

Consulta nº 10.833/91

Assunto: Normas para aplicação de medicamento capaz de provocar reações adversas graves

Relator: Conselheiro Adagmar Andriolo

A presente consulta tem início a partir de solicitação do responsável pela Disciplina de Cirurgia Plástica de uma Faculdade, de normas para a aplicação de medicamento capaz de provocar reações adversas graves.

Privilegiando a verdade, lembramos que este assunto já mereceu, por diversas vezes, a atenção deste Conselho, seja espontaneamente, seja em decorrência de consultas e mesmo de denúncias de eventuais erros médicos.

Ao responder à presente consulta, limitaremos nossas considerações especificamente quanto aos riscos do uso de medicamentos à base de penicilina, dadas a elevada freqüência de prescrição e sua maior importância prática. Para tanto, nos servimos de um grande número de informações coletadas em diversos trabalhos científicos e manifestações pessoais de especialistas e de médicos diretamente envolvidos com o presente assunto.

Alguns medicamentos à base de penicilina são utilizados, freqüentemente, para tratamento de processos infecciosos, seja em pacientes internados seja em pacientes atendidos ambulatorialmente. A benzilpenicilina, em especial, continua sendo a droga de escolha na terapêutica de impetigo, amigdalite de repetição e como profilaxia na febre reumática, na asplenia e na endocardite bacteriana subaguda.

A ocorrência de reações de gravidade variável e, principalmente, choque anafilático fatal, fez com que se instituísse sistematicamente um teste cutâneo à benzilpenicilina.

As reações alérgicas podem ser classificadas em três categorias: imediatas, semi-tardias ou aceleradas e tardias. Ainda que, possam existir pequenas discordâncias entre os diferentes autores quanto à definição de cada um destes tipos de reação, podemos, de forma geral, defini-las como segue:

As imediatas ocorrem dentro dos primeiros trinta minutos após a administração da droga. Destas, o choque anafilático é a forma mais grave, se acompanha de hipotensão, edema de laringe e broncoespasmo. A maioria dos casos mortais ocorre dentro de 15 minutos após a administração. Angio-edema e urticária são exemplos de reações menos graves e mais freqüentes.

As reações semi-tardias ou aceleradas se manifestam entre 30 minutos e 3 dias após o uso da penicilina. Os sinais e sintomas podem incluir broncoespasmo, edema de laringe, urticária e artite.

As tardias ocorrem após o terceiro dia do início do tratamento. Os mesmos sinais e sintomas descritos para as reações aceleradas podem estar presentes mas o mais freqüente é a ocorrência de erupção cutânea. Algumas vezes pode ser difícil determinar se o aparecimento de uma erupção cutânea em um paciente tratado com penicilina é devido à eventual infecção viral ou à reação alérgica tardia.

Reações alérgicas de pequena gravidade ocorre em cerca de 5% a 10% dos pacientes, enquanto que as graves são extremamente raras, sendo descrito variar de 1 a 2 mortes em cada 100.000 indivíduos tratados. A freqüência de choque anafilático não fatal é da ordem de 4 a 15 em 100.000. Não há evidências de que algum dos tipos de penicilina injetável (benzilpenicilina aquosa, procainamida ou benzatina) apresente maior ou menor risco de anafilaxia.

Alguns autores sugerem que as reações à penicilina parecem ser mais freqüentes nos indivíduos que já demonstraram algum tipo de alergia prévia, ainda que não haja consenso a este respeito.

A realização do teste cutâneo teria por objetivo identificar o paciente que possui anticorpos sensibilizantes

e, portanto, grandes chances de desenvolver uma reação adversa quando da exposição à droga. Os resultados dos testes disponíveis, porém, não permitem, com grau razoável de segurança, prever a ocorrência, tipo e gravidade das reações, uma vez que os anticorpos responsáveis por elas não são dirigidos exclusivamente contra a droga nativa, mas também contra determinantes originários pela formação de complexos da penicilina e/ou seus diferentes metabólicos com algumas proteínas plasmáticas.

Durante o processo de catabolismo da penicilina, cerca de 95% da quantidade administrada são metabolizados gerando produtos contendo o radical benzilpeniciloil. Estes produtos são chamados determinantes maiores por serem formados em relativamente grande quantidade. Os 5% restantes são catabolizados por outras vias metabólicas gerando produtos tais como peniciloato e penilato de sódio, chamados determinantes menores por ocorrerem em pequena quantidade.

Os determinantes menores são responsáveis, principalmente, pelas reações imediatas, inclusive choque anafilático, enquanto os maiores pelas aceleradas e tardias.

Na prática, para se avaliar o risco de reação, podem ser realizados alguns testes utilizando-se produtos químicos especiais, tais como o peniciloil-polisina (PPL), que é uma mistura de determinantes; o MDM que se constitui em uma combinação de determinantes menores e a própria penicilina G.

O primeiro reconheceria a presença de anticorpos contra determinantes antigênicos maiores, enquanto os outros dois seriam úteis na detecção de anticorpos contra os determinantes menores.

Uma reação positiva ao teste permite identificar os pacientes que possuem elevado risco de apresentar reação alérgica. Cerca de 50% a 75% dos pacientes com teste positivo apresentarão algum tipo de reação alérgica, enquanto apenas 3% a 4% daqueles com teste negativo a terão se expostos à penicilina.

Uma reação negativa ao teste, mesmo quando realizado de forma técnica correta e interpretado por pessoal habilitado, utilizando-se estes três抗ígenos, não será excluente de reação alérgica. Existem problemas importantes, tais como o elevado número de resultados falso positivos e falso negativos, a falta de disponibilidade dos produtos PPL e MDM no mercado nacional e o fato de que o uso isolado da penicilina G como antígeno revelará apenas metade dos pacientes que possuem anticorpos sensibilizantes.

A prática de instilar penicilina cristalina em elevada diluição em conjuntiva é razoavelmente útil para antever distúrbios urticiformes e cutâneos mas não fornece nenhuma informação sobre a possibilidade de ocorrência de choque anafilático.

Por todas estas razões e tendo em vista a baixa freqüência das reações anafiláticas (4 a 15 em 100.000), alguns autores consideram desnecessária a realização sistemática de qualquer tipo de teste em todos os pacientes que irão se submeter a tratamento com penicilinas, evitando-se, assim, enveredar por processos que possam dar falsa sensação de segurança.

O Comitê de Alergia da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro (SOPERJ), após revisão do assunto, apresentou algumas sugestões de procedimentos visando orientar o médico quanto da necessidade de administração de penicilina:

1. Atopia ou história familiar de alergia à penicilina não contra-indicam o uso da droga;
2. O teste para avaliação de hipersensibilidade imediata à penicilina é de valia para afastar reações mediadas por IgE quando feitos pela técnica de escarificação e, posteriormente, por injeção intradérmica, com diferentes diluições de penicilina cristalina recentemente diluída, de PPL e de MDM;
3. A realização de teste com penicilina cristalina e/ou PPL não afasta a possibilidade de ocorrência de reação grave induzida pela presença de determinantes menores;
4. Uma vez que PPL e MDM não são comercializados no Brasil, a conduta dever ser principalmente clínica;

5. Nunca deve ser feito o teste de sensibilidade com penicilina benzatina (Benzetacyl), a qual por si só é irritante, podendo fornecer resultados falso positivos;

6. Se a história for questionável, administrar penicilina por via oral ou intramuscular em doses terapêuticas, em ambiente hospitalar e observar o paciente por uma hora. Nada ocorrendo, continuar o tratamento como indicado clinicamente;

7. Sendo a benzilpenicilina a droga de escolha e houver história de reação urticariforme, agir como indicado no item 6.

8. Se a história for compatível com alergia à penicilina, escolher outro medicamento cujo espectro de ação seja similar.

A partir destes dados e tendo em vista a preocupação que o assunto desperta, parece lógico concluir que a prescrição de penicilina gera um risco potencial inevitável da ocorrência de efeito colateral cuja gravidade é imprevisível.

Por oportuno, lembramos que outros medicamentos cuja prescrição e uso também são comuns possuem características semelhantes, alguns até em freqüência mais elevada, tais como o cloranfenicol e a dipirona que em 1 caso em 50.000 podem promover aplasia de medula óssea e ampicilina e as cefalosporinas que podem propiciar superinfecção por agentes resistentes.

Após a presente revisão, consideramos como aspectos relevantes os seguintes:

- a prática médica tem demonstrado que o uso de penicilina, quando devidamente indicado, é útil e seguro;
- reações anafiláticas fatais são raras (1 a 2 mortes em 100.000 indivíduos);
- reações anafiláticas não fatais também são pouco freqüentes (4 a 15 em 100.000 indivíduos);
- os testes disponíveis não fornecem níveis adequados de confiabilidade e segurança;
- a obrigatoriedade de ambiente hospitalar para realização do teste e/ou administração do medicamento inviabiliza, na prática, seu uso.

Do ponto de vista ético, cumpre lembrar que cabe ao médico a escolha do tratamento a ser instituído, inclusive qual medicamento a ser administrado.

Recaindo, porém, a escolha em droga que oferece algum risco potencialmente grave ao paciente, o profissional deve se resguardar, na medida do possível.

Do exposto anteriormente, conclui-se que a responsabilidade médica se restringe a indicação correta da droga, realização de interrogatório objetivo e dirigido quanto a ocorrência de reações alérgicas anteriores e, finalmente, da conscientização do paciente ou seu representante legal sobre os eventuais riscos e vantagens do uso daquele medicamento específico.

Resguardado este procedimento, advindo reação adversa após a administração da droga, não há porque se aventure ocorência de erro ou estender a responsabilidade médica a eventos absolutamente alheios a sua vontade e controle.

A título de complementação, referimos algumas publicações versando sobre o assunto em tela:

- Berman, S. - Reactions a la Penicilline - Organisation Mondiale de la Santé, WHO/RSD/88.40.
- Bierman, C.W. & VanAsdel, P.P. - Penicillin Allergy in Children: The role of Immunological tests in its diagnosis. J.Allergy Clinical Immunology, 1969; 43:267-272.
- Green, G.R., Rosenblum, A.H. & Sweet, L.C. - Evaluation of Penicillin Hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. J.Allergy Clinical Immunology, 1977; 60:339-345.
- Idsoe, O.Guthe, T., Willcox, R.R. & De Weck, A.L. - Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1968; 38:159-188.
- Baldy, J.L. da S., Passos, J. do N., Takata, P.K., Turini, T.L. - Hipersensibilidade as penicilinas: Diagnóstico e conduta. Rev. Ass. Med. Brasil., 1984; 30:247-252.
- Sullivan, T.J. - Penicillin Allergy - Diagnosis and Management. Geriatrics, 1983; 38:63-66.
- Start, W. - Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6,764 patients in an outpatient clinic. Ann. of Allergy, 1985; 55:157-161.

- Guderer, M.C.A., Prado, E., Ouricuri, A., Chigres, B., Pinto, C.L., Rios, J.B.M. - Alergia a penicilina: Conduta mediante a administração de penicilina e seus derivados semi-sintéticos. J.de Pediatria, 1985; 58:425-426.

Aprovada na 4^a Reunião da I Câmara em 14/08/91.
Homologada na 1.454^a RP em 02/09/91.

