

ALERGIA À PENICILINA



ALLERGIC REACTION TO PENICILLIN

Prof. Dr. Julio Croce¹

INTRODUÇÃO:

A descoberta da penicilina por Fleming em 1929 e sua introdução em terapêutica clínica em 1941, constituem marcos extremamente importantes para a medicina. Logo de início verificou-se seu valor inestimável no combate a um grande número de agentes infecciosos, favorecido pela ausência de ações tóxicas sobre o organismo. Hoje, decorridos mais de 30 anos, malgrado o grande número de antibióticos atualmente existentes, a penicilina continua sendo largamente utilizada, e considerada como antibiótico de escolha em muitos processos infecciosos. Além disso, tem sido usada e bem tolerada por meses e anos, mesmo em pacientes com insuficiência renal.

Em contraste com essa extrema tolerância, pela maior parte dos indivíduos, a penicilina é capaz de induzir reações imunológicas numa minoria, muitas vezes com graves consequências, inclusive morte, mesmo com doses extremamente pequenas.

Incidência:

A penicilina é considerada como uma das drogas que produzem o maior número de alergias, pois cerca de 10% de todas as reações à droga são devidas a este antibiótico.

As estatísticas referem a incidência de 1 a 10% dos indivíduos que a usam, ocorrendo reações anafiláticas entre 10 a 40 dos que a recebem por injeções, com o êxito calculado em 2 por 10.000.

Seu largo emprego, muitas vezes de modo indiscriminado, especialmente por injeções, foi fator que favoreceu amplamente esta situação.

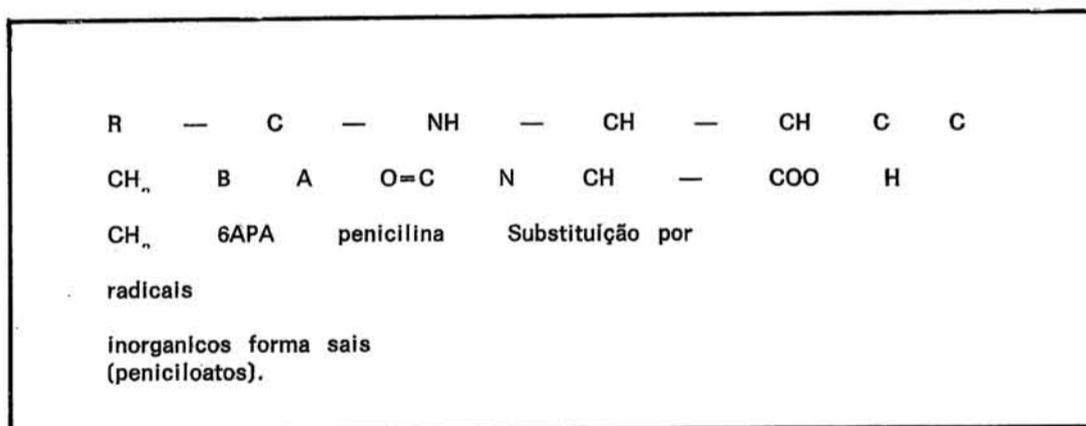
Quase todo mundo já fez uso da penicilina, além do mais, o indivíduo pode entrar em contacto com a penicilina adicionada aos alimentos, como carnes e leite, para impedir sua deterioração. Muitas vacinas continham a penicilina como agente antimicrobiano.

Ainda é conhecida a possibilidade do indivíduo apresentar hipersensibilidade à penicilina devido a reações cruzadas por sensibilização a outros fungos do meio ambiente.

Composição:

As penicilinas compreendem uma grande família de antibióticos naturais ou semi-sintéticos, derivados direta ou indiretamente de meios de culturas fermentados por espécies de *Penicillium* e de outros fungos do solo.

Todas elas apresentam um núcleo que é o ácido 6 aminopenicilânico (6 APA), que por sua vez é formado pela fusão de um anel tiazolidina com um beta-lactam. (fig. 1).



A = anel tiazolidina

B = anel beta-lactam.

Figura 1

Este núcleo (6 APA) — é essencial para a ação antimicrobiana da penicilina. Qualquer tratamento que destrua o arranjo espacial dos átomos de carbono assimétricos ou que rompa o anel tiazolidina ou beta-lactam resulta em completa perda da atividade antimicrobiana do produto. O grupo R é que difere nas diversas variedades de penicilina encontradas e que empresta certas características ao produto, como sua solubilidade, estabilidade, atividade sobre Gram-negativos, etc. Porém, estas substituições da cadeia lateral não alteram sua antigenicidade.

Determinantes antigênicos:

A penicilina é substância de peso molecular baixo-300 e por si não é capaz de estimular o organismo e produzir resposta imunológica.

De acordo com a teoria clássica de Landsteiner, substâncias de baixo peso molecular não podem ser antigênicas, a menos que se combinem com outras moléculas maiores que funcionam como transportadoras. Essas substâncias são denominadas antígenos incompletos ou haptenos. Se a molécula transportadora não é estranha ao organismo, a determinante da especificidade antigênica é dada pelo hapteno.

1. Chefe do Serviço de Alergia e Imunopatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Porém, para que esse novo produto formado seja imunogênico é necessário que a união desses elementos seja do tipo covalente, estável. Os sais de penicilina, como ela normalmente se apresenta, não são capazes de formar produtos estáveis, covalentes com as proteínas, razão pela qual não constituem substâncias imunogênicas.

Contudo, este antibiótico é degradado e metabolizado no organismo em 10 ou mais sub-produtos que podem agir como haptenos. Estes sub-produtos da penicilina são capazes de se unir a certas proteínas do organismo, formando produtos estáveis, porém, a exata natureza dos mesmos "in vivo" não é conhecida.

As pesquisas tem mostrado que "in vivo" 95% da penicilina G (benzilpenicilina) é metabolizada em ácido benzilpenicilínico; este, por sua vez, se une a proteínas para constituir o grupo benzilpeniciloil (BPO), e por essa razão é chamado "determinante maior".

Somente 5% dos produtos de degradação da benzilpenicilina formam outros metabólitos, como o benzilpeniciloato e o ácido benzilpenamaldico e, por esta razão, denominados "determinantes menores". Estas designações de determinantes maiores e menores estão apenas relacionadas com a proporção em que são formadas.

A exata natureza desses conjugados "in vivo" não é totalmente conhecida.

Apesar da penicilina em si não constituir substância imunogênica, existe possibilidade de se formarem produtos antigênicos ainda no frasco do medicamento.

Em primeiro lugar devemos contar com a possibilidade de estarem presentes proteínas macromoleculares provenientes do meio de cultura ou dos próprios micélios de *Penicillium*, considerados como impurezas ou contaminantes do medicamento.

Em segundo lugar, pode ocorrer espontaneamente "in vitro" a degradação da penicilina, formando metabólitos como o ácido penicilênico e penicilóico, os quais podem se combinar com proteínas presentes como contaminantes ou aditivos e produzirem produtos imunogênicos.

Verificou-se que o radical peniciloil pode se combinar com um aditivo anteriormente usado nos produtos comerciais da penicilina a carboximetil-celulose e formar conjugados imunogênicos no frasco.

Finalmente, a penicilina pode formar produtos de elevado peso molecular por simples fenômeno de polimerização.

O conhecimento destes mecanismos é de grande interesse prático pois permite a redução apreciável do número de reações adversas com o uso da penicilina.

Resposta imunológica

A penicilina costuma provocar a formação de anticorpos em várias classes das imunoglobulinas, a saber IgE, IgG e IgM. É interessante assinalar que a maior parte dos indivíduos, mesmo aqueles que não tenham feito anteriormente nenhum uso da penicilina, apresentam anticorpos contra ela na fração IgM, se bem que em títulos muito baixos.

Quando se inicia a administração de penicilina, observa-se elevação dos títulos de anticorpos, especialmente na fração IgG e as vezes, mesmo na fração IgE, nos atópicos. (quadro 1). Devemos assinalar, porém que a simples presença de anticorpos contra penicilina não significa necessariamente presença de manifestações clínicas com seu uso.

Os anticorpos reagínicos (IgE) constituem os mediadores das reações imediatas e aceleradas à penicilina.

De um modo geral, os anticorpos reagínicos contra as determinantes menores são os responsáveis pelas reações anafiláticas, enquanto os anticorpos contra a determinante maior ou BPO costumam ser responsáveis por urticárias. Todavia, ainda aos anticorpos IgE contra as determinantes menores são atribuídos casos de urticárias recorrentes com artralguas cuja duração pode ultrapassar de 4 a 5 meses.

Anticorpos na fração IgG ou IgM contra BPO aparecem praticamente em todos indivíduos que tomam penicilina e podem ser facilmente detectados pela técnica da hemaglutinação passiva.

Freqüentemente a presença destes anticorpos não levam a manifestações clínicas. Contudo, há indivíduos, que quando tratados com doses elevadas de penicilina, desenvolvem um quadro de anemia hemolítica, com testes de Coombs positivo. Por sua vez, quando surgem anti-corpos IgG ou IgM em títulos baixos, eles podem formar complexos imunes com a penicilina reproduzindo a sintomatologia da doença do soro.

Anticorpos IgC contra BPO podem funcionar como anticorpos bloqueadores da reação reagínica, competindo com os anticorpos reagínicos BPO. Por essa razão, quando os anticorpos bloqueadores se acham em títulos baixos, pode haver reação intensa à penicilina; de outro lado, quando o título destes anticorpos é elevado, a reação pode ser bloqueada.

Por isso, a titulação destes anticorpos bloqueadores podem ser úteis para se avaliar o risco de reações decorrentes do benzilpeniciloil.

De outro lado, até hoje não foram verificados anticorpos bloqueadores às determinantes menores e que estão mais freqüentemente associados à choques anafiláticos.

Têm sido também observados anticorpos IgM contra BPO em processos exantemáticos difusos e que desaparecem de 1 a 3 semanas após suspensão da penicilina. Este quadro é particularmente comum com a amplicilina. Muitas vezes há dificuldades de se fazer diagnóstico diferencial entre ele e uma doença ecantemático-infecciosa. O achado de anticorpos tipo IgM contra PBO em títulos elevados (acima de 1:1.000) fala a favor de reação ao antibiótico.

Reações do tipo tardio, mediadas por linfócitos sensibilizados, costumam ocorrer em indivíduos que trabalham ou manipulam a penicilina e em especial, a D penicilina.

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DAS REAÇÕES DE ALERGIA A PENICILINA

Tipo de reação	Intervalo	Especif.	Anticorpos
—	—	BPO	IgM
Choque anafilático	5' a 120'	Minor BPO	IgE
Urticária imediata e acelerada	2 a 24 h.	BPO	IgE (IgC bloq)
Doença do soro	1-3 sem.	BPO minor	IgM ou IgG
Urticária crônica recorrente	variável	minor	IgE
Exantema	5-10 dias	BPO	Linfócitos?
Anemia hemolítica	variável	BPO	IgG

Quadro 1

Manifestação clínica:

De acordo com o tempo de aparecimento, as reações à penicilina podem ser classificadas em imediatas, aceleradas e tardias.

a) As reações imediatas costumam aparecer em poucos minutos após a administração — Anafilaxia é a reação mais grave, quase sempre acompanhada de urticária, asma e rinite.

b) Reações aceleradas ocorrem de 2 a 48 hs. após a administração, usualmente sob a forma de urticárias, febre, crises abdominais, nefropatias, e edema de laringe.

c) Reações tardias ocorrem até 3 dias, ou mais, quase sempre após a droga ter sido suspensa. As manifestações podem ser de doença do soro, urticárias, eczemas, púrpuras, com ou sem trombocitopenia, lupus esitematoso e anemia com ou sem hemólise.

Quadros mais graves podem surgir, como a síndrome de Steven-Johnson, infiltrados pulmonares ou hepáticos, nefropatias, miocardites e periarterite nodosa.

Outra manifestação que pode surgir tardiamente, de 3 a 21 dias, é de urticária crônica recorrente, quase sempre com artralgiias, e que pode durar até 4 meses ou mesmo mais tempo. Estes estados de hipersensibilidade costumam aparecer com as formas de penicilina de lenta eliminação. Pesquisas têm demonstrado que este antibiótico pode ser encontrado na urina de pessoas até 6 meses após sua administração.

A penicilina pode ainda produzir erupções eritemato-vesiculares consideradas como reação do tipo *ide*. Ocorrem poucas horas após uso da droga, atingindo os pés e mãos e as vezes regiões inguinais. Este tipo de reação pode surgir após sensibilização por outros fungos, como *Trichophyton*.

Outro quadro que deve ser lembrado é o representado por erupções cutâneas produzidas pelo uso da ampicilina, cuja incidência tem sido observada de 3 a 11%, especialmente em crianças. O mecanismo desta reação não é conhecido. Quadro semelhante tem sido observado em pacientes com mononucleose, em pacientes com leucemia fazendo uso de alopurinol.

Convém lembrar também a possibilidade de reações, felizmente raras, em indivíduos que recebem metilicilina e que se caracterizam por insuficiência renal ao lado de outros sintomas como febre, erupção cutânea, eosinofilia e hematúria. Existem lesões tubulares e nefrite intersticial sem lesão glomerular. O mecanismo não é conhecido e a insuficiência renal é reversível com a suspensão da droga.

Finalmente, dermatite de contacto pode ser observada em pacientes que manipulam a droga.

Convém lembrar a reação de Herxheimer que surge com tratamento da sífilis com doses elevadas de penicilina, e que parece ser devida à liberação maciça de substâncias farmacologicamente ativas de treponemas mortos.

Diagnóstico de alergia à penicilina:

Um considerável número de métodos tem sido utilizado no diagnóstico de alergia à penicilina.

Esses métodos são de grande interesse científico no sentido de informar a resposta imune do indivíduo. Contudo, seu uso tem sido limitado a pesquisas especializadas e somente os testes cutâneos são utilizados na prática.

Testes cutâneos:

Apenas as reações anafiláticas e as aceleradas à penicilina são mediadas por anticorpos reagínicos (IgE) e portanto passíveis de serem diagnosticadas por testes cutâneos.

Seria necessário para isso, que contássemos com todos os antígenos formados pela metabolização da penicilina para sua execução.

Baseando-se nos atuais conhecimentos, pode-se lançar mão do Peniciloil-polilisina (PPL), que é um conjunto do radical peniciloil a uma polilisina, constituindo a determinante maior. Para se obter uma solução com as determinantes menores, alguns investigadores sugeriram o uso de solução velha de benzil penicilina.

Com este procedimento pode-se fazer o diagnóstico em grande percentagem dos casos; porém, resultados falsos negativos podem resultar de não se terem testado todas as determinantes. Em pesquisa realizada nos Estados Unidos por um grupo de alergista e sob o controle da Academia Americana de Alergia, onde foram testados cerca de 3.000 pacientes utilizando-se o peniciloil-polilisina (PPL) e a penicilina G, apenas 19% dos 178 pacientes com história de alergia à penicilina tiveram testes positivos a um ou a ambos os antígenos. (Green e col. 1977). Naqueles que tiveram queixas de reação anafilática, apenas 14% revelaram-se positivos e em 7% dos que tiveram reação macropapular.

De outro lado, a positividade ao PPL indica sensibilidade relacionada a reações urticarianas de tipo acelerada, ao passo que a positividade ao MDM prediz reação anafilática.

Como já assinalamos, estes testes não excluem a possibilidade do indivíduo vir apresentar doença do soro, certas reações exantemáticas, anemia hemolítica e outros quadros que não são mediados por anticorpos IgE.

Contudo, nem PPL e nem MDM são encontrados comercialmente para os testes, razão pela qual temos que lançar mão da benzilpenicilina G, em nosso meio.

A benzilpenicilina para testes cutâneos deve ser de preparo recente. Tem sido recomendadas soluções antigas, com a possibilidade da metabolização da penicilina "in vitro" e formação de antígenos completos por combinação com contaminantes. Outros não aconselham esta prática por não acreditarem no fato.

Usando-se porém a benzilpenicilina, não podemos esperar mais do que 20% de positividade; por essa razão, a pesquisa vai resultar num teste de provocação ou de reintrodução progressiva do produto, sob controle. Quando se realiza este teste, não se espera positividade cutânea local, mas o aparecimento de manifestações gerais próprias do quadro de alergia à penicilina.

Deve-se iniciar sempre com o teste de escarificação no antebraço do paciente, e, se negativo, passar ao intradérmico. Para o teste de escarificação, a benzilpenicilina G deve conter as seguintes concentrações: 10, 100, 1.000 e 10.000 u/ml. Aguardar 15' após cada teste — observando-se o local da prova e condições gerais do indivíduo. (Quadro 2).

No caso de negatividade, passar a realizar os testes intradérmicos, utilizando 0,02 ml das mesmas soluções.

Caso sejam negativos e sem modificações da PA e pulso, devemos injetar 0,10 ml de benzilpenicilina a 10.000 u/ml, e após 15' se nada houver, injetar 0,10 ml da penicilina a ser utilizada. Este último cuidado deve ser observado, para se afastar a possibilidade de contaminantes. Para a pesquisa de manifestação de hipersensibilidade tardia à penicilina, realiza-se o teste cutâneo utilizando-se 0,10 ml de penicilina G de 100 a 5.000 u/ml por via intradérmica.

Quando, porém se trata de dermatite de contato à penicilina, os testes cutâneos são de grande valia. O teste de contato é feito com penicilina G com 50.000 a 100.000 u/ml.

Esquema do teste de provocação com penicilina:

Fase inicial: repouso de meia hora
medir pulso e pressão arterial

Teste escarificação com penicilina G. 100/ml.

Testes escarificação com penicilina G. 1.000/ml.

Teste intradérmico penicilina G 0,02 ml — a 100/ml.

Teste intradérmico penicilina G 0,02 ml — a 1.000/ml.

Teste subcutâneo com penicilina G 0,10 ml a 10.000/ml.

Teste subcutâneo com penicilina G 0,10 ml do produto a ser usado.

Aguardar 15' após cada teste e tomar pulso e pressão arterial.

Aparecimento de pápula ou queda PA de mais 15 mm/Hg e pulso com mais de 15 batimentos/m., suspender a prova.

Controle — após 24 horas — reações tardias.

Esquema de prevenção da reação anafilática com penicilina:

Visto que a penicilina pode dar reações anafiláticas graves, devemos tomar cuidado no seu emprego. Quando se dispõe dos antigênicos PPL e MDM, as reações mais graves e imediatas podem ser evitadas.

Porém na clínica corrente, não se dispendo desses reagentes, podemos observar a seguinte regra:

- 1 — Indivíduos sem história de alergia à penicilina: Penicilina pode ser usada sem teste.
- 2 — Indivíduos com história de alergia à penicilina:
 - a) Se bem documentada — Trocar o antibiótico
 - b) Se duvidosa — Fazer os testes já assinalados.

Resumo: O autor nos mostra as principais características e eventos da reação alérgica à penicilina, analisando seus aspectos químicos e imunológicos e os métodos disponíveis de como evitá-la.

Abstract: The author points out the main events in the allergic reaction to Penicillin, its probable chemical and immunological pathways and the approaches in avoiding them current.

Lembrar que as reações aos testes podem ser intensas e mesmo podem pôr em risco a vida do paciente. Por essa razão, deve-se contar com material e medicamentos para combater o choque.

Prevenção específica da reação alérgica à penicilina:

Para que haja degranulação dos mastócitos ou basófilos é necessário que o antígeno seja bivalente e se fixe concomitantemente em duas moléculas diferentes do IgE presas à superfície dessas células. No caso de determinantes antigênicos monovalentes, elas também se fixam nos anticorpos porém, sem a liberação das substâncias vaso-ativas. Em consequência disso, outros antígenos plurivalentes podem ser usados sem risco, pois ficam impedidos de combinar com essas imunoglobulinas. Por essa razão, antígenos monovalentes podem ser utilizados como bloqueadores das reações.

Pesquisas realizadas por De Weck e col. (1972) com hapteno peniciloil monovalente tem trazido resultados animadores. A inoculação deste produto previamente a da penicilina tem bloqueado reações em indivíduos sabidamente alérgicos a ela.

Como a experiência foi realizada com apenas a determinante peniciloil, as demais determinantes podem ainda produzir seus efeitos.

A lém disso, em 5% de pacientes alérgicos à penicilina houve uma reação paradoxal, pois os testes cutâneos foram positivos com o antígeno monovalentes.

Esses trabalhos acham-se ainda na fase experimental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. DE WECK, A. L. e GIRARD, J. P. — Specific inhibition of allergic reactions to penicillin in man by a monovalent hapten. II Linical Studies Int. Arch. Allergy — 42: 798-815, 1972.
2. GREEN, G. R., ROSENBLUM, A. H. e SWEET, L. C. — Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing With penicilloyl polylysine and penicillin G. — A cooperative prospective study group of the American Academy of Allergy. — J. Allergy Clin Immunol — 60: 339-345, 1977.
3. LEVINE, B. B. e ZOLOV, D. M. — Prediction of penicillin/allergy by immunological tests. J. Allergy — 43: 231-244, 1969.

**HOMEOPATIA DR. ALBERTO SEABRA
FARMÁCIA E LABORATÓRIO LTDA.**

Tradicional Organização a Serviço da
Homeopatia desde 1911

PRAÇA DA SÉ, 282/8
Telefones: 34-4128 258-2711
São Paulo Brasil

**FARMÁCIA E LABORATÓRIO
HOMEOTERÁPICO S.A.**

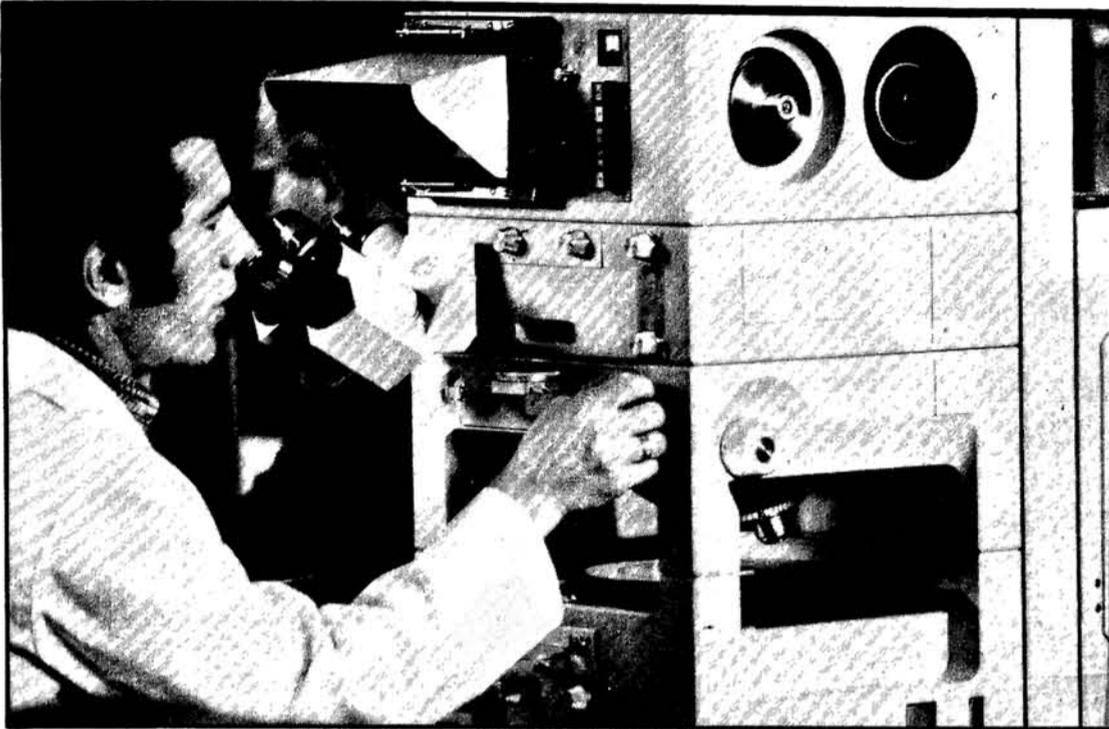
Medicamentos homeopáticos officinais
Especialidades farmacêuticas homeopáticas

ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA

Farmácia: Praça João Mendes, 140 Tel.: 32-4877
Escritório e Atacado: Pça. João Mendes, 182 11.º and.
Tels.: 36-0798 e 37-1800 C. Postal: 4466 Cep: 01000 S. Paulo

ZEISS

AXIOMAT



PIONEIRO NO DESENVOLVIMENTO DE MICROSCÓPIOS COM BASES CIENTÍFICAS.

FABRICAMOS NO BRASIL, COM O MAIS ALTO PADRÃO DE QUALIDADE, VÁRIOS MODELOS DE MICROSCÓPIOS E ESTEREOMICROSCÓPIOS PARA MEDICINA, BIOLOGIA E OUTRAS APLICAÇÕES.

Carl Zeiss do Brasil S/A

Matriz: Rua Teodoro Sampaio, 417 - 5º andar - Tel.: 280-9622 - São Paulo - SP
Fábrica: Rua Bertolina Maria nº 1 - Tel.: 63-6276 - São Paulo - SP
Filiais: Rua da Lapa, 180 - 7º andar - Tels.: 224-6134 - 222-8178 - Rio de Janeiro - RJ
Av. Barbacena, 820 - Tels.: 337-5092 - Belo Horizonte - MG
Rua Mariano Torres, 529 - 2º andar - cj. 4 - Tel.: 23-2665 - Curitiba - PR
Rua Álvares Machado, 892 - 3º andar - s 16 - Tel.: 2-0279 - Campinas - SP

ZEISS
Carl Zeiss
do Brasil

50
50 anos Zeiss
precisão e
tecnologia alemã
no Brasil

o esparadrapo de confiança



Nos tipos : IMPERMEÁVEL •

• HIPO-ALÉRGICO

Produtos da



Cremer S.A.

PRODUTOS TÊXTEIS E CIRÚRGICOS
RUA IGUAÇU Nº 291/363 - FONE: 22-4922 - PABX
DDD 0473 - TELEX 0473141 - 89100 - BLUMENAU
S. CATARINA - BRASIL - END. TELEGR. "CREMER"
CX. POSTAL 8E - C.G.C.M.F Nº 82 641 325/0001-18