

Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach

Alergia a beta-lactâmicos na clínica pediátrica: uma abordagem prática

Nelson A. Rosário¹, Anete Sevciovic Grumach²

Resumo

Objetivo: Apresentar uma abordagem prática ao diagnóstico e conduta na alergia a antibióticos beta-lactâmicos.

Fontes dos dados: Periódicos da área de alergia indexados nas bases MEDLINE e LILACS, além de estudos e textos clássicos que tratam do tema.

Síntese dos dados: A alergia à penicilina é relatada com frequência, em muitos casos resultando na exclusão desse medicamento do arsenal terapêutico. Cerca de 10% dos relatos de alergia a drogas são confirmados. As manifestações clínicas decorrentes da reação alérgica à penicilina são bastante amplas, destacando-se os quadros cutâneos. Os quatro mecanismos de hipersensibilidade de Gell & Coombs estão envolvidos nas reações alérgicas. A penicilina é degradada em determinante maior (95% dos produtos) e em determinantes menores (5% dos produtos). As reações imediatas, mediadas por IgE, e que determinam quadros de anafilaxia, estão relacionadas aos determinantes menores em 95% dos casos. A hipersensibilidade a esses produtos pode ser avaliada através de testes cutâneos realizados com os determinantes maior e menores, permitindo, assim, evitar o choque anafilático em indivíduos alérgicos. O texto ressalta conhecimentos básicos sobre a alergia à penicilina, propiciando um diagnóstico mais adequado desse evento e a conduta em casos de suspeita de alergia a beta-lactâmicos.

Conclusões: O diagnóstico de alergia à penicilina tem sido feito de forma inadequada, resultando em sua exclusão do arsenal terapêutico. O melhor reconhecimento dessas condições permitirá o uso da penicilina com diminuição dos riscos decorrentes da hipersensibilidade.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S181-8: Beta-lactâmico, penicilina, cefalosporina, alergia, reação de hipersensibilidade.

Abstract

Objective: To present a practical approach to the diagnosis and management of allergy to beta-lactam antibiotics.

Sources: Allergy journals indexed in MEDLINE and LILACS, as well as seminal studies and texts.

Summary of the findings: Allergy to penicillin is commonly reported. In many cases, this results in the decision not to use this drug. About 10% of drug allergy reports are confirmed. The clinical manifestations due to allergic reaction to penicillin vary widely, with emphasis on skin disorders. Gell & Coombs' four hypersensitivity mechanisms are involved in allergic reactions. Penicillin is degraded to a major (95%) and minor determinants (5%). Immediate IgE-mediated reactions causing anaphylaxis are associated with minor determinants in 95% of the cases. Hypersensitivity to these products can be assessed using cutaneous tests performed with major and minor determinants, thus avoiding anaphylactic shock in allergic individuals. The present article underscores the basic body of knowledge on allergy to penicillin, providing support for a more accurate diagnosis of this event and for the choice of management in cases of suspected beta-lactam allergy.

Conclusions: The incorrect diagnosis of penicillin allergy frequently leads to the exclusion of this drug as a therapeutic option. A better recognition of these situations will enable the use of penicillin and reduce the risks associated with hypersensitivity.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S181-8: Beta-lactam, penicillin, cephalosporin, allergy, hypersensitivity reaction.

Introdução

Desde a introdução da penicilina no arsenal terapêutico, há cerca de 60 anos, vários estudos sobre as reações alérgicas e possíveis consequências do seu uso têm sido

relatados¹⁻³ (Tabela 1). Entre 10 e 20% dos indivíduos hospitalizados referem alergia à penicilina, fato que tem resultado, frequentemente, na substituição desse medicamento por outras drogas, algumas vezes prejudicando o tratamento do paciente⁴. Exemplos como a sífilis congênita e a febre reumática reforçam a necessidade de se abordar o tema em vista do conhecimento adquirido.

A prescrição e a administração de penicilinas vêm sofrendo sensível diminuição em função de vários fatores, entre os quais o receio de reações alérgicas e as estratégias de propaganda intensiva dos novos antibióticos⁵⁻⁷. Contudo, a maioria das pessoas rotuladas como alérgicas à penicilina pode receber com segurança esse antibiótico; isso porque a sensibilização desaparece ao longo do tempo, ou porque a reação pode ter sido confundida com a erupção

1. Doutor. Professor titular, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR. Coordenador, Curso de Especialização em Alergia Pediátrica, UFPR, Curitiba, PR.

2. Doutora. Médica, Ambulatório de Imunodeficiências Primárias, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Pesquisadora, Laboratório de Dermatopatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Rosário NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S181-8.

Tabela 1 - Reações de hipersensibilidade nas alergias a beta-lactâmicos¹

Classificação de Gel-Coombs	Mecanismo	Exemplos de reações adversas à penicilina
I	Anafilática (IgE-mediada)	Anafilaxia aguda urticária
II	Citólise por complemento (IgG/IgM)	Anemia hemolítica Trombocitopenia Nefrite intersticial
III	Lesão por imuno-complexos	Doença do soro Febre por medicamento Algumas erupções cutâneas e vasculites
IV	Hipersensibilidade tardia ou mediada por células	Dermatite de contato Erupções morbilliformes

cutânea de uma virose, ou ainda ter sido uma reação a outro medicamento ingerido com o antibiótico, como antitêrmicos ou anti-inflamatórios não-hormonais, comumente prescritos para infecções respiratórias em crianças⁸.

As penicilinas são um grupo de antibióticos de baixíssimo custo e elevada eficácia e, portanto, de importante utilidade no tratamento e prevenção de doenças infecciosas piogênicas e suas complicações. São antibióticos de primeira escolha nas infecções por agentes encapsulados sensíveis (pneumonia pneumocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana), na sífilis (neurosífilis congênita, gestacional, associada ao HIV), profilaxia primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Assim sendo, esse medicamento, referendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como essencial e de incontestável utilidade, tornou-se bastante estigmatizado pelos profissionais de saúde e pela população em geral, devido, principalmente, à falta de informação atualizada no que se refere às reações alérgicas⁷. Muitas vezes, o relato de reações refere-se a distúrbios neurovegetativos, caracterizados por ansiedade, medo e sudorese, associados à dor ou à possibilidade de sensação dolorosa frente à administração de quaisquer medicamentos parenterais ou outros procedimentos médicos. Esses episódios são corriqueira e erroneamente interpretados como reações alérgicas, principalmente pela população em geral. Em tais situações há agitação e ansiedade excessivas, que podem cessar em poucos minutos apenas com a manutenção do paciente na posição deitada, sem necessidade de qualquer tipo de tratamento específico^{1,3}.

A chance de desenvolver uma reação alérgica à penicilina é de aproximadamente 2% por tratamento. A reação anafilática raramente ocorre. O seguimento clínico, por mais de 3 anos, de pacientes em uso de penicilina benzatina para profilaxia de doença reumática, mostrou uma incidência de reações de 3,2% e incidência de anafilaxia em 1,23/10.000 injeções. Reação fatal ocorreu em 1/32.000 inje-

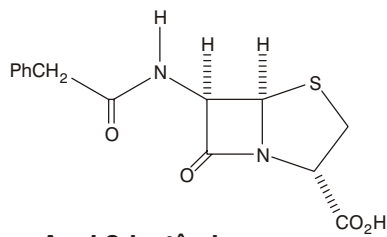
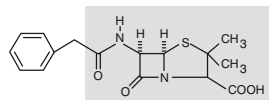
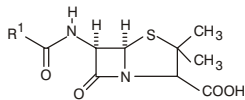
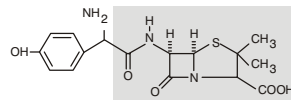
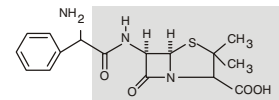
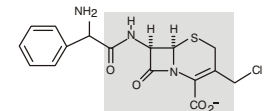
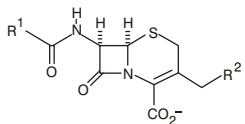
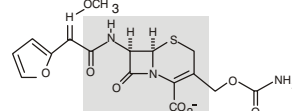
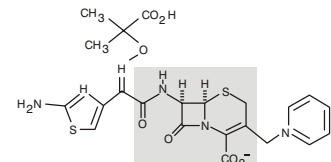
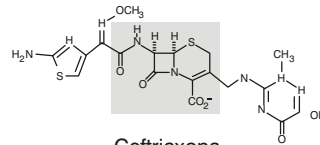
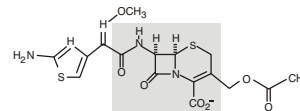
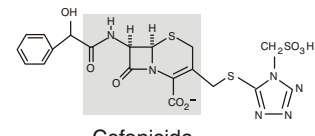
ções^{9,10}. Estudos demonstram que as reações alérgicas consideradas moderadas são pouco freqüentes, observadas em 0,5 a 1,0 de cada 1.000 tratamentos, e as raras reações anafiláticas fatais podem ocorrer em 1,0 a 2,0 de cada 100.000 tratamentos.

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer com qualquer tipo de droga, fazendo com que as atenções e os cuidados requeridos para as penicilinas sejam os mesmos dedicados aos demais medicamentos.

Quais são os mecanismos envolvidos na reação a β -lactâmicos?

Os antibióticos β -lactâmicos incluem esse anel em sua estrutura molecular e correspondem às penicilinas, aminopenicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, carbapenens (imipenem) e monobactâmicos (aztreonam) (Figura 1). No caso da penicilina, o anel é fundido à tiazolidina (ácido 6-amino penicilânico). Nas cefalosporinas, o anel está fundido à estrutura 1,3-tiazina. Algumas reações anafiláticas às cefalosporinas são decorrentes de anticorpos direcionados contra as cadeias laterais específicas nessas moléculas mais do que ao anel β -lactâmico^{11,12}. Portanto, a alergia à penicilina não exclui o uso de cefalosporinas, estimando-se que as reações cruzadas ocorram em cerca de 7 a 10% dos casos¹³.

A penicilina é uma substância química de baixo peso molecular e precisa se ligar covalentemente a macromoléculas tissulares para produzir complexos hapteno-proteína e induzir a resposta imune^{1,7}. O anel β -lactâmico abre-se espontaneamente sob condições fisiológicas, formando uma ligação amido com grupos epsilon-amino de proteínas adjacentes. As reações às drogas ocorrem por todos os mecanismos descritos por Gell & Coombs. Entretanto, reações mais graves, tais como o choque anafilático e o edema de glote, associam-se ao mecanismo tipo I, isto é, reação mediada por anticorpos IgE. Da penicilina obtêm-se dois grupos de antígenos associados às reações adversas:

**Anel β -lactâmico****Penicilina****Benzilpenicilina****Amoxicilina****Ampicilina****Cefalosporina****Cefaclor****Cefuroxima****Ceftazidima****Ceftriaxona****Cefotaxima****Cefonicida****Figura 1** - Estrutura do anel beta-lactâmico e antibióticos que contêm este anel em sua estrutura³⁸

o benzilpeniciloil, que é o determinante maior ou principal (*major*) e compõe 95% do total, e os determinantes menores (*minor*), que compõem 5% e incluem penicilenil, peniciloato, penicilamina e a própria penicilina⁹.

Quais são as principais manifestações clínicas da alergia a penicilina?

As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser divididas em:

- reações imediatas, que ocorrem até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral e até 1 hora após a administração oral. São, em geral, as reações mais graves. Constituem-se em urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência, edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. São reações mediadas por IgE; em cerca de 95% dos casos são dirigidas contra os determinantes antigênicos menores

da penicilina. São responsáveis por 75% das mortes por reação anafilática nos Estados Unidos^{4,5}.

- Reações aceleradas, observadas entre 1 e 72 horas após a administração de penicilina. Causam urticária ou angioedema, edema laríngeo e, em raras ocasiões, hipotensão e morte. São decorrentes de anticorpos contra o determinante antigênico principal da penicilina em 95% dos casos.
- Reações tardias, as mais comuns. Verificadas após 72 horas, com erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução. Menos frequentemente, as reações não são cutâneas, como febre, doença do soro-símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia, vasculite de hipersensibilidade, febre por droga, síndrome de Stevens-Johnson e dermatite exfoliativa. O mecanismo fisiopatológico não é conhecido.

Como diagnosticar a alergia a β -lactâmicos?

A história clínica tem sido utilizada para direcionar a escolha do antibiótico, e, no que se refere aos β -lactâmicos, pode sugerir a ocorrência de reações alérgicas. Entretanto, seria adequado considerar como definitiva a resposta à pergunta: você já apresentou reação à penicilina antes? É sabido que, para que uma reação alérgica ocorra, é preciso que tenha havido exposição prévia ao antígeno. No entanto, a sensibilização pode ocorrer em determinadas circunstâncias diferentes da administração habitual do antibiótico e sem que paciente faça a relação. Assim, partículas de penicilina podem ser inaladas em ambientes onde se manipula essa droga; além disso, os antibióticos são utilizados em alimentos para evitar a contaminação, e alguns cremes e pomadas contêm antibióticos em sua fórmula. Menos de 10% dos indivíduos com história de alergia à penicilina apresentam testes cutâneos positivos¹⁴. Desse modo, os relatos de exposição prévia a drogas nem sempre são fiéis e não esclarecem como ocorreu a sensibilização. De um quarto a um terço dos pacientes que morrem por alergia à penicilina apresentavam história de reação prévia ao medicamento. Por outro lado, apenas entre 0,12 e 0,26% com história positiva e testados para alergia à penicilina apresentam reações sistêmicas^{7,15}. Portanto, os dados clínicos podem alertar o médico para uma possível reação, porém não devem ser utilizados para a exclusão do tratamento.

A ocorrência familiar de alergia a drogas não está associada à maior frequência de reação nos indivíduos. Ainda, os indivíduos alérgicos não são mais propensos a alergia à penicilina, mas, quando ocorrem reações, podem ser mais intensas. Adkinson et al.¹ demonstraram a formação de anticorpos IgE contra penicilina em 18% dos voluntários expostos ao medicamento.

Os antecedentes pessoais podem ser utilizados para a triagem de indivíduos propensos a reações alérgicas às drogas, por exemplo se houver concomitância com infecção pelo HIV, vírus Epstein Baar e citomegalovírus, ou linfomas e leucemias. As reações ocorrem com maior frequência na mulher, na faixa etária de 20 a 49 anos e são menos comuns em crianças (Tabela 2).

Além dos dados de história clínica, o diagnóstico de reações de hipersensibilidade através dos testes cutâneos pode confirmar a suspeita¹⁶⁻¹⁹. Sabendo-se que os determinantes menores são os principais desencadeantes das

reações IgE mediadas, isto é, tipo I, tem se utilizado uma mistura desses determinantes para o teste cutâneo. Trata-se de um procedimento simples e que poderia prever cerca de 95% das reações graves. Esse teste deve ser realizado imediatamente antes da administração da droga, pois seu valor preditivo limita-se ao período prévio ao uso da penicilina, além do fato de que a realização do teste alérgico pode sensibilizar o indivíduo⁷.

Como realizar os testes alérgicos para o diagnóstico de alergia a β -lactâmicos?

Atualmente, a realização dos testes alérgicos à penicilina ainda é motivo de controvérsias. Sabe-se que a sua utilização permite a identificação do indivíduo alérgico, entretanto essa questão tem sido discutida em vista do uso tradicional do próprio produto comercial, inadequado para a realização do teste. Tradicionalmente, o diagnóstico de alergia à penicilina e a administração desse medicamento dependia da realização do teste intradérmico realizado com a penicilina benzatina, uma forma inadequada de avaliar a resposta alérgica ao produto. Esse teste resultava em reações não específicas ao medicamento, ou, ainda, podia desencadear choque anafilático por exposição à droga em ambientes não preparados para o atendimento de emergência. Portanto, ao se optar pela realização de um teste alérgico, deve-se utilizar o produto adequado. Deve-se salientar que os testes são úteis somente para as reações que envolvem anticorpos da classe IgE, não tendo valor preditivo para as reações do tipo exantema tardio, febre, anemia hemolítica, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite de contato, nefrite intersticial ou doença do soro^{8,20}.

De 10 a 20% dos pacientes internados referem história prévia de alergia à penicilina. No entanto, a maioria deles apresenta testes cutâneos negativos, e somente cerca de 3% desenvolvem reação se submetidos a teste de provocação com a penicilina^{3,14}. Na prática, apesar da disponibilidade dos testes, a maioria dos pacientes recebe outro antibiótico em substituição à penicilina¹⁵.

Diretrizes para a realização de testes cutâneos foram publicadas pela Rede Européia de Alergia a Drogas (*EACCI Interest Group on Drug Hypersensitivity*)¹⁷. A proposta é a utilização de reagentes haptenicos do determinante maior

Tabela 2 - Fatos e mitos que influenciam na exclusão do uso de beta-lactâmicos

Atopia é fator de risco	(mito)
A sensibilidade a fungos está relacionada às reações alérgicas	(mito)
A administração endovenosa é de maior risco	(fato)
Comum em qualquer faixa etária	(mais comum no adulto)
História de reação prévia	(aumenta 6 vezes o risco)
A alergia à penicilina exclui o uso de cefalosporinas	(mito)

(PPL) e dos menores (MDM), que não estão disponíveis em muitos países, inclusive no Brasil^{19,20}. Os testes cutâneos representam a melhor maneira de evitar o desnecessário rótulo de "alérgico à penicilina". Bousquet et al. avaliaram 824 pacientes no período de 8 anos para alergia a β-lactâmicos, realizando testes com os antibióticos referidos como causadores da reação, além de testar benzilpeniciloila poli-L-lisina (PPL, determinante principal) e uma mistura de determinantes menores (MDM). Os pacientes que apresentavam testes positivos não foram provocados e 20 deles reagiram somente ao PPL e/ou MDM. O percentual de reações positivas foi pequeno, porém, se esses reagentes não estivessem disponíveis, os indivíduos teriam sido submetidos à provocação desnecessariamente. Ainda, dos 688 testes negativos, 53 (7,7%) pacientes desenvolveram reação à provocação por via oral, incluindo o choque anafilático em 11²¹.

Os testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos são incomuns, mas podem ocorrer. A incidência de testes cutâneos positivos entre pacientes com história negativa (falso-positivo) é baixa, cerca de 7%. A incidência de reações aceleradas ou imediatas após a administração do medicamento em pacientes com história positiva e testes cutâneos negativos (falso-negativo) é, provavelmente, menor que 1%. Quando pacientes com história e testes cutâneos positivos recebem penicilina, a incidência de reações alérgicas significativas é de 65 a 73% (Tabela 3). Portanto, os testes alérgicos realizados com essas drogas apresentam boa capacidade preditiva para reações imediatas. O risco teórico de re-sensibilização do paciente com história positiva, mas teste cutâneo negativo é baixo, da ordem de 3%²². Portanto, nesse caso, e tendo tolerado o tratamento com o antibiótico β-lactâmico, não há necessidade novamente de testes (Figura 2). Pacientes com história prévia de alergia à penicilina, com testes cutâneos

Tabela 3 - Valor preditivo da história clínica e testes cutâneos para o risco de reação alérgica

História clínica	Testes cutâneos	Risco
Positiva	Negativo	< 3%
Positiva	Positivo	50%
Positiva	Negativo	Mínimo para cefalosporina
Positiva	Positivo	10% para cefalosporina

negativos para penicilina, têm pouca probabilidade de novas reações ou re-sensibilização durante tratamentos subsequentes com a penicilina²²⁻²⁵. Macy et al.²² revisaram prontuários de 568 indivíduos que receberam pelo menos um tratamento com penicilina oral após teste negativo. Esses pacientes receberam entre 1 e 22 tratamentos (em média 4) e relataram reações em 27 (4,8%) dos pacientes testados (n = 568), tendo a maioria desenvolvido erupções cutâneas e nenhuma reação mais séria. Esses dados confirmaram achados prévios em crianças²⁴⁻²⁷.

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado antes de se excluir o medicamento da prescrição médica. Essa avaliação adequada compreende, em primeiro lugar, um interrogatório prévio que oriente para a real necessidade da indicação dos testes de sensibilidade à penicilina, que, na maioria dos casos, não são necessários^{28,29}.

Esses testes somente devem ser realizados com os preparados adequados, nunca aplicando a própria penicilina por via intradérmica ou por qualquer via, pois tal procedimento pode causar reação anafilática imediata.

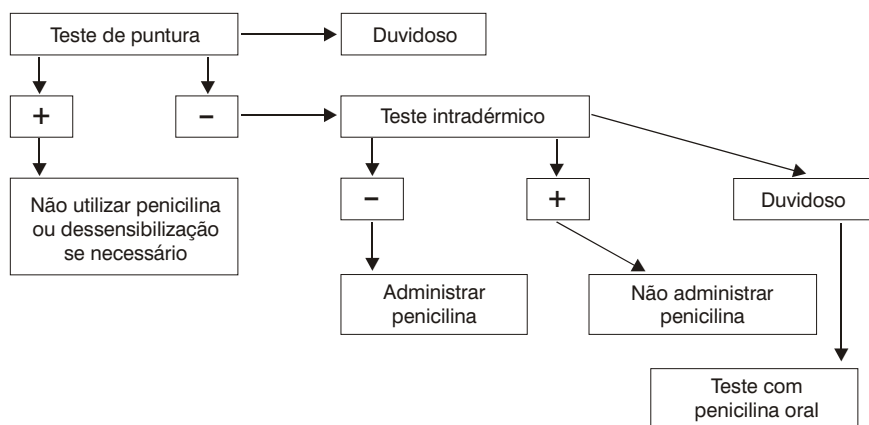


Figura 2 - Roteiro prático para o diagnóstico de alergia a penicilina

O acesso ao material para os testes alérgicos é difícil? Há perigo na realização dos testes?

Considerando-se o que foi exposto anteriormente, os testes cutâneos com os determinantes menores são os mais adequados para prevenir as reações mais graves pela penicilina. O preparo de uma mistura de determinantes menores pode ser realizado em serviços que dispõem de laboratório, tratando-se a penicilina G potássica com uma solução de hidróxido de sódio 0,1 N. Porém, de outra forma, pode-se optar pela realização do teste com a solução de penicilina G (P.G.) na concentração de 10.000 unidades por mL, como alternativa à MDM. Esta solução contendo penicilina G potássica 10.000U/mL tem validade de 24 horas sob refrigeração. Para casos de sensibilidade extrema e com história de reação grave, o recomendado é utilizar diluições maiores da penicilina e aumentar gradativamente até 10.000 U. O teste por puntura deve preceder o teste por via intradérmica nesses casos. O determinante maior é disponibilizado comercialmente, porém o seu custo é alto^{1,7}.

Em nosso meio, Sarti já havia publicado sua experiência com os testes cutâneos para penicilina em 1985, avaliando 6.764 indivíduos e relatando uma ocorrência de positividade muito reduzida em crianças. É importante reiterar que o risco de efeitos adversos sistêmicos graves ao teste de puntura é extremamente baixo. Desse modo, se o procedimento for realizado de maneira adequada, será possível identificar as pessoas com hipersensibilidade à penicilina com razoável segurança^{1,5,6}. À semelhança de outros teste alérgicos, antes de sua realização deve-se verificar se o paciente faz uso de drogas como anti-histamínicos e descongestionantes orais que interferem com a resposta alérgica.

O diagnóstico de alergia foi confirmado. E a dessensibilização?

Confirmado o diagnóstico de alergia à penicilina, a dessensibilização pode ser instituída e é realizada em curto período de tempo (24-48 horas), seguida da administração do medicamento^{1,30}. São vários os protocolos para a dessensibilização às drogas. Entretanto, todos os esquemas são definidos com base no aumento progressivo das concentrações do medicamento a ser administrado, iniciando-se por amostras muito diluídas e concluindo-se o processo com preparados em diluições similares às que serão utilizadas (Tabela 4). No caso da penicilina, a dessensibilização é indicada quando não houver possibilidade de substituição do medicamento^{20,21,31}.

Pacientes alérgicos a penicilina podem receber cefalosporinas?

As cefalosporinas podem elas próprias causar reação alérgica, independentemente da reação cruzada, pois apresentam epitopos próprios específicos e outros em comum com a penicilina. Esse fato ocorre mais comumente com as cefalosporinas de primeira geração^{11,12,32}. Romano et al.¹³ descreveram 30 pacientes com reações imediatas (25 com choque anafilático) a uma das cefalosporinas (2 mg/mL),

Tabela 4 - Exemplo de um protocolo de dessensibilização à penicilina

Tempo	Dose
0 min	100 U oral (penicilina V)
15 min	200 U oral
30 min	400 U oral
45 min	800 U oral
1 h	1.600 U oral
1 h 15	3.200 U oral
1 h 30	6.400 U oral
1 h 45	12.800 U oral
2 h	25.000 U oral
2 h 15	50.000 U oral
2 h 30	100.000 U oral
2 h 45	200.000 U oral
3 h	400.000 U oral
3 h 15	200.000 U subcutâneo (penicilina G)
3 h 30	400.000 U subcutâneo
3 h 45	800.000 U subcutâneo
4 h	1.000.000 U intramuscular

Fonte: Stark et al.³¹

tendo confirmado, por testes cutâneos positivos, a sensibilização à cefalosporina em todos os indivíduos. Dos 30 pacientes, 22 tinham teste negativo para penicilina. A incidência de reações à cefalosporina é maior nos indivíduos com história de alergia à penicilina (8,1 *versus* 1,9%)⁶. Em reações graves a antibióticos, as cefalosporinas são responsáveis por porcentagem alta de casos, até 15%³³⁻³⁵. Para as cefalosporinas de terceira geração (por exemplo, ceftazidima), o risco relativo de reação é menor do que para as de primeira ou segunda geração. Em avaliação retrospectiva de pacientes internados e com história de alergia à penicilina (excetuando-se as reações graves), a frequência de reação à cefalosporina foi relatada em 0,17%³⁶.

Caso a cefalosporina deva ser administrada em indivíduos com alergia à penicilina, os testes cutâneos com penicilina devem ser realizados previamente, e o tratamento pode ser introduzido nos casos negativos. Por outro lado, se os testes resultarem positivos, pode-se também proceder à dessensibilização³⁷.

No passado, era comum avaliar a tolerância a cefalosporinas em pacientes primariamente sensibilizados à penicilina. Com o crescente uso de cefalosporinas, houve uma inversão nos fatos. Antunez et al.³⁸ avaliaram 24 pacientes com reação anterior imediata à cefalosporina e RAST positivo para esse antibiótico. Esses autores observaram que dois pacientes também apresentavam testes cutâneos positivos à penicilina, enquanto os demais²² foram negativos aos determinantes antigênicos da penicilina e toleraram a administração parenteral da penicilina. Os autores demonstraram que a cadeia lateral R1, e não a estrutura β -lactâmica, comum a ambas as drogas, havia sido crucial para o reconhecimento imunológico. Portanto, a penicilina pode ser administrada com segurança a pacientes alérgicos

a cefalosporinas e com testes negativos aos determinantes da penicilina. Para a administração de outra cefalosporina, a recomendação é selecionar uma droga com cadeia lateral R1 diferente.

O grupo dos carbapenems, representado pelo imipenem, apresenta reatividade cruzada extensa de seus metabólitos com os da penicilina. Sodhi et al.³⁹ observaram a ocorrência de 9,2% de reação a carbapenem em 163 pacientes com história de alergia à penicilina, e essa frequência foi de 3,9% em pacientes sem história de alergia à penicilina³⁹.

O grupo dos monobactams, cujo protótipo é o aztreonam, parece ser pouco imunogênico, com baixa reatividade cruzada. Por isso, tem sido bem tolerado por indivíduos alérgicos a outros antibióticos β -lactâmicos⁷.

Conclusão

Os testes cutâneos com a penicilina têm um papel valioso em reduzir o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro em pacientes rotulados como alérgicos à penicilina, resultando em menor desenvolvimento de resistência bacteriana. O especialista tem o dever de informar aos pediatras sobre a opção dos testes cutâneos para a penicilina, já que a maioria dos pacientes não apresenta anticorpos IgE específicos e pode receber, com segurança, a medicação⁴⁰. Mesmo que os métodos diagnósticos não possam ser aplicados, é importante que o pediatra saiba orientar os riscos decorrentes da administração de medicamentos e os recursos disponíveis para a identificação de possíveis efeitos adversos.

Referências

- Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In: Middleton's allergy: principles and practice. 6th ed. Saint Louis: Elsevier; 2006.
- Nicklas RA. Beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:S498-501.
- Malamann MF, Adkinson NF. β -lactams. In: Honsinger RW, Green GR, eds. Handbook of drug allergy. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 2004.
- Saxon J. Immediate hypersensitivity reactions to β -lactam antibiotics. *Ann Intern Med.* 1987;107:204-15.
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy.* 1988;18:515-8.
- Lyn RY. A perspective of penicillin allergy. *Arch Intern Med.* 1992;152:930-7.
- Sarti W. Alergia a drogas. In: Alergia e imunologia na infância e na adolescência. Grumach AS, ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
- Mendelson LM. Adverse reactions to β -lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Am.* 1998;18:745-57.
- Greenberger PA. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:S464-70.
- 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.
- Romano A, Quarantino D, Aimone-Gastin I, Mayorga C, Papa G, Venuti A, et al. Cefalosporin allergy: characterization of unique and cross-reacting cephalosporin antigens. *Int J Immunopharmacol.* 1997;10:187-91.
- Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Perez E, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:1177-83.
- Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2004;141:16-22.
- Arroliga ME, Wagner W, Bobek MB, Hoffman-Hogg L, Gordon SM, Arroliga AC. A pilot study of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy admitted to a medical ICU. *Chest.* 2000;118:1106-8.
- Nadarajah K, Green GR, Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:541-5.
- Redelmeier DA, Sox HC Jr. The role of skin testing for penicillin allergy. *Arch Intern Med.* 1990;150:1939-45.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58:961-72.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57:45-51.
- Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56:850-6.
- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140:1001-6.
- Bousquet PJ, Co-Minh HB, Amoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-Lysine skin testing in the diagnosis of β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1314-6.
- Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test-result negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1111-5.
- Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:118-24.
- Parker PJ, Parrinello JT, Condemi J, Rose SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:213-7.
- Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr.* 1998;132:137-43.
- Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:76-81.
- Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med.* 2002;162:822-6.
- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination: is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA.* 2001;285:2498-505.
- Sogn DD, Evans R III, Shepherd GM, Casale T, Condemi J, Greenberger P, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med.* 1992;152:102-32.
- Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:523-32.
- Sarti W. Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6764 patients in an outpatient clinic. *Ann Allergy.* 1985;55:157-61.
- Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:671-7.
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;345:804-9.
- Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:629-30.
- Kanny G, Guenard L, Demoly P, Ponvert C, Grand J, Gallen C, et al. Severe drug allergy: the first 100 cases declared to Allergy Vigilance Network. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:S183.
- Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1220-2.

37. Win PH, Brown H, Zankar A, Ballas ZK, Hussain I. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:225-8.
38. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MI, Fernandez T, Blanca M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:404-10.
39. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:1155-7.
40. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:195-9.

Correspondência:
Nelson Rosário
Hospital de Clínicas UFPR
Rua General Carneiro, 181
CEP 80060-900 – Curitiba, PR
Tel.: (41) 3360.1800
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br