



# Persistência de teste cutâneo positivo 25 anos após anafilaxia por penicilina

*Persistence of positive skin test 25 years after penicillin-induced anaphylaxis*

Ana Carolina D'Onofrio-Silva<sup>1</sup>, Eduardo Longen<sup>1</sup>, Antonio Abílio Motta<sup>1</sup>, Jorge Kalil<sup>1</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>1</sup>, Marcelo Vivolo Aun<sup>1</sup>

## RESUMO

Os testes cutâneos são importantes na investigação das reações de hipersensibilidade a betalactâmicos, mas a sensibilidade diminui com o tempo, ficando negativos, em geral, em até 5 anos após a reação índice. Descrevemos um caso de persistência do teste cutâneo positivo 25 anos após uma reação anafilática induzida por penicilina. Mulher de 39 anos encaminhada ao serviço de alergia por quadro de sífilis gestacional e antecedente de anafilaxia induzida por penicilina, de modo a avaliar a possibilidade de realizar dessensibilização. A paciente havia apresentado duas reações de hipersensibilidade há 25 anos, sendo a primeira uma urticária imediata após penicilina benzatina, e uma reação anafilática na semana seguinte após receber outra dose da medicação. Não voltou a tomar antibióticos betalactâmicos, mas referia urticária de contato ao preparar medicação de uso oral para os filhos (amoxicilina). Realizado teste cutâneo com benzilpenicilina 10.000 UI/mL. O *prick test* foi negativo, mas o teste intradérmico foi positivo, confirmando a presença de IgE específica. Foi submetida à dessensibilização, com sucesso, mas apresentou reação de hipersensibilidade grau I (urticária) durante procedimento. Ao final, recebeu penicilina benzatina 2.400.000 UI em 3 doses semanais, sem intercorrências. Os testes cutâneos devem ser realizados na investigação da alergia à penicilina, mesmo em longo período após a reação índice, pois permite prever o risco de recidiva da reação em uma reexposição.

**Descritores:** Alergia, anafilaxia, reação a droga, penicilina, teste cutâneo, dessensibilização.

## Introdução

Os antibióticos betalactâmicos (BL) são indicados para o tratamento de infecções há mais de 60 anos, e seu uso aumentou ao longo das últimas décadas devido ao seu baixo custo e elevada eficácia<sup>1</sup>. Em

## ABSTRACT

Skin tests are important in the investigation of hypersensitivity reactions to beta-lactams, but sensitivity decreases with time and is generally negative within 5 years from the initial reaction. We describe a case of persistent positive skin test 25 years after an anaphylactic reaction induced by penicillin. A 39-year old woman was referred to the allergy service due to gestational syphilis and a history of penicillin-induced anaphylaxis, to evaluate the possibility of performing desensitization. The patient had experienced two hypersensitivity reactions 25 years earlier, the first one consisting of immediate urticaria after the use of benzathine penicillin, followed by an anaphylactic reaction in the subsequent week after receiving another dose of the medication. She had not taken any other beta-lactam since then, but reported contact urticaria when preparing oral amoxicillin to her children. Skin tests were performed with benzylpenicillin 10,000 IU/mL. The skin prick test resulted negative, but the intradermal test was positive, confirming the presence of specific IgE. She was subjected to desensitization, with success, but presented a grade I hypersensitivity reaction (urticaria) during the procedure. At the end, she received 2,400,000 IU benzathine penicillin in 3 weekly doses, with no reactions. Skin tests should be performed in the investigation of penicillin allergy, even long after the initial reaction, as it allows to predict the risk of reaction recurrence upon re-exposure.

**Keywords:** Allergy, anaphylaxis, drug reaction, penicillin, skin test, desensitization.

algumas infecções, ainda são os únicos com efetividade e segurança comprovadas, como ocorre com a penicilina para o tratamento de gestantes portadoras de sífilis.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Submetido em: 12/04/2017, aceito em: 26/04/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):231-4.

Os BL são causas frequentes de reações a fármacos mediadas por mecanismos imunológicos. São fármacos com estrutura química variada que podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico. Apresentam como estrutura principal um anel BL e suas cadeias laterais<sup>2-4</sup>. Porém, são moléculas de baixo peso molecular e costumam funcionar como haptenos antes de ativar os linfócitos. Os haptenos podem ser tanto o anel BL como as cadeias laterais<sup>5,6</sup>. As reações de hipersensibilidade são classificadas em imediata e não imediata. As reações imediatas aos BL geralmente ocorrem dentro de 1 hora da exposição ao fármaco, e são mediadas por IgE.

Para a confirmação diagnóstica, podem ser feitos testes *in vitro*, como a dosagem sérica de IgE específica, ou *in vivo*, que são os testes cutâneos (TC) de punctura e intradérmico, que possuem uma maior sensibilidade do que os ensaios laboratoriais. Em caso de testes negativos, a confirmação da hipersensibilidade é feita com o teste de provocação, no qual o paciente é reexposto ao fármaco, com risco de reações graves. Nesses casos, não é demonstrado o mecanismo envolvido na reação<sup>3</sup>. Em casos selecionados, em que o paciente necessita novo tratamento com aquela medicação e não há opção custo-efetiva, pode ser optada pela dessensibilização, que é a indução de um estado de tolerância transitória àquele fármaco para permitir o tratamento otimizado<sup>3</sup>.

Em países onde os BL são a principal causa de anafilaxia por drogas, há estudos mostrando que os pacientes, mesmo os que apresentavam TC inicialmente positivos, perdem a reatividade cutânea numa média de 5 anos após a reação ao fármaco, e poucos são aqueles que persistem com testes positivos após esse período<sup>8</sup>. Apresentamos um caso de uma paciente com sífilis latente tardia gestacional e antecedente de alergia a penicilina (anafilaxia) há 25 anos, que persistiu com TC positivo e apresentou reação durante a dessensibilização.

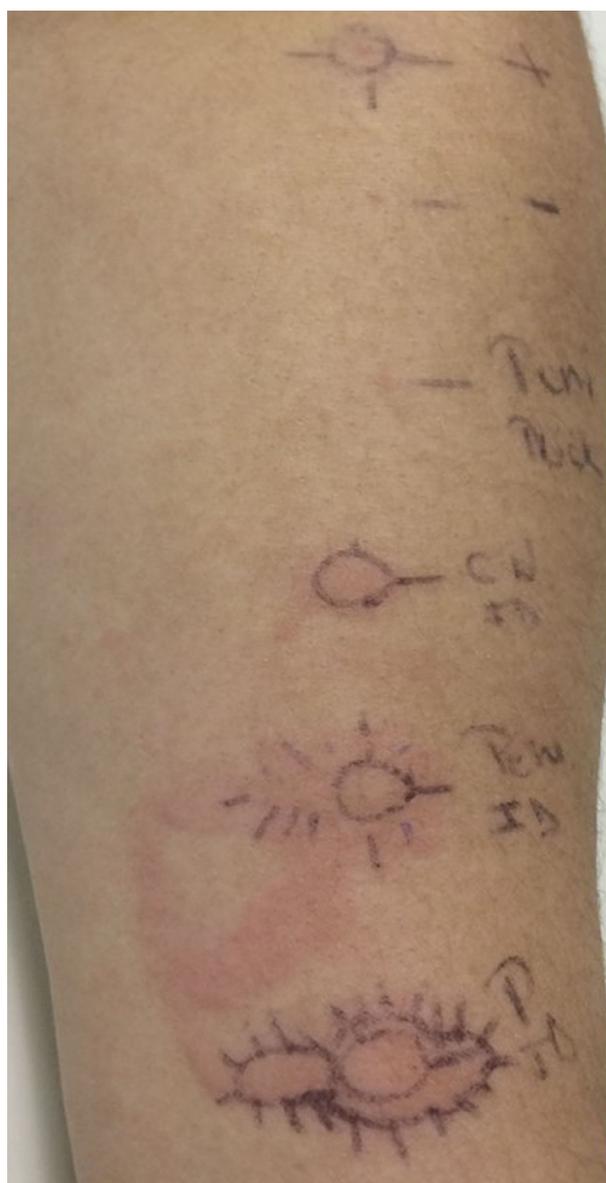
### Descrição do caso

Mulher, 39 anos, referia que aos 14 anos fez uso de penicilina benzatina para tratamento de faringite e apresentou urticária nos braços menos de uma hora após aplicação da medicação. Após uma semana, foi realizada nova aplicação da droga. Vinte minutos após administração, ainda no hospital, apresentou urticária, angioedema, sensação de sufocamento e dispneia. Foi transferida para sala de emergência, suplementado oxigênio e feita inalação com  $\beta$ -2

agonista. Paciente não recordava se recebera adrenalina, corticosteroide ou anti-histamínico.

Desde a referida reação, negava ter recebido penicilina ou qualquer outro BL. Entretanto, reportava que ao preparar solução oral de amoxicilina para os filhos, apresentava urticária imediata nas mãos.

Foi encaminhada ao nosso serviço com diagnóstico de sífilis gestacional latente tardia, com indicação obstétrica de penicilina benzatina para tratamento da mãe e do feto. Realizamos TC de punctura com benzilpenicilina potássica 10.000 U/mL<sup>9</sup> que foi negativo, mas o intradérmico foi positivo (Figura 1).



**Figura 1**

Teste intradérmico positivo com benzilpenicilina potássica a 10.000 UI/mL

Indicamos dessensibilização com Pen V Oral<sup>10</sup>, sem reações até dose de 1.296.000 UI. Na sequência, feita aplicação de penicilina benzatina 2.400.000 UI via intramuscular. Após 1h30min, apresentou coriza, prurido palmo-plantar e eritema auricular. Foi medicada com anti-histamínicos e apresentou melhora total dentro de uma hora. Ficou hospitalizada por 24 horas, em uso de Prednisona. As aplicações subsequentes foram realizadas sob nossa supervisão, em ambiente hospitalar, sob regime de pré-medicação com corticosteroide e anti-histamínico oral, sem novas reações.

## Discussão

A investigação da alergia à penicilina é essencial, mesmo após longo prazo da reação inicial. É bem descrito na literatura que o nível de IgE específica para determinado fármaco diminui com o passar dos anos. Foi demonstrado que a positividade dos TC cai substancialmente após 5 anos, e é praticamente inexistente 10 anos após a reação alérgica<sup>8</sup>. Mesmo a reprodutibilidade clínica diminui ao longo do tempo. Foi mostrado que em pacientes com história de anafilaxia (reação IgE mediada), o risco de reação com nova exposição após 10 anos de reação varia entre 1 e 2%<sup>7</sup>.

No caso descrito, a paciente permaneceu sensibilizada ao fármaco mesmo após 25 anos sem o uso da medicação. Especulamos se a paciente manteve a sensibilização devido ao contato cutâneo com a amoxicilina para o tratamento dos filhos. Na literatura, manutenção da sensibilização por contato com aminopenicilina ainda não havia sido descrita.

Caso os TC de leitura imediata sejam positivos, confirma-se a persistência da produção da IgE específica, aumentando muito a chance de reação durante uma nova exposição à droga. Nesses casos, assim como em nossa paciente, quando não há outra alternativa terapêutica, está indicada a dessensibilização<sup>11</sup>. As modificações do tratamento com base nos resultados de TC podem reduzir a incidência de anafilaxia em pacientes que necessitam do uso da medicação<sup>12</sup>. Outro fator importante a pontuar é que a não investigação dos casos de reação alérgica a medicamentos, principalmente os BL, leva ao aumento dos custos do tratamento em até quatro vezes. Na maioria das vezes a hipersensibilidade pode ser descartada, evitando uso de antibióticos de mais alto custo e que requerem internação prolongada<sup>13</sup>.

No caso aqui reportado, além do antecedente de alergia à penicilina, a paciente tinha sífilis gestacio-

nal, que ainda é muito prevalente, notadamente no Brasil<sup>14</sup>. A gestação por si só é uma contraindicação relativa à realização de TC devido ao risco de reações durante o procedimento. Porém, existem algumas exceções, como a falta de alternativa medicamentosa a uma doença que pode colocar em risco a vida do paciente e/ou feto<sup>15</sup>. Para o tratamento completo da paciente com sífilis gestacional, o único medicamento que atravessa a barreira placentária para tratar também o feto é a penicilina<sup>16</sup>. Nos casos de suspeita de reação de hipersensibilidade ao fármaco é obrigatória então a investigação e, se necessária, a dessensibilização, para que o binômio mãe-feto possam ser tratados<sup>17</sup>.

De acordo com a experiência do nosso serviço, após a dessensibilização, as doses subsequentes da penicilina benzatina para sífilis tardia podem ser aplicadas, sem nova dessensibilização, desde que não ultrapasse o intervalo de 7 dias da dose anterior<sup>18</sup>. Isso se deve ao fato de que essa droga mantém nível sérico terapêutico por até 28 dias, mantendo o paciente em “estado hiporreativo”. No caso presente, as doses da penicilina benzatina foram aplicadas a cada 7 dias, sem novas dessensibilizações, com sucesso ao final do tratamento. Após o término do tratamento, a paciente ainda deve ser considerada alérgica ao fármaco e, sendo assim, em caso de nova indicação futura para uso da droga, nova dessensibilização está indicada<sup>18</sup>. Por outro lado, quando a história pregressa não é sugestiva de hipersensibilidade, o medicamento poderá ser aplicado diretamente sem a realização de investigação completa, apenas sob supervisão<sup>18</sup>.

O caso reportado ilustra bem a importância, primeiramente, da história clínica, que era muito sugestiva de hipersensibilidade, seguida pela necessidade de realizar TC mesmo após longo tempo da reação inicial. Por fim, quando história e/ou testes são positivos, devemos estar preparados para uma reação durante a reexposição à medicação, mesmo em regime de dessensibilização. A investigação diagnóstica e o procedimento terapêutico permitiram o tratamento do binômio mãe-feto com sucesso e o nascimento da criança totalmente saudável.

## Referências

1. Ariza A, Mayorga C, Salas M, et al. The influence of the carrier molecule on amoxicillin recognition by specific IgE in patients with immediate hypersensitivity reactions to betalactams. *Sci Rep.* 2016;6:35113.

2. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S548-59.
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-93.
4. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S67-73.
5. Malaman MF, Adkinson NF. Beta lactams in handbook of drugs. 1ª ed. 2004. p. 1-11.
6. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D. Hypersensitivity Reactions to  $\beta$ -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(1):12-25.
7. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):577-86.
8. Blanca M, Torres M J, García J J, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918-24.
9. Malaman MF, Rodrigues AT, Felix MM, Menezes UP, Tanno LK, Camelo-Nunes I, et al. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. *Rev bras alerg imunopatol*. 2011;34(6):257-62.
10. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1229-32.
11. Ministério da Saúde. Testes de Sensibilidade à Penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST/AIDS, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde;1999.
12. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3126-9.
13. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45:300-27.
14. Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Leal MC. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. *Rev Saude Publica*. 2014;48(5):766-74.
15. 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(1):45-51.
16. Berman, Stuart M. "Maternal Syphilis: Pathophysiology and Treatment." *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(6):433-8.
17. Centers for disease control - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*. 1993;42(RR-14):27-46.
18. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid desensitization in immediate hypersensitivity reaction to drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015;2:268-85.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Marcelo Vivolo Aun  
E-mail: marcelovivoloaun@gmail.com