questionário com dados sobre hipersensibilidade imediata à penicilina e testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) por picada e intradérmicos com penicilina G 10 000UI/mL e testes por picada com aeroalergénios (AL). O número total de injeções de penicilina benzatina (IPB) utilizadas para profilaxia secundária desde o diagnóstico da FR até à data do questionário foi calculado para cada doente. Diferenças em relação ao sexo, idade e atopia entre reatores (R) e não-reatores (NR) ao TCLI para penicilina foi avaliada através de  $\chi^2$  e pelo teste t de Student para IPB ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Ao longo de 2009, avaliaram-se 75 doentes (37 do sexo feminino), com média de idade de  $15,9 \pm 2,1$  anos. Destes, 8% apresentaram TCLI positivos para penicilina. História de reacção prévia do tipo imediata à penicilina foi vista em 2R (33,3%) e 2NR (2,9%) [RP=11,5; IC95%:1,9-67]. Não houve diferença significativa entre R e NR em relação ao sexo e idade. Todos os reatores tinham história de asma e/ou rinite

e TCLI positivos para AL. Entre os NR estes percentuais foram respectivamente de 39,1% e 20,3%. **Conclusões:** A penicilina G potássica mostrou ser um reagente seguro e capaz de confirmar a sensibilização à penicilina nos doentes com história de hipersensibilidade imediata a este fármaco. Trata-se de um exame simples, de baixo custo, de extrema importância para avaliação destes doentes, principalmente daqueles com FR.

**Palavras-chave:** Adolescente, alergia, criança, febre reumática, penicilina.

## ABSTRACT

**Background:** Penicillin is the antibiotic of first choice for primary and secondary prophylaxis of rheumatic fever (RF). The incorrect diagnosis of penicillin allergy in these patients excludes a therapeutic option with high efficiency and low cost. **Objective:** Estimate the prevalence of sensitization to penicillin among adolescents in treatment for RF. **Methods:** Cross-sectional study conducted at the Center for Adolescent Health – State University of Rio de Janeiro, with patients between 12-19 years. During a routine visit, they underwent a questionnaire with data about immediate hypersensitivity to penicillin, skin tests (ST) with benzylpenicillin 10.000UI/mL (prick and intradermal) and prick tests with aeroallergens (AL). The total number of injections of benzathine penicillin (TBP) used for prophylaxis from diagnosis of RF to the date of the questionnaire was calculated for each patient. Differences in relation to gender, age and atopy among reactors (R) and non-reactors (NR) to ST for penicillin were analyzed by  $\chi^2$  test and those on the TBP by Student's t-test (significant  $p < 0.05$ ). **Results:** Between January to December 2009, we evaluated 75 patients (37 female; mean age:  $15.9 \pm 2.1$  years). Of these, 8% were positive ST for penicillin G. History of previous adverse reaction to penicillin was seen in 2 R (33%) and 2 NR (2.9%) (RP=11.5; 95%CI: 1.9-67). There was no significant difference between R and NR in relation to gender and age. All R had history of asthma and/or rhinitis and positive ST for AL while among NR these percentages were 39.1% and 20.3% respectively. **Conclusions:** Benzylpenicillin proved to be safe and able to confirm sensitization in patients with a history of immediate hypersensitivity to this drug. This is a simple test with low cost and very important for the evaluation of these patients, especially those with RF.

**Key-words:** Adolescents, allergy, children, penicillin, rheumatic fever.

## INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) e a cardiopatia reumática crônica (CRC) são complicações não supurativas da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A<sup>1</sup>. A FR afeta principalmente crianças e adultos jovens de países em desenvolvimento<sup>1</sup>. No Brasil, são registados cerca de 30 mil novos casos de FR por ano, dos quais 50% apresentam lesões cardíacas significativas<sup>1</sup>.

O diagnóstico da FR é essencialmente clínico<sup>1</sup>. Define-se um caso de FR quando há evidência de infecção estreptocócica anterior, além da presença de dois critérios maiores de Jones (cardite, artrite, coreia de Sydenham, eritema marginado e/ou nódulos subcutâneos) ou um critério maior e dois menores (febre, artralgia, elevação dos reagentes de fase aguda – velocidade de sedimentação e proteína c-reativa, e/ou intervalo PR prolongado no eletrocardiograma)<sup>2,3</sup>.

A prevenção da FR pode ser classificada como primária ou secundária<sup>1</sup>. Na profilaxia primária, o principal ob-

jetivo é evitar o primeiro surto de FR através do tratamento da amigdalite estreptocócica. A penicilina benzatina IM (600 000 UI para peso < 20kg e 1 200 000 UI para ≥ 20kg) em dose única é o fármaco de escolha. Outras alternativas para o tratamento incluem: penicilina V, amoxicilina e ampilina. Nos alérgicos à penicilina, a eritromicina é a opção de primeira escolha<sup>4,5</sup>.

Na profilaxia secundária, o objetivo é impedir a recorrência da doença após o primeiro episódio. Está indicada em todos os doentes com FR e naqueles com evidências definitivas de CRC<sup>1</sup>. A penicilina benzatina IM (dose igual à do tratamento), utilizada de 21 em 21 dias, é o fármaco mais eficaz na prevenção secundária da FR. Nos alérgicos à penicilina, a sulfadiazina, usada diariamente, é a opção terapêutica<sup>1,5</sup>. O diagnóstico incorreto de alergia à penicilina nestes doentes exclui uma opção terapêutica de elevada eficácia e baixo custo<sup>1</sup>.

A frequência geral de alergia a antibióticos beta-lactâmicos é de aproximadamente 2%<sup>6,7</sup>. A ocorrência de anafilaxia é estimada em 0,01 a 0,05% dos doentes tratados com penicilina<sup>6,7</sup>. Já as reações anafiláticas fatais ocorrem em 0,002% dos doentes tratados<sup>7</sup>. Entretanto, a percepção geral de alergia à penicilina na população é de 10 a 15%<sup>6,7</sup>. Estas reações ocorrem mais frequentemente em mulheres entre os 20 e os 49 anos de idade e naqueles com história de reação prévia ao antibiótico<sup>7,8</sup>. A via de administração e a frequência de uso do fármaco também são fatores de risco importantes, sendo encontrada uma incidência maior de reações anafiláticas na administração parenteral e nos doentes com exposições repetidas a este antibiótico<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico de hipersensibilidade imediata à penicilina pode ser avaliado através da história clínica (aparecimento de sintomas em até 1 hora após o uso do fármaco), testes cutâneos de leitura imediata (por picada e intradérmicos), determinação de IgE específica sérica e, por último, provas de provocação oral<sup>9-13</sup>. O *European Network for Drug Allergy* (ENDDA) elaborou vários algoritmos para investigação das reações imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. Segundo revisão recente do ENDDA, os principais reagentes a serem testados são: o PPL

(benzilpeniciloil), o MDM (mistura de determinantes secundários) e a amoxicilina<sup>14</sup>. Além disso, considerando os dados de um estudo de Romano *et al*, sugere-se a utilização da benzilpenicilina na concentração de até 10 000 UI/mL<sup>15</sup>. Este reagente pode melhorar a sensibilidade da investigação, quando usado em conjunto com os demais reagentes<sup>15</sup>. O PPL e o MDM não estão disponíveis comercialmente no Brasil. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda como alternativa diagnóstica a realização do teste de hipersensibilidade imediata (por picada e intradérmico) com penicilina G potássica (benzilpenicilina) na concentração de 10 000 UI/mL<sup>16</sup>.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência de sensibilização à penicilina G em adolescentes com diagnóstico de FR, sob tratamento ou não com penicilina benzatina para profilaxia secundária da doença, e fatores associados com esta sensibilização.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal realizado nos ambulatórios de Reumatologia e de Cardiologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

Cerca de 150 doentes com FR são acompanhados regularmente nos referidos serviços. Durante o período de 1 ano, o investigador responsável foi pelo menos uma vez por semana ao NESA para seleção dos doentes e realização do estudo. De acordo com a ordem de chegada, foram selecionados consecutivamente adolescentes entre 12 e 19 anos com diagnóstico de FR confirmado por reumatologista ou cardiologista pediátrico baseado nos critérios de Jones<sup>1,2</sup>.

Após a seleção inicial, aplicou-se questionário padronizado para investigação de hipersensibilidade imediata à penicilina<sup>16</sup>. Este instrumento foi constituído por perguntas fechadas e avaliou fatores demográficos, como idade e sexo, e também aqueles relacionados ao uso prévio de penicilina, duração do tratamento de FR, presença de

doenças alérgicas respiratórias, como asma e rinite, e a história prévia de alergia do tipo imediata à penicilina, incluindo os sinais e sintomas apresentados pelo doente. Para fins de análise, foi calculado o número total de injeções profiláticas de penicilina benzatina (IPB) para cada doente, dividindo-se o número total de dias entre o início do tratamento e a data de preenchimento do questionário por 21, considerando-se o intervalo de aplicação desta medicação de 21 em 21 dias.

Para avaliação de hipersensibilidade imediata, após o preenchimento do questionário os participantes foram submetidos a testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) com penicilina G potássica na concentração de 10 000 UI/mL<sup>14,16</sup> (por picada e intradérmicos), e como controlos negativo e positivo, respectivamente, solução salina e cloridrato de histamina (10 mg/mL).

Além disso, a fim de se avaliar a presença de atopia, realizaram-se na mesma ocasião TCLI por picada com os seguintes extratos alergénicos: ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*); fungos (*Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus fumigatus*) e baratas (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana*), epitélio de gato e epitélio de cão (FDA-Allergenic®, Rio de Janeiro, Brasil). Atopia foi definida pela positividade no TCLI para pelo menos um dos aeroalergénios (AL) testados.

Os testes por picada foram realizados na face anterior do antebraço, sendo utilizadas lancetas descartáveis e individuais para cada extrato, com leitura imediata (após 15 minutos da aplicação dos extratos). Foram considerados positivos os que apresentaram pápulas  $\geq 3$  mm na presença de controlo negativo igual a zero<sup>14,16</sup>. Nos casos em que o teste por picada para a penicilina foi negativo, realizou-se teste intradérmico (TID) com 0,02 mL de soro fisiológico e penicilina G 10 000 UI/mL<sup>14,16</sup>, sempre na mesma concentração, independentemente de história de reação alérgica prévia. Os doentes com relato de anafilaxia prévia à penicilina foram excluídos do estudo. Foi realizada apenas leitura imediata do TID, sendo considerado positivo se o tamanho da pápula inicial aumentasse  $\geq 3$  mm após 15 minutos<sup>14,16</sup>. Todos os testes foram realizados em

ambiente hospitalar, com suporte adequado para reversão de uma eventual reação anafilática.

Foram excluídos doentes com história de reação não anafilática grave à penicilina, como por exemplo hepatite, nefrite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa grave. Além disso, excluíram-se doentes em uso de medicações que pudessem interferir com as respostas aos TCLI, como anti-histamínicos e corticosteróides, ou dificultar o tratamento de uma possível reação alérgica durante a realização destes procedimentos, como  $\beta$ -bloqueadores, e doentes com dermatografismo, gestantes e/ou doentes que estivessem amamentando<sup>16</sup>.

Os dados foram analisados no aplicativo SPSS 13 (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos da América). As variáveis categóricas foram descritas através de distribuições de frequência e as contínuas através de médias, desvios-padrões (DP) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para avaliação de diferenças entre o número total de IPB e presença de sensibilização à penicilina, utilizou-se o teste t de Student. Diferenças de proporções entre aqueles com testes positivos para penicilina (reatores [R]) e testes negativos para a penicilina (não-reatores [NR]) em relação ao sexo, idade e presença de atopia foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado e utilizados razão de prevalência (RP) e seus respectivos IC95% para avaliar a força das associações. Considerou-se significativo  $p \leq 0,05$ .

Foram obtidos termos de consentimento livres e esclarecidos dos responsáveis e assentimento verbal dos adolescentes. Os doentes e/ou responsáveis que não assinaram o termo de consentimento foram excluídos. O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERJ.

## RESULTADOS

No período de janeiro a dezembro de 2009, foram selecionados 76 doentes, porém um adolescente não assentiu com a realização dos testes e foi excluído do estudo. Foram avaliados 75 doentes com diagnóstico de FR,

37 do sexo feminino, com idade média de  $15,9 \pm 2,1$  anos. Desse total, 6 doentes (8%) apresentaram positividade ao teste com penicilina G. As principais características demográficas e clínicas dos reatores (R) e não-reatores (NR) estão descritas no Quadro 1. De entre os reatores, 2 tinham história de reação alérgica prévia do tipo imediata à penicilina (33,3%) e não estavam sob tratamento com penicilina benzatina para profilaxia secundária de FR. Do mesmo modo, observou-se história de reação prévia à penicilina em 2 não-reatores (2,9%) [RP=11,5; IC95%:1,9-67]. Não houve diferença significativa entre reatores e não-reatores em relação ao sexo e idade. A média de IPB foi de  $77,2 \pm 67,7$  e  $107,5 \pm 50,8$ , respectivamente para R e NR ( $p < 0,001$ ). Na realização deste cálculo, os doentes que não estavam em uso de penicilina por história de reação prévia foram excluídos. Considerou-se que os

doentes em uso de penicilina estavam em uso regular deste medicamento, situação que seria a ideal, mas que pode não corresponder à realidade. Todos os reatores tinham história de alergia respiratória (asma e/ou rinite) e positividade para pelo menos um AL testado, enquanto entre os não-reatores estes percentuais foram respectivamente de 39,1% e 20,3%. A prevalência de sensibilização para os aeroalergénios testados foi significativamente maior entre os reatores a penicilina, exceto para o epitélio de cão onde não se observou diferença entre os dois grupos (Quadro 1).

Dos doentes que apresentaram positividade no teste cutâneo com penicilina G, 4 foram por picada e 2 no TID. As características de reatividade cutânea (tamanho da pápula nos testes cutâneos) e história clínica de reação alérgica destes doentes estão descritas no Quadro 2.

**Quadro 1.** Associações entre as características demográficas, clínicas e resultados dos testes cutâneos de doentes reatores e não-reatores ao teste de sensibilidade à penicilina

Características	Reatores (n=6)	Não-reatores (n=69)	RP	IC 95%±	p
Sexo feminino	3 (50%)	34 (49,3%)	1,01	0,44-2,34	0,97*
Idade em anos	$15,8 \pm 1,3$	$15,9 \pm 2,2$			0,89†
No de injeções‡	$77,2 \pm 67,7$	$107,5 \pm 50,8$			<0,001†
História prévia de reação	2 (33,3%)	2 (2,9%)	11,5	1,9-67	<0,001*
Alergia respiratória	6 (100%)	27 (39,1%)	2,5	1,9-3,4	0,0042*
<b>Testes com aeroalergénios</b>					
Qualquer TCLI positivo	6 (100%)	14 (20,3%)	4,9	3,0-7,8	<0,001*
<i>D. pteronyssinus</i>	5 (83,3%)	11 (15,9%)	5,2	2,7-10	<0,001*
<i>D. farinae</i>	4 (66,7%)	13 (18,8%)	3,5	1,6-7,4	0,007*
<i>B. tropicalis</i>	6 (100%)	11 (15,9%)	6,3	3,6-10,7	<0,001*
Fungos	5 (83,3%)	5 (7,2%)	11,5	4,6-28,7	<0,001*
Barata	3 (50%)	6 (8,7%)	5,7	1,9-17,3	0,003*
Epitélio de gato	3 (50%)	3 (4,3%)	11,5	2,9-45,0	<0,001*
Epitélio de cão	0 (0%)	1 (1,4%)	0	0-233,6	0,76*

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança 95%.

\* Teste  $\chi^2$ ; † Teste t-Student.

‡ Incluídos somente aqueles em uso de penicilina (4 reatores e 68 não-reatores).

**Quadro 2.** Características da reatividade cutânea e história clínica de reação alérgica nos doentes com testes cutâneos positivos para penicilina

Doentes	Idade (anos)	Sexo	Picada†	TID‡	Reação alérgica prévia a beta-lactâmicos
1	15	M	5 mm	∅*	Não
2	15	M	N	5 mm	Não
3	17	F	3 mm	∅	Não
4	17	F	3 mm	∅	Sim (urticária/angioedema após PEN IM)
5	17	M	4 mm	∅	Sim (urticária/angioedema após PEN IV e AMX))
6	14	F	N	5 mm	Não

† Tamanho da pápula no teste por picada com penicilina G;

‡ Tamanho da pápula no teste intradérmico com penicilina G;

M: masculino; F: feminino;

N: negativo; \*∅: não realizado;

PEN: penicilina; AMX: amoxicilina;

IM: intramuscular; IV: intravenoso

Naqueles com teste por picada positivo, não foi realizado TID. Entre os com história prévia de reação alérgica e testes positivos para penicilina, o doente 4 relatou ter apresentado urticária e angioedema poucos minutos após a administração de penicilina intramuscular e o doente 5 aparecimento de urticária e angioedema minutos após infusão de penicilina intravenosa e também após uso de amoxicilina oral. Ambos mostraram positividade no teste por picada. Não foram realizadas provas de provocação oral nestes dois doentes. Ambos foram orientados a manter a profilaxia alternativa com sulfadiazina. Os doentes que apresentaram sensibilização (teste cutâneo positivo para penicilina G), mesmo sem história de reação alérgica prévia, também foram orientados a utilizar profilaxia anti-biótica alternativa com sulfadiazina.

Os dois doentes com história de reação alérgica do tipo imediata que apresentaram testes cutâneos negativos foram submetidos a provas de provocação oral com penicilina V oral dentro de ambiente hospitalar. Como não apresentaram reações de hipersensibilidade durante a provocação, receberam injeção de penicilina benzatina IM conforme esquema habitual utilizado para a profilaxia de FR e não apresentaram reações alérgicas durante o período

de observação de 1 hora. Desde então, mantiveram a profilaxia com a penicilina benzatina.

Os doentes sem história de alergia à penicilina e com testes cutâneos negativos foram submetidos à aplicação de penicilina benzatina e não apresentaram reação imediata no período de 1 hora. Eles continuaram esquema de profilaxia com penicilina benzatina IM de 21 em 21 dias.

## DISCUSSÃO

A frequência de sensibilização para penicilina observada na nossa amostra foi de 8%. Estudo semelhante realizado na Tailândia analisou a sensibilização à penicilina em 141 doentes com FR utilizando TCLI com penicilina G e PPL, encontrando uma frequência de positividade de 12,7%<sup>17</sup>.

Cetinkaya *et al* estudaram a sensibilização à penicilina em 147 crianças de Istambul entre os 6 e os 13 anos sem história de alergia a este fármaco, que haviam recebido penicilina por pelo menos três vezes nos últimos 12 meses, encontrando positividade em 15 doentes, 10,2%, sendo 12 ao PPL e 3 ao MDM<sup>18</sup>. Na população em geral, com história desconhecida ou negativa para alergia à penicilina, a

frequência de positividade nos TCLI para penicilina é variável de 2 a 7%<sup>19</sup>, semelhante, no seu limite superior, à encontrada no nosso estudo.

O *International Rheumatic Fever Study Group* (IRFSG) acompanhou 1790 doentes com FR sem história prévia de alergia à penicilina de 11 países por 6 a 24 meses. Destes, apenas 3,2% apresentaram reações alérgicas ao fármaco. Houve 4 episódios de anafilaxia, sendo todos em doentes acima dos 12 anos de idade e com cardiopatia reumática, representando uma incidência de 0,2% (1,23 reações / 10 000 injeções), e apenas um óbito, com incidência de 0,05% (0,31/10 000 injeções). Além disso, a FR recorreu em 0,45% dos que receberam penicilina benzatina comparados com 11,5% dos que não aderiram ao tratamento. Baseados nos achados deste estudo, os autores concluíram que os benefícios da profilaxia superam em muito os riscos de uma reação grave à penicilina<sup>20</sup>.

A atopia tem sido relacionada com reações anafiláticas mais graves aos fármacos em geral<sup>8</sup>. No nosso estudo, todos os doentes sensíveis à penicilina apresentaram TCLI positivo a pelo menos um aeroalergénio. Além disso, encontramos forte associação entre história de doença alérgica respiratória, como asma e rinite, e sensibilização à penicilina. Este último achado foi similar ao estudo de Sarti que, ao classificar atopia como a presença de história pessoal de doença alérgica respiratória, mostrou uma maior prevalência de TCLI positivos para penicilina entre os atópicos, porém sem alcançar significância estatística<sup>21</sup>. Apter *et al* também encontraram que a história pessoal de atopia seria um fator de risco para alergia à penicilina. Entretanto, na análise multivariada, este fator perdeu o significado estatístico<sup>22</sup>.

A frequência de uso de determinado fármaco é considerado um fator de risco para reações alérgicas a este mesmo fármaco<sup>8</sup>. Por esta razão, optamos pela realização deste estudo em doentes com FR, presumidamente de maior risco pela exposição repetida a este medicamento. Entretanto, surpreendentemente, encontramos um maior risco de sensibilização entre os adolescentes que receberam um número menor de injeções. Devemos ressaltar

que neste cálculo foi considerada a utilização regular da penicilina por todos os doentes em profilaxia secundária. Assim, na nossa amostra, observamos uma sensibilização mais precoce à penicilina naqueles com um menor tempo de tratamento. Talvez apenas o uso repetido de penicilina não contribua para aumentar o risco de sensibilização e/ou reação alérgica ao fármaco, e sejam necessários outros cofatores, como a presença de atopia, demonstrada pela sensibilização a aeroalergénios, para elevar este risco. Entretanto, conforme foi dito anteriormente, os valores encontrados no nosso estudo podem não corresponder ao real uso da medicação.

Solensky *et al* demonstraram que, nos doentes com história de alergia à penicilina e testes negativos, a utilização de cursos repetidos de penicilina não levou à ressensibilização<sup>23</sup>. O IRFSG mostrou que a incidência de reações alérgicas em doentes com FR em uso de penicilina por 6 a 24 meses não diferiu daquela de doentes que receberam tratamento de curto prazo com penicilina parenteral<sup>20</sup>. O estudo de Strannegård *et al* também não demonstrou diferença na frequência de anticorpos IgE para penicilina em doentes que fizeram profilaxia com penicilina por curto ou longo prazo<sup>24</sup>.

A história clínica é considerada instrumento de suma importância na avaliação da alergia a fármacos. A natureza da reação, o tempo entre a administração e o início dos sintomas, o tipo de fármacos utilizados no momento da reação, a ocorrência de melhoria clínica após a suspensão do fármaco suspenso e a presença de doenças concomitantes constituem pontos-chaves da investigação diagnóstica<sup>25,26,27</sup>.

Os nossos resultados também demonstram o valor da anamnese no diagnóstico de alergia à penicilina, pois houve associação estatisticamente significativa entre a presença de história prévia de alergia à penicilina e TCLI positivos para este medicamento. Quando doentes com história e testes cutâneos positivos recebem penicilina, a incidência de reações alérgicas clinicamente significativas descrita em diferentes estudos varia de 65% a 73%<sup>10-13</sup>.

Após obtenção de uma história clínica detalhada, a realização de testes cutâneos para penicilina é considera-

do procedimento de grande valor na investigação de reações imediatas mediadas por IgE<sup>25-27</sup>. Testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer, sendo a incidência de TCLI positivos entre doentes com história negativa de  $\leq 7\%$ . A incidência de reações imediatas em doentes com história positiva e TCLI negativos é provavelmente menor que  $1\%$ <sup>10-13</sup>.

A sensibilidade do teste cutâneo para o PPL é de 22% e para o MDM é de 21%<sup>13</sup>. Por outro lado, a especificidade individual de cada reagente é estimada em 98-99% e de 97% quando utilizados em conjunto<sup>10-13</sup>. O valor preditivo negativo do teste cutâneo com os reagentes da penicilina é de 97% a 99% e o valor preditivo positivo está em torno de 50%<sup>27,28</sup>. A penicilina G potássica, quando associada aos demais reagentes, pode aumentar a sensibilidade dos testes diagnósticos e, desta forma, reduzir o número de provas de provocação potencialmente perigosas para os doentes<sup>15</sup>. Portanto, em países como o Brasil, onde atualmente não há disponibilidade dos demais reagentes, a penicilina G pode ser utilizada como método diagnóstico de alto valor preditivo negativo, sendo de grande utilidade na exclusão do diagnóstico de alergia a penicilina<sup>16</sup>.

Romano *et al*, avaliando 300 doentes adultos com história de reações imediatas à penicilina, através de TCLI com PPL, MDM, penicilina G, amoxicilina, ampicilina e piperacilina, encontraram positividade para amoxicilina, ampicilina e penicilina G, respectivamente, de 62,7%, 50% e 37%. Deste total, 64 (21,3%) foram positivos apenas ao PPL e/ou MDM e oito doentes (2,7%) positivos apenas à penicilina G. Os autores concluíram que o TCLI isolado com a penicilina G pode compensar parcialmente a indisponibilidade de PPL e MDM<sup>15</sup>.

No diagnóstico de reações de hipersensibilidade imediata à penicilina, dispomos ainda dos testes *in vitro*, como a determinação sérica de IgE específica para penicilina G e penicilina V, através de ensaios imunológicos. A sensibilidade deste método varia de 37,9% a 54% e a especificidade de 86,7 a 100%<sup>14,29,30</sup>. Entretanto, testes de mais fácil execução e baixo custo, como o utilizado no nosso

estudo, são capazes de demonstrar de modo quase imediato resultados similares àqueles obtidos com os testes *in vitro* para penicilina<sup>14,29,30</sup>.

Não observamos reações adversas relacionadas aos TCLI para penicilina, confirmando resultados de outros estudos e mostrando que este procedimento pode ser realizado com segurança mesmo em doentes com história prévia de alergia à penicilina<sup>31,32,33</sup>. De fato, uma das principais indicações para estes testes é a verificação de sensibilização em indivíduos com história de alergia à penicilina, e para o qual este seja o único fármaco para tratamento de sua condição, como é o caso de doentes com neurosífilis e sífilis gestacional<sup>16</sup>.

No presente estudo, confirmamos a sensibilização em dois doentes com história prévia de alergia à penicilina, porém outros dois doentes também com história positiva mostraram testes cutâneos negativos para a penicilina G e, após prova de provocação oral negativa<sup>14,34</sup>, puderam iniciar a profilaxia com penicilina benzatina, não se observando qualquer tipo de reação adversa. Por outro lado, considerando-se o potencial risco de uma reação alérgica grave com o uso continuado de penicilina, os doentes que apresentaram sensibilização, mesmo sem história de reação alérgica prévia, foram orientados a utilizar profilaxia anti-biótica alternativa com sulfadiazina<sup>1,5</sup>.

Tivemos como principais limitações em nosso estudo o pequeno número de doentes avaliados e a seleção não probabilística, que podem comprometer a generalização dos resultados. O uso de apenas um reagente para avaliar a sensibilização à penicilina pode estar relacionado a uma menor sensibilidade, resultando em alguns casos falso-negativos. O ideal seria a utilização de todos os reagentes (penicilina G, PPL e MDM), o que poderia aumentar a sensibilidade para um valor em torno de 70%<sup>13</sup>. O uso da penicilina G potássica isoladamente não substitui o teste com os demais reagentes, mas pode compensar parcialmente a indisponibilidade dos outros reagentes em razão do seu alto valor preditivo negativo<sup>15</sup>. Ressaltamos que, no nosso estudo, todos os doentes que apresentaram testes cutâneos negativos para penicilina G receberam inje-

ções de penicilina benzatina por via IM para profilaxia de FR e não tiveram reações alérgicas imediatas. Este fato sugere a presença de poucos testes falso-negativos.

Em conclusão, a penicilina G potássica mostrou ser um reagente seguro e capaz de confirmar a sensibilização à penicilina em doentes com história de alergia a este fármaco. Trata-se de um exame simples, de baixo custo, de extrema importância para avaliação dos doentes com história de reação alérgica à penicilina, principalmente daqueles com FR, e em casos de sífilis gestacional e neurosífilis, doenças ainda bastante prevalentes no Brasil. Os nossos resultados apontam também para a associação entre presença de atopia e sensibilização à penicilina em adolescentes com FR.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

*Contacto:*

Mara Felix

Hospital Federal dos Servidores do Estado – Serviço de Pediatria (3.º andar)

Rua Sacadura Cabral, 178, Saúde, Rio de Janeiro – RJ, Brasil, CEP: 20.221-903

E-mail: maramorelo@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3 Supl. 4):1-18.
2. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-4.
3. Dajani AS. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease on the Council of Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-73.
4. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005;5:11.
5. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009;119:1541-51.
6. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Re-prescription of penicillin following allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:764-70.
7. Greenberger PA. Drug Allergy: Part B. Allergic reactions to individual drugs: Low molecular weight. In: Grammer LC, Greenberger PA (Eds.). *Patterson's allergic diseases*. 7th ed. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, 276-303.
8. Ditto AM. Drug Allergy: Part A. Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In: Grammer LC, Greenberger PA (Eds.). *Patterson's allergic diseases*. 7th ed. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, 238-275.
9. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of  $\beta$ -lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:53-8.
10. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of  $\beta$ -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314-6.
11. Matheu V, Pérez-Rodríguez E, Sánchez-Machin, Torre F, García-Robaina JC. Major and minor determinants are high-performance skin tests in  $\beta$ -lactam allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1167-8.
12. Torres MJ, Blanca M. The contribution of major and minor determinants from benzylpenicillin to the diagnosis of immediate allergy to  $\beta$ -lactams. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:220-1.
13. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler VJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
14. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
15. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet PJ. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:249-53.
16. Ministério da Saúde. Testes de sensibilidade à penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST / AIDS, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1999.

17. Markowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long-term benzathine penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. *Pediatrics* 1996;97:981-3.
18. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:278-80.
19. Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. *Clin Invest Med* 2002;25:181-4.
20. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337:1308-10.
21. Sarti W. Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6,764 patients in an outpatient clinic. *Ann Allergy* 1985;55:157-61.
22. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:152-8.
23. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822-6.
24. Strannegård IL, Majeed HA, Ahlstedt S. Antibodies to penicillin in children receiving long-term secondary prophylaxis for rheumatic fever. *Allergy* 1987;42:502-6.
25. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:405-18.
26. Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405-10.
27. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:1-7.
28. Wong BBL, Keith PK, Waserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:169-74.
29. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate  $\beta$ -lactam allergy. *Allergy* 2007;62:47-52.
30. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:136-41.
31. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:445-61.
32. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin-tests with  $\beta$ -lactams: A risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-7.
33. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-63.
34. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:567-84.