

## Artigos

3

- Testes para identificação de reações alérgicas à penicilina
- Dessensibilização nos casos confirmados de hipersensibilidade à penicilina: algumas notas

## O que há de novo?

14

- Acetato de nomegestrol para mulheres na pré-menopausa e menopausa
- Udenafila para tratamento de pacientes com disfunção erétil

## Segurança de Medicamentos

18

- Agência Europeia de Medicamentos recomenda mudanças no uso da metoclopramida: alterações visam principalmente reduzir o risco de efeitos colaterais neurológicos

## Dia-a-dia

22

- Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

## Novas Publicações

24

- Avaliação de Tecnologias de Saúde. Boletim do Instituto de Saúde - BIS.

## Expediente:

### Conselho Federal de Farmácia

#### Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)  
Valmir de Santi (Vice-Presidente)  
José Vilmore Silva Lopes Júnior (Secretário-Geral)  
João Samuel de Moraes Meira (Tesoureiro)

#### Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel (AC), José Gildo da Silva (AL), Karla Regina Lopes Elias (AM), José Jeová Freitas Marques (AP), Mário Martinelli Júnior (BA), Lúcia de Fátima Sales Costa (CE), Marília Coelho Cunha (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES), Jaldo de Souza Santos (GO), Mary Jane Limeira de Oliveira (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Edson Chigueru Taki (MT), Ricardo Ferreira Nantes (MS), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Moraes Meira (PB), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), José Vilmore Silva Lopes Júnior (PI), Valmir de Santi (PR), Ana Paula de Almeida Queiroz (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Josué Schostack (RS), Lérida Maria dos Santos Vieira (RO), Erlanson Uchôa Lacerda (RR), Paulo Roberto Boff (SC), Marcelo Polacow Bisson (SP), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE), Amílson Álvares (TO)

#### Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

#### Coordenadores:

Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)  
Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

#### Farmacêuticos:

Alessandra Russo de Freitas  
Luana de Castro Oliveira  
Pamela Alejandra Saavedra  
Rogério Hoefler

#### Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

#### Conselho Editorial:

Alessandra Russo de Freitas  
Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino Silva  
Rogério Hoefler  
Rosângela Caetano

#### Editor Chefe:

Rogério Hoefler

#### Editora:

Alessandra Russo de Freitas

#### Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino  
Rosângela Caetano

#### Editores de Revisão:

Airton Stein, Aline Silveira Silva, Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro, Elizoneth Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Isabela Heineck, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Ueleres Braga, Luciane Cruz Lopes, Milena Oliveira Bittencourt, Mirian Parente Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvio Barberato Filho, Taís Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

#### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia  
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar  
CEP: 70.093 - 900 - Brasília - DF  
Fone: +55 (61) 3255-6550  
Fax: +55 (61) 3321-0819  
e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



## Editorial

Os beta-lactâmicos representam o mais importante grupo de antibacterianos da história da medicina, tanto pelo pioneirismo na descoberta da penicilina, quanto em razão da efetividade demonstrada por muitos sucedâneos na cura de variadas enfermidades infecciosas. Embora sejam fármacos com boa margem de segurança para a maioria dos pacientes, é bem conhecida sua associação com a incidência de reações de hipersensibilidade, desde efeitos adversos cutâneos até choque anafilático, potencialmente letal. Geralmente, diante de pacientes com conhecida alergia à penicilina, recomenda-se o uso de antibacterianos alternativos, como os macrolídeos; todavia, em alguns casos, pode ser necessário optar pelo uso da penicilina, com prévia dessensibilização do paciente. Nesta edição do boletim, convidamos a Dra. Rosângela Caetano para brindar-nos com artigos de revisão sobre as reações de hipersensibilidade às penicilinas, métodos de diagnóstico e de dessensibilização dos pacientes.

Na seção “Segurança dos Medicamentos”, divulgamos novas informações regulatórias publicadas nos EUA, na Europa e no Brasil, sobre os riscos relacionados ao uso do antiemético metoclopramida, especialmente seus efeitos cardíacos e neurológicos, o que levou a restrições de uso deste fármaco.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma breve análise independente sobre o nomegestrol, um progestógeno sintético proposto para terapia hormonal de mulheres na pré e pós-menopausa, e sobre a udenafila, mais um inibidor da fosfodiesterase-5 para o tratamento da disfunção erétil.

Ao completarmos mais um ano de edição deste boletim, nada mais justo do que apresentarmos nossos sinceros agradecimentos aos colaboradores da equipe do Cebrim/CFF e, especialmente, aos editores associados e editores de revisão, que são indispensáveis para o contínuo aperfeiçoamento desta publicação. Aos leitores, reforçamos o pedido de envio de críticas e sugestões.

Tenham um 2.014 de sucesso, e, boa leitura!

### SEÇÃO “CARTAS DO LEITOR”:

#### Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para a publicação de cartas dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma carta será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, em cada edição do boletim. Dependendo do tamanho, será publicada apenas parte da correspondência.

Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

As cartas devem ser enviadas para [alessandra@cff.org.br](mailto:alessandra@cff.org.br).

## Artigos

## Testes para identificação de reações alérgicas à penicilina

Dra. Rosângela Caetano

Médica, Professora Adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do Instituto de Medicina Social - UERJ

As reações de hipersensibilidade à penicilina estão entre as reações alérgicas mais comuns a medicamentos<sup>1,2</sup>, gerando medo e estigma entre profissionais da saúde e a população em geral. Elas se estendem à possibilidade de reações cruzadas com antibióticos beta-lactâmicos e têm contribuído em muitos casos para sua exclusão da prescrição médica e a opção por alternativas de maior custo e efetividade nem sempre superior, resultando em prejuízos no manejo de diversas condições, entre as quais a profilaxia da febre reumática e o tratamento da sífilis. A preocupação tem levado ainda a recomendações de testagem *in vivo* e *in vitro* dos pacientes, muitas vezes de forma indiscriminada e sem relato de quaisquer manifestações alérgicas prévias. São frequentes prescrições médicas com recomendação de administração da penicilina “após teste”, que não raramente é realizado de forma inadequada ou incorreta (por exemplo, pela aplicação direta, sem diluição, do medicamento), terminando por expor os pacientes aos mesmos riscos de reação que seriam submetidos ao utilizar o medicamento prescrito. O trabalho se propõe a discutir brevemente as reações alérgicas associadas ao uso da penicilina e os testes que vêm sendo propostos na sua avaliação.

### Contextualizando o problema

As penicilinas podem causar todos os quatro tipos de reações imunológicas propostas por Gell e Coombs (**Quadro 1**), sendo as mais comuns as do tipo I e IV. A via de administração e a frequência de uso são importantes em sua ocorrência, sendo mais comuns com

a administração parenteral e entre os expostos a uso intermitente e repetido do medicamento<sup>3</sup>.

**Quadro 1:** Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações alérgicas à penicilina e a outros antibióticos beta-lactâmicos

<b>Mediados por IgE (tipo I)</b>
• Urticária
• Asma
• Angioedema
• Anafilaxia <sup>a</sup> /choque anafilático
<b>Não Mediados por Ig-E</b>
<b>Mediados por anticorpos (citotóxico ou tipo II)</b>
• Anemia hemolítica
• Trombocitopenia
<b>Mediados por complexos imunes (tipo III)</b>
• Síndrome similar à doença do soro
• Vasculites
• Reações específicas em órgãos
<b>Mediados por linfócitos T (tipo IV)</b>
• Exantema maculopapular
• Dermatite de contato
• Síndrome de Stevens-Johnson
• Necrólise epidérmica tóxica
• Reações específicas em órgãos

Fonte: Adaptado de Torres e Blanca<sup>2</sup>, p. 806

Obs.: (a) Sinais e sintomas de anafilaxia incluem: urticária, angioedema, prurido ou rubor generalizado, sibilância, broncoespasmo, edema laringeo, taquicardia, arritmias, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, convulsões.

A frequência exata da incidência de reações alérgicas na população em geral não é bem conhecida, variando entre os países e estudos, de acordo com o padrão de consumo, espectro de reações incluídas e métodos de investigação utilizados. Estudo prospectivo internacional<sup>4</sup>, com seguimento por mais de três anos, de 1.790 pacientes, para determinar a incidência de reações alérgicas à penicilina G benzatina, administrada mensalmente para prevenção de recorrência de febre reumática mostrou que, após 32.430 injeções (2.736 pacientes-anos de observação), 3,2% apresentaram uma reação alérgica, com incidência de anafilaxia de 1,23/10.000 injeções, todas em pacientes acima de 12 anos.

Embora trabalhos mais antigos indicassem frequência variando de 0,7% a 10% dos pacientes tratados<sup>5</sup>, esses valores são muitas vezes sobrestimados por diagnósticos incorretos. Recente *guideline* da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* refere que, embora até 10% dos pacientes possam relatar uma história de reação à penicilina, cerca de 80% a 90% não são verdadeiramente alérgicos quando avaliados por testes cutâneos<sup>6</sup>.

Em estudo realizado por Gadde<sup>7</sup>, testes cutâneos foram positivos em 7,1% dos pacientes com história de reações alérgicas à penicilina e em 1,7% daqueles sem história anterior. Revisão sistemática realizada por Salkind<sup>8</sup> para determinar a probabilidade de verdadeira alergia à penicilina, considerando uma história clínica cuidadosa e valor diagnóstico adicionado pelos testes cutâneos, observou baixa acurácia da alergia autorelatada, com história positiva de alergia apresentando razão de verossimilhança (LH) positiva de 1,9 (IC 95% 1,5-2,5), enquanto a ausência de histórico mostrava LH negativa de 0,5 (IC 95% 0,4-0,6). Explicações para estas discrepâncias incluem: reações associadas 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; reações provocadas por outros medicamentos usados concomitantemente (como anti-inflamatórios não hormonais); reações, sobretudo cutâneas, associadas à infecção subjacente e não ao uso do antibi-

ótico; interações entre agentes infecciosos e o antibiótico; e desconhecimento do antibiótico efetivamente usado em situação prévia. É sabido ainda que anticorpos IgE específicos decaem ao longo do tempo e a alergia à penicilina não é necessariamente por toda a vida<sup>9,10</sup>.

Mesmo raras, existe risco de reações do tipo imediata graves, e até mesmo de morte, com o uso da penicilina<sup>11</sup>. Em estudo com crianças e adultos jovens recebendo mensalmente penicilina G benzatina, por uma média de 3,4 anos, a incidência de anafilaxia foi de 1,2/10.000 aplicações, nenhuma das quais ocorrida em menores de 12 anos, e a taxa de letalidade situou-se em torno de 0,001% (1 óbito/100.000 tratamentos)<sup>12</sup>.

Para produzir reações alérgicas, a penicilina, substância de baixo peso molecular, precisa se ligar covalentemente a macromoléculas para produzir complexos hapteno-proteína e induzir resposta imune. Seus determinantes antigênicos se dividem em determinante antigênico principal (maior), que corresponde a 95% dos antígenos penicilínicos e é constituído pelo benzilpeniciloil (BPO), resultante da ruptura do anel beta-lactâmico e da ligação com proteínas plasmáticas e teciduais; e determinantes antigênicos secundários (menores), que incluem a própria penicilina e outros metabólitos<sup>1,13</sup>.

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado, primeiramente por meio de uma história clínica detalhada e cuidadosa, que envolve inclusive a utilização de questionários específicos e padronizados<sup>14</sup>, alguns dos quais já adaptados para o português, que direcionam e auxiliam o raciocínio clínico frente à suspeita de reações de hipersensibilidade.

A história clínica permite classificar as reações de hipersensibilidade de acordo com o intervalo de tempo entre a administração do medicamento e a sua ocorrência, orientando para a real necessidade de indicação dos testes de sensibilidade à penicilina, na grande maioria dos casos não necessários. Reações imediatas geralmente ocorrem até 1h após uso parenteral e se traduzem clinicamente por urticária, com ou sem angioedema, e anafilaxia. São mediadas por IgE e frequentemente direcionadas contra os determinantes antigênicos secundários da

penicilina. Já as reações não imediatas ou tardias, mais comuns e frequentemente mediadas por células T, envolvem um espectro de manifestações<sup>1</sup>.

A hipersensibilidade à penicilina é avaliada, além da história clínica, por diversos testes diagnósticos *in vivo* e *in vitro*, que se encontram sumarizados no **Quadro 2**.

**Quadro 2:** Testes diagnósticos para avaliação de reações de hipersensibilidade a penicilinas e a outros antibióticos beta-lactâmicos

Tipo de Reação	Tipo de Teste	
Imediata	<i>In vivo</i>	Testes cutâneos (puntura e intradérmico)
		Testes de provocação oral
	<i>In vitro</i>	Dosagem IgE específica
		Teste de ativação basofílica (fluxo citométrico)
Não imediata	<i>In vivo</i>	Teste intradérmico de leitura retardada
		Testes de provocação
		Teste de ativação de linfócitos
	<i>In vitro</i>	Teste de transformação linfocitária
		Imunoensaios para análises de células produtoras de citocinas antígeno-específicas

Fonte: Adaptado de Romano<sup>15</sup>, p. S68.

### Testes cutâneos

São a ferramenta mais usada para o diagnóstico de reações alérgicas à penicilina, devido a sua rapidez, conveniência, reprodutibilidade e baixo custo. Devem sempre ser interpretados dentro de um contexto clínico apropriado e não têm valor para prever a ocorrência de reações não imediatas à penicilina, não devendo ser realizados em pacientes com história de reação não IgE-mediada, como por exemplo hepatite, nefrite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite exfoliativa grave. São pouco úteis também no rastreamento generalizado de pacientes sem história prévia<sup>16</sup>.

Deve ser observado intervalo entre 6 semanas e 6 meses entre uma reação aguda de hipersensibilidade e a realização dos testes, para a resolução dos sinais e sintomas clínicos e a completa eliminação do fármaco suspeito<sup>17</sup>. Também se recomenda descontinuar o uso de anti-histamínicos, descongestionantes orais, betabloqueadores e corticosteroides<sup>17,18</sup>.

Existem reagentes haptenicos para o determinante maior (PPL) e menores (MDM) comercializados em diversos países, mas não disponíveis em nosso meio. O Ministério da Saúde (MS) recomenda, como alternativa diagnóstica na prática, a utilização do teste com penicilina G potássica (benzilpenicilina) na concentração 10.000 UI/mL<sup>13</sup>. Embora

também sugira a mistura de determinantes menores (MDM), realizada por meio da mistura de benzilpenicilina e benzilpeniciloato, a mesma necessita ser manipulada em laboratório, o que impediria seu uso em serviços de menor complexidade.

Na literatura, a sensibilidade do teste cutâneo é estimada em 15% a 22% para o PPL e 21% para o MDM, com a combinação de reagentes para amoxicilina e ampicilina elevando a sensibilidade para 70%<sup>9,18</sup>. O uso da benzilpenicilina como reagente único seria capaz de identificar os indivíduos mais sensíveis e propensos a desenvolver reações anafiláticas graves<sup>13,18</sup>. Embora apresente baixa sensibilidade, a especificidade dos testes cutâneos com penicilina G potássica é alta (95%-97%), sendo de grande utilidade na exclusão do diagnóstico de alergia à penicilina<sup>19</sup>. Em ensaio multicêntrico realizado em oito centros cooperados com o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* para avaliar o desempenho diagnóstico dos testes cutâneos envolvendo PPL e MDM, na predição de reações mediadas por IgE, observou-se que, entre 726 pacientes com história positiva, 566 com resultados de testes negativos receberam penicilina e apenas 1,2% teve reações possivelmente mediadas por IgE. Entre 600 pacientes com história negativa, 568 apresentavam testes negativos e nenhum apresentou qualquer reação<sup>20</sup>.

Resultados falso-positivos — isto é, resposta ao teste interpretada como positiva, sem que o indivíduo desenvolva sinais e sintomas

se reexposto ao medicamento — e falso-negativos podem ocorrer<sup>17</sup>, e suas principais causas estão apresentadas no **Quadro 3**.

**Quadro 3:** Causas de resultados falso-positivos e falso-negativos aos testes cutâneos para avaliação de reação alérgica à penicilina e a outros beta-lactâmicos

Resultados falso-positivos	Resultados falso-negativos
<ul style="list-style-type: none"> <li>dermografismo</li> <li>paciente sensibilizado mas com anticorpos IgE específicos de baixa afinidade, que não levam à reação clínica</li> <li>uso de reagentes muito concentrados</li> <li>interpretação errônea do teste (leitura do eritema e não da pápula)</li> <li>ausência de controles negativos e positivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aplicação de pequena quantidade de antígeno, seja por diluição inapropriada ou perda de potência</li> <li>uso de técnica inapropriada, levando a aplicação inadequada de antígeno</li> <li>efeitos de medicamentos que bloqueiam a resposta (por exemplo, anti-histamínicos)</li> <li>leitura inadequada do teste</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Kränke e Aberer<sup>17</sup>.

Testes cutâneos incluem a punctura (*prick-test*) e o teste intradérmico (TID). O risco de efeitos adversos sistêmicos graves ao teste de punctura é muito baixo. O TID é mais sensível, mas também carrega maior risco de induzir a uma reação falso-positiva, irritativa, e mesmo a reações de anafilaxia IgE-dependentes, recomendando-se iniciar sempre pelo primeiro<sup>1,13,18</sup>.

O preparo da solução de penicilina G potássica 10.000 UI/mL sugerido pelo MS está descrito no **Quadro 4**, e deve ser utilizado controle negativo com solução fisiológica a 0,9%. Os testes devem ser realizados na su-

perfície anterior do antebraço, iniciando-se com o teste de punctura. Aplica-se uma gota de cada reagente com distância mínima de 2 cm, com a punctura sendo feita com lances descartáveis e individuais para cada extrato, e leitura após 15-20 minutos.

O MS considera que a presença de pápula, eritema e/ou prurido na área onde foi colocada a solução de penicilina G 1:10.000 UI, de maior intensidade que a lesão observada do controle com solução fisiológica deve ser interpretada como positiva, e o paciente encaminhado ao médico, para a conduta necessária<sup>13</sup>.

**Quadro 4:** Preparo do reagente para testes cutâneos de hipersensibilidade à Penicilina: solução de penicilina G potássica 10.000UI/mL

Frasco de penicilina G com 1.000.000 UI	
Solução de estoque (validade de 7 dias)	Reconstituir 1 frasco de 1.000.000 UI com 9,6 mL de solução fisiológica a 0,9%. A solução estoque conterá 100.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração ( 2 °C a 8°C)
Solução diária (= solução final) (Validade 24 horas)	Aspirar 1 mL da solução de estoque e diluir em 9mL de solução fisiológica a 0,9%. Cada mL conterá 10.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração ( 2 °C a 8°C)
Frasco de penicilina G com 5.000.000 UI	
Solução de estoque (validade de 7 dias)	Injetar 8 mL de solução fisiológica a 0,9% no frasco. Cada mL conterá 500.000 UI de penicilina G. Aspirar 2 mL do frasco e diluir em 8mL de solução fisiológica a 0,9%. A solução estoque assim preparada conterá 100.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração ( 2 °C a 8°C)
Solução diária (= solução final) (Validade 24 horas)	Aspirar 1mL da solução de estoque e diluir em 9 mL de solução fisiológica a 0,9%. Cada mL conterá 10.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração ( 2°C a 8°C)

Fonte: Adaptado do Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina do Ministério da Saúde<sup>13</sup>, p. 11.

Casos negativos conduziram à realização do teste intradérmico, com 0,01-0,02 mL de solução fisiológica a 0,9% e penicilina G, na mesma concentração do teste de punção, observando a formação de pápula com característica de “casca de laranja” e obedecendo às mesmas recomendações de distância em termos da aplicação e de tempo de leitura.

O Manual do MS define TID positivo como a ocorrência de elevação da pápula (com ou sem eritema no seu contorno), eritema e/ou prurido na área do local de aplicação da solução de penicilina G, com diâmetro maior do que o teste controle. A conduta subsequente é de encaminhamento ao médico, na leitura positiva, e de aplicação do tratamento previsto, nos casos negativos<sup>13</sup>.

Vale ser mencionado que diretrizes internacionais<sup>6,21</sup> chamam atenção para que o resultado do teste de punção positivo seja considerado tomando por base a presença de pápula  $\geq 3$  mm, na presença de controle negativo igual a zero, e TID positivo, se o tamanho da pápula inicial aumenta  $\geq 3$  mm após 15-20 minutos, e não a mera presença de eritema.

Pápula de 3mm ou mais indica a presença de IgE específico ao alérgeno testado, mas sua presença não prova que o paciente será reativo clinicamente ao alérgeno. Testes positivos (às vezes até com tamanhos da pápula maior) podem ocorrer sem sinais e sintomas clínicos na exposição ao alérgeno (“sensibilização clinicamente silenciosa”). Ainda assim, dados os valores preditivos do teste é conveniente, sempre que possível, evitar o uso da penicilina<sup>21</sup>.

Ponto de corte de 3mm foi definido em função da reprodutibilidade da medida, mais do que da relevância clínica. Estudos comparando resultados com testes de provocação, o “padrão ouro” de reação clínica, mostram que reações cutâneas maiores predizem maior probabilidade de resposta positiva ao teste de provocação, mas não a natureza ou gravidade das manifestações alérgicas<sup>21</sup>.

Os testes cutâneos são usualmente considerados como bastante seguros. Ocasionalmente, alguns pacientes podem apresentar efeitos secundários sistêmicos durante testes cutâneos<sup>18</sup>, a maioria por hipersensibilidade imediata. Frequência de reações sistê-

micas após testes cutâneos (desde reações cutâneas generalizadas a choque anafilático) varia de 0,1% a 2% de todos os pacientes testados e de 8,8% daqueles com testes positivos,<sup>7,22,23</sup> e os fatores de risco subjacentes ainda não foram plenamente analisados na literatura.

Uma preocupação é que os próprios testes induzam a reações de sensibilização. Nugent<sup>24</sup> avaliou a sensibilização após testes cutâneos com penicilina em 329 indivíduos, dos quais 72, com história prévia de alergia a este medicamento. Destes 329 voluntários, 23 apresentaram resposta inicial positiva ao primeiro teste cutâneo realizado. Para a segunda etapa de realização dos testes, dos 306 voluntários restantes, 67 que apresentaram resposta negativa ao primeiro não participaram da segunda rodada. Sendo assim, restaram 239 voluntários com resultados negativos na fase inicial e que foram retestados após quatro semanas. Destes 239 pacientes retestados, 6 (2,5%, IC 95% 0,5-4,5%) pacientes sem história prévia de reação aos betalactâmicos ou uso destes nesse intervalo, converteram a um teste positivo. Os principais fatores favorecendo a sensibilização foram asma, sexo feminino, atopia e história de alergia alimentar. Em outro estudo<sup>25</sup>, 568 pacientes expostos à penicilina oral, após teste cutâneo negativo, foram acompanhados por 4,3 anos em média, recebendo entre 1 e 22 cursos de tratamentos (4 em média). Apenas 11,4% apresentaram reação adversa à penicilina, nenhuma considerada grave. Ocorreu reação de sensibilização em 4,8% dos indivíduos após a primeira reexposição à penicilina.

Como existe, ainda que muito remota, a possibilidade de absorção sistêmica e anafilaxia em indivíduos altamente sensibilizados, os testes devem ser feitos por pessoal treinado e em ambiente com suporte adequado para reversão de uma eventual reação anafilática<sup>13,16,21</sup>. Diretriz australiana<sup>21</sup> recomenda que minimamente os locais de realização desses testes contenham os seguintes itens: disponibilidade de oxigênio (a ser administrado a 6 L/min, por máscara); condições para providenciar acesso e fluidos venosos em infusão rápida, em caso de hipotensão; rápida disponibilidade de epinefrina, salbutamol para ser usado via nebulizador ou espaçador.

Deve-se ter em mente, também, que os pacientes testados podem apresentar ansiedade e resposta vasovagal, que não devem ser confundidas com reações graves. Em pacientes com história fortemente sugestiva de reações graves, teste *in vitro* pode ser a escolha recomendada<sup>1</sup>

### Testes *in vitro*

São menos utilizados e a determinação dos níveis de IgE específica é o método mais comumente empregado para o diagnóstico de reações imediatas. Novas ferramentas diagnósticas - teste de ativação de basófilos, de ativação de linfócitos e imunoenaios para análise da frequência de antígenos específicos - têm sido desenvolvidas para avaliar as reações de imediatas a não imediatas.

Todos os métodos para dosagem de IgE específica para penicilina G e V são baseados na detecção do complexo hapteno-carreador-anticorpo, e as técnicas mais utilizadas são os imunoenaios ELISA, RIA ou FEIA (*Fluorometric Enzyme Immunoassay*). O RIA, principalmente por RAST (*Radio Allergosorbent Test*) é o mais validado, mas exige equipamentos laboratoriais especiais. O FEIA é mais amplamente disponível mundialmente e possui sensibilidade de 37,9%-54% e especificidade de 86,7%-100%<sup>1,6</sup>.

O grau de concordância com os testes *in vivo* é variável, com alguns casos apenas apresentando positividade<sup>1</sup>. A maioria dos *guidelines* concorda que os testes *in vivo* superam os testes *in vitro*, pois têm maior sensibilidade, menor custo e maior disponibilidade. Os testes *in vitro* são então considerados complementares<sup>6,21</sup>. Todavia, em pacientes com histórico de reações

graves bem avaliadas, os testes *in vitro* podem ser a primeira escolha na avaliação diagnóstica.

### Teste de provocação (TP)

A sensibilidade dos testes alergológicos não é 100% e, em casos selecionados, são necessários testes de provocação, com a administração controlada do medicamento para diagnosticar reações de natureza imunológica ou não. As principais indicações para realização do TP estão dispostas no **Quadro 5**. O TP tem a vantagem de testar um paciente com seu metabolismo individual e respectivos fatores imunogenéticos. Embora considerado o “padrão-ouro” diagnóstico, seu uso é limitado pela possibilidade de reações graves e incontroláveis<sup>26</sup>.

Deve ser evitado em pacientes de alto risco (infecção aguda, asma não controlada, comorbidades cardíaca, renal, hepática), em gestantes, e nunca deve ser realizado em pacientes que tiveram reações graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, vasculite, nefrite, entre outras)<sup>1</sup>.

O paciente deve estar sob observação rigorosa e a equipe médica e o local devem estar preparados para o tratamento de uma eventual reação durante a realização do TP<sup>26</sup>.

Por fim, todo esforço deve ser feito para evitar reações alérgicas a medicamentos, o que se apoia no uso racional desses importantes produtos para a saúde. Medicamentos devem ser prescritos apenas quando necessários e com indicações claras, e o uso simultâneo de múltiplos fármacos deve ser evitado, sempre que possível. Reatividade cruzada entre medicamentos quimicamente relacionados deve também ser considerada.

### Quadro 5: Principais indicações ao teste de provocação oral à penicilina

Indicações clínicas
1. excluir hipersensibilidade na presença de história não sugestiva, em pacientes com sintomas inespecíficos
2. estabelecer diagnóstico conclusivo na presença de história sugestiva, em pacientes com testes diagnósticos negativos ou inconclusivos
3. excluir reação alérgica imediata, em pacientes com testes cutâneos e <i>in vitro</i> negativos
4. fornecer uma alternativa farmacologicamente segura, na presença de hipersensibilidade confirmada, como por exemplo possibilitar o uso de outros antibióticos nos pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos
5. excluir reatividade cruzada de fármacos relacionados, na presença de hipersensibilidade confirmada

Fonte: Adaptado de Blanca<sup>1</sup> e Aberer e Kränke<sup>26</sup>



## Referências

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183-93.
2. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94: 805-20.
3. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256(24):3358-63.
4. 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
5. Ahlstedt S. Penicillin allergy. Can the incidence be reduced?. *Allergy* 1984;39:151-64.
6. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273.
7. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;27:2456-63.
8. 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(19):2498-505.
9. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, 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.
10. Rosário NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr* (Rio J.). 2006;82(Supl 5):S181-8.
11. Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to benzathine penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2000;14:329-32.
12. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991;337:1308-10.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST / AIDS. Testes de sensibilidade à penicilina: Manual. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. Disponível in: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes\\_penicilina.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf), acesso em 23.09.2013.
14. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003
15. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S67-73.
16. O'Brien RM. Skin prick testing and in vitro assays for allergic sensitivity. *Aust Prescr* 2002;25:91-3.
17. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29(3):503-16.
18. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961-72.
19. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64:249-53.
20. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, 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(5):1025-32.
21. Australasian Society for Clinical Immunology and Allergy (ASCI). Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease - A manual for practitioners. ASCIA 2006, Revised May 2013. Disponível in: <http://www.clinicalguidelines.gov.au/browse.php?treePath=&pageType=2&fdglrID=2131&>, acesso em 23.09.2013.
22. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363-5.
23. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):1-7.
24. Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, et al. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:398-403.
25. 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;111:1111-15.
26. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29(3):567-84.

## Dessensibilização nos casos confirmados de hipersensibilidade à penicilina: algumas notas

*Dra. Rosângela Caetano*

Médica, Professora Adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do Instituto de Medicina Social - UERJ

As reações alérgicas a fármacos constituem uma fração importante dos eventos adversos a medicamentos e, em alguns casos, se associam a importante morbimortalidade. Dentre os medicamentos que causam reações desse tipo, destaca-se a penicilina.

O tratamento da alergia a fármacos, com o propósito de reutilizá-los em afecções quando seu emprego é indispensável, é definido como a indução temporária de tolerância clínica a antígenos dos fármacos, protegendo-se assim os pacientes de reações intercedidas ou não pela imunoglobulina E (IgE)<sup>1</sup>. Este processo, conhecido por dessensibilização, consiste na reintrodução metódica de pequenas doses, em intervalos fixos e em curto tempo (entre três e doze horas), pode permitir a administração de doses terapêuticas plenas, resguardando os pacientes de efeitos adversos, incluindo anafilaxia<sup>1-4</sup>.

Alguns autores vêm propondo o termo indução de tolerância clínica a um fármaco em substituição ao de “dessensibilização”. Segundo documento de consenso da Academia Europeia de Asma, Alergia e Imunologia Clínica<sup>1</sup>, o termo dessensibilização tem sido tradicionalmente utilizado apenas para reações alérgicas do tipo I, enquanto outras denominações, como indução de tolerância clínica, tem sido aplicado a reações de hipersensibilidade não alérgicas. Por razões práticas e dada a maior difusão deste termo entre os profissionais da saúde, optou-se neste trabalho pela utilização da denominação dessensibilização, definida como a indução de um estado de não responsividade a um

fármaco responsável por uma reação alérgica. O procedimento modificaria temporariamente a resposta do paciente ao fármaco, mantida apenas enquanto ele continua a tomá-lo, para permitir o uso terapêutico com segurança<sup>5,6</sup>.

Quanto aos mecanismos moleculares envolvidos, a dessensibilização envolve mecanismos imunes intercedidos e não intercedidos por IgE, e outros ainda não definidos, implicando na depleção de intercessores antígeno-específicos, e nos mastócitos e basófilos como células alvo<sup>3,7</sup>.

Apenas reações de alergia do tipo rápido, consistentes com mecanismos intercedidos por IgE e/ou mastócitos, são consideradas candidatas aos procedimentos de dessensibilização. Estas reações são da seguinte natureza: dermatológicas (rubor, prurido, urticária, angioedema), do trato respiratório superior e inferior, (espirros, congestão nasal e sinusal, tosse, dispneia, sibilância), gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, diarreia) e manifestações cardiovasculares durante a anafilaxia (hipotensão). Outras reações como exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema bolhoso, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial aguda, não se adequam a esse tipo de terapia<sup>1</sup>.

Em relação às penicilinas, processos de dessensibilização para reações alérgicas foram desenvolvidos há mais de 50 anos, com estudos referindo o uso de doses orais sob incremento para tratar grávidas infectadas por sífilis<sup>8</sup>, que propiciam a readministração

bem-sucedida deste fármaco. Desde então, muitas descrições de casos foram divulgadas, sem, contudo, estudos detalhados de eficácia e segurança nas várias diretrizes clínicas<sup>3</sup>.

De maneira geral, a conduta inicial em pacientes com história de alergia intercedida por IgE e com testes cutâneos positivos para reagentes de penicilina é evitar o uso de betalactâmicos como penicilina, amoxicilina, ampicilina e cefalosporinas<sup>2,3,9</sup>. Alguns pacientes, contudo, podem necessitar desse grupo de antibióticos, por não haver opção terapêutica com a mesma eficácia - por exemplo, em casos de neurosífilis ou de sífilis durante a gravidez ou na presença de alguns tipos de endocardite bacteriana - ou porque os antibióticos alternativos falharam ou não podem ser administrados por intolerância<sup>10,11</sup>. Desse modo, procedimentos de dessensibilização são indicados apenas em casos bem selecionados, quando não houver possibilidade de substituição do fármaco. Uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios deve ser sempre realizada e cautela e vigilância são mandatórias em todos os casos.

Há várias diretrizes propostas para dessensibilização a fármacos, merecendo destaque o trabalho da *Task Force Drug Desensitisation*, da Academia Europeia de Asma, Alergia e Imunologia Clínica, publicado em 2010<sup>1</sup>, que sublinha os elementos chaves para realização do procedimento. Nesta e em diversas outras publicações, os esquemas definidos para o processo baseiam-se no aumento progressivo das concentrações do fármaco, que se inicia com amostras muito diluídas (tão mais diluída quanto mais grave for a reação alérgica original) e se conclui com preparados em diluições semelhantes às que serão utilizadas<sup>3</sup>. Um aspecto básico dessa forma de terapia é que ela compreende mais do que a aplicação de um protocolo de administração de fármacos: avalia-se o paciente para se caracterizar a natureza de sua reação alérgica; determina-se a possibilidade do estabelecimento da tolerabilidade clínica ser eficaz e segura; aplica-se um protocolo padrão, preferentemente testado; e coletam-se informações sobre a resposta do paciente a cada dose aplicada e modifica-se o protocolo, se necessário<sup>7</sup>.

Tanto a via oral quanto a intravenosa tem sido descritas para o procedimento<sup>6</sup>. Não há estudos de comparação quanto à segurança de diferentes vias de indução, mas a maioria das diretrizes clínicas<sup>1,5</sup> recomenda a via oral em razão do pequeno número de reações adversas, além da facilidade e simplicidade de uso; a via parenteral permitiria, no entanto, melhor acompanhamento da dose administrada e de reações no lugar de aplicação<sup>9,12</sup>. Fatores de risco devem ser corrigidos antes do início da terapia, por exemplo, suspensão do uso de betabloqueadores e controle de episódios asmáticos. Não há indicação para o uso regular de anti-histamínicos ou de esteroides sistêmicos como pré-tratamento, pois não evitam a reação anafilática aguda e podem mascarar os sinais iniciais desse tipo de reação<sup>1,6,10</sup>. O procedimento é totalmente contraindicado em pacientes que tiveram reações citotóxicas graves prévias (vasculites, Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).<sup>1,5</sup>

O Ministério da Saúde<sup>10</sup> recomenda a utilização da via oral, seguindo o protocolo de Wendel *et al*<sup>8</sup> (**Quadro 1**). As recomendações quanto a preparação de fenoximetilpenicilina potássica (penicilina V) a ser empregada no procedimento por este Ministério estão resumidas no **Quadro 2**.

Ressalte-se que a dessensibilização é um procedimento de risco, dada a possibilidade de reações alérgicas agudas e potencialmente graves; assim, deve-se obter, por escrito, o consentimento livre e esclarecido. O procedimento deve ser feito em hospital, por profissionais treinados na técnica e no tratamento dessas reações, com contínuo acompanhamento do paciente, mantendo-se acesso intravenoso e equipamento de ressuscitação à mão para a ocorrência, embora improvável, de anafilaxia<sup>5,9,10</sup>.

De 15% a 30% dos pacientes têm manifestações alérgicas, geralmente leves, e que ocorrem predominantemente no primeiro curso da dessensibilização.<sup>5,8</sup> Reações leves a moderadas não impedem a conclusão do procedimento e estão muitas vezes associadas a grandes aumentos de doses, ou aplicação muito rápida das doses de incremento<sup>1</sup>. Durante o procedimento, qualquer dose acompanhada de reação

sistêmica leve (prurido, urticária, rinite ou sibilos discretos) deve ser repetida, até que o paciente a tolere sem apresentar sintomas ou sinais sistêmicos. Reações mais sé-

rias, como hipotensão, edema de laringe ou asma, requerem tratamento adequado, suspensão do procedimento e indicação de tratamento alternativo<sup>4,10</sup>.

**Quadro 1.** Protocolo sugerido pelo Ministério da Saúde para Dessensibilização Oral em Pacientes com Teste Cutâneo Positivo

Dose da suspensão de Penicilina V <sup>1</sup>	Quantidade (UI/mL)	mL	UI	Dose cumulativa (UI)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	3,2	3.200	6.300
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde<sup>10</sup>, p.19.

Obs.: 1) Intervalo entre as doses — 15 minutos; 2) Tempo total necessário — 3 horas e 45 minutos; 3) Dose cumulativa — 1,3 milhão de unidades; 4) Período de observação — 30 minutos antes da administração parenteral de penicilina.

**Quadro 2.** Preparação da solução de penicilina V para o estabelecimento de Dessensibilização por via oral

Preparação da Solução	
Para concentração de 1:80.000	Reconstituir um frasco de penicilina V colocando água filtrada diretamente dentro do frasco, aos poucos, ir agitando até que a solução atinja a marca indicada no rótulo. O frasco conterá 60 mL. Cada 5 mL = 400.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica; cada 1 mL = 80.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica
Para concentração de 1:10.000	Aspirar 1 mL da solução acima e diluir em 7 mL de água filtrada Cada 1 mL = 10.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica
Para concentração de 1:1.000	Aspirar 1 mL da solução acima e diluir em 9 mL de água filtrada 1 mL = 1.000 UI de fenoximetilpenicilina potássica.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde<sup>10</sup>, p.20.

Uma vez que a tolerância induzida é transitória, o paciente deve iniciar, de pronto, o tratamento indicado com penicilina<sup>8,12</sup>, pois a reação alérgica ao fármaco retornará logo que este for eliminado da corrente sanguínea. Assim, é importante que nenhuma dose seja perdida, ou retardada sua administra-

ção, e a repetição de nova indução deverá ser executada se o fármaco for necessário no futuro<sup>13</sup>.

Terapia de dessensibilização tem sido realizada com segurança e sucesso durante a gravidez. Wendel *et al*<sup>8</sup>, depois do procedimento com fenoximetilpenicilina po-

tássica (penicilina V) por via oral, durante quatro a seis horas, de 15 mulheres grávidas (13 com sífilis, uma com septicemia por *Listeria spp* e uma com endocardite por *Streptococcus viridans*), com história de alergia confirmada por testes cutâneos, instituíram terapêutica parenteral com doses plenas de benzilpenicilina potássica (penicilina G) e obtiveram cura clínica em todas as infecções. Apenas cinco pacientes apresentaram reações leves (prurido ou urticária), sem necessidade de se interromper o estabelecimento do procedimento de dessensibilização ou o tratamento.

### Referências

1. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010; 65: 1357-66.
2. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:476-81.
3. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
4. del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:217-33.
5. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
6. de Groot H, Mulder WM, Terreehorst I. Utility of desensitisation for allergy to antibiotics. *Neth J Med*. 2012;70(2):58-62.
7. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1679-89.
8. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1229-32.
9. Geller M, Malaman MF, Chavarria ML, et al. Alergia à penicilina: conduta alérgológica. *Rev bras alerg imunopatol*. 2006;29(5):194-200.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST / AIDS. Testes de sensibilidade à penicilina: Manual. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes\\_penicilina.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf)>. Acesso em 23.09.2013.
11. Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):642-6.
12. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):1-7.
13. Felix MMR, Kuschnir FC. Alergia à penicilina: aspectos atuais. *Adolesc Saude*. 2011;8(3):43-53

## O que há de novo?

### Acetato de nomegestrol para mulheres na pré-menopausa e menopausa

O climatério pode ser definido como o conjunto de eventos fisiológicos e patológicos que seguem o início da disfunção ovariana, antes e após o último período menstrual (menopausa)<sup>1</sup>. Durante este processo, surgem sinais e sintomas vasomotores e urogenitais decorrentes da menor produção de esteroides ovarianos, como irregularidade menstrual, calor e ressecamento vaginal<sup>2</sup>.

Há alguma evidência de que mulheres mais ativas tendem a sofrer menos os sinais e sintomas da menopausa. Exercícios aeróbicos podem melhorar a saúde psíquica e a qualidade de vida de mulheres com sinais e sintomas vasomotores, podendo resultar em significantes melhoras do humor e da qualidade do sono. Todavia, exercícios infrequentes de alto impacto podem piorar sinais e sintomas. As melhores atividades parecem ser exercícios aeróbicos regulares, como nadar e correr. Evitar ou reduzir o consumo de álcool e cafeína pode reduzir a gravidade e a frequência dos sintomas vasomotores<sup>3</sup>.

As manifestações vasomotoras e urogenitais podem determinar, em certos casos, a necessidade de terapia hormonal (TH), realizada com estrógenos, progestógenos ou combinações deles<sup>2</sup>.

A TH deve ser indicada sob a dose efetiva mais baixa<sup>4</sup>, por curto prazo<sup>2</sup> e mediante revisão regular<sup>4</sup>. Terapia de reposição estrogênica deve ser reservada para mulheres histerectomizadas, enquanto a associação de estrógenos e progestógenos é obrigatória em mulheres com útero *in situ*<sup>2</sup>, para reduzir o risco de câncer do endométrio.

As supostas vantagens da TH de manutenção para prevenir doença cardiovascular, osteoporose e demência não são sustentadas pelas evidências científicas disponíveis; portanto, não se justifica o uso desses hormônios para tais indicações. Além disso, as evidências confirmam a limitada eficácia ou ineficácia dos hormônios e advertem para os riscos de efeitos adversos graves, como câncer de mama, câncer de endométrio (uso de estrógeno isolado), câncer de ovário, risco de doença coronariana, acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda, demência e doença de Alzheimer<sup>1,2,5-7</sup>.

O acetato de nomegestrol (Lutenil®, Merck) é um progestógeno sintético derivado da 19-norprogesterona (derivado não pregnano). Em alguns países, por exemplo, na França, o nomegestrol é usado isoladamente (não combinado a outros fármacos), em doses de 2,5 a 10 mg/dia, para o tratamento de pacientes com distúrbios do ciclo menstrual, outros problemas de sangramento e para contracepção hormonal. Em combinação com o estradiol, o nomegestrol é usado em TH sob doses de 5 mg, por 12 a 14 dias (terapia sequencial) e sob doses de 2,5 mg; 3,75 mg ou 5 mg para terapia contínua combinada. Contudo, ainda não se dispõe de ensaio clínico amplo que avalie sua eficácia e segurança nos esquemas mencionados<sup>8</sup>.

A experiência clínica com o acetato de nomegestrol ainda é limitada. Os efeitos adversos mais relatados nos estudos (com incidência de 1% a 10%) foram: sangramentos, cefaleia, mastalgia, dor pélvica, alteração do humor, depressão, náusea, acne

e ganho de peso. Há alegações de que o nomegestrol apresenta menos efeitos cardiovasculares, contudo, não há estudos que comprovem tal hipótese<sup>8</sup>. Por outro lado, segundo estudo de caso-controle<sup>9</sup>, os progestógenos não pregnancies, incluindo o nomegestrol, apresentam maior risco de tromboembolismo venoso do que a progesterona micronizada e os derivados pregnancies.

Em suma, há importantes limitações nas evidências que sustentam o uso do acetato de nomegestrol no tratamento de sintomas do climatério. Além do mais, o uso deste fármaco está possivelmente associado ao aumento do risco de tromboembolismo venoso.

## Referências

1. MacLennan Alastair H, Broadbent Jessica L, Lester Sue, Moore Vivienne. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub1
2. Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, Vol. 1, Nº 6, Brasília, Maio de 2004.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Alternatives to HRT for the Management of Symptoms of the Menopause. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 6 (2nd edition), September 2010. Available from: [http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SIP\\_No\\_6.pdf](http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SIP_No_6.pdf).
4. Furness Susan, Roberts Helen, Marjoribanks Jane, Lethaby Anne. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub2
5. Main Caroline, Knight Beatrice, Moxham Tiffany, Gabriel Sanchez Rafael, Sanchez Gomez Luis Maria, Roqué i Figuls Marta, Bonfill Cosp Xavier. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub2
6. Hogervorst Eva, Yaffe Kristine, Richards Marcus, Huppert Felicia AH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.pub3
7. Lethaby Anne, Hogervorst Eva, Richards Marcus, Yesufu Amina, Yaffe Kristine. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD003122. DOI: 10.1002/14651858.CD003122.pub3
8. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of nomegestrol acetate. *Maturitas* 2012; 71: 345-353.
9. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-845.

## Udenafila para tratamento de pacientes com disfunção erétil

Disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana suficiente para obter intercurso vaginal apropriado<sup>1-3</sup>.

A DE é um distúrbio clínico comum que afeta principalmente homens com idade acima de 40 anos. Segundo dados epidemiológicos internacionais, estima-se que a prevalência da DE é de 1-10% entre homens com menos de 40 anos; 2-9% entre 40 e 49 anos; 20-40% entre 60 e 69 anos; e 50-100% entre aqueles com mais de 70 anos<sup>1</sup>. A DE pode ter um impacto dramático sobre a qualidade de vida de muitos homens e de pessoas com as quais se relacionam<sup>2</sup>.

Estudos transversais e longitudinais associam o desenvolvimento da DE a diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia, síndrome metabólica, depressão e sinais e sintomas do trato urinário inferior. Há estudos epidemiológicos que colocam a DE como marcador de doença cardiovascular<sup>1,3</sup>. Outros estudos mostram que certos fatores ambientais e relacionados ao estilo de vida, como o tabagismo, obesidade e limitação ou ausência de atividade física, também podem ser importantes para a incidência de DE. Em muitos estudos, uma extensiva mudança de hábitos e de estilo de vida, como modificação da dieta e estímulo à atividade física, levou à melhora da disfunção erétil<sup>1</sup>.

Segundo resultados de uma revisão sistemática<sup>4</sup>, os inibidores da fosfodiesterase-5 melhoram a DE e apresentam perfis similares de eficácia e segurança. Por outro lado, os tratamentos hormonais para DE e o valor do teste hormonal para os homens acometidos foram inconclusivos nesta revisão.

O *American College of Physicians*, dos EUA, recomenda o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 para homens que buscam tratamento de DE e que não tenham contraindicação para o uso desses fármacos, como por exemplo, a utilização de nitratos orgânicos. A escolha de um fármaco específico deve considerar as preferências do paciente, incluindo o perfil de efeitos adversos, a facilidade de uso e o custo<sup>3</sup>.

Segundo evidências provenientes de revisões sistemáticas, os inibidores da fosfodiesterase-5 podem apresentar benefício no manejo da DE em homens diabéticos<sup>5</sup>, usuários de antidepressivos<sup>6</sup> ou de antipsicóticos (neste caso os estudos originais são mais limitados)<sup>7</sup>. Também podem apresentar algum benefício em pacientes com esclerose múltipla<sup>8</sup>.

Udenafila (Zydena<sup>®</sup>, Bêrgamo)<sup>9</sup> é um potente inibidor da fosfodiesterase-5, aprovada para comercialização na Coreia do Sul, desde 2005, e na Rússia, desde 2008. A udenafila apresenta estrutura molecular similar à sildenafil, com atividade e seletividade à enzima fosfodiesterase-5 comparáveis à sildenafil em estudos *in vitro*<sup>10</sup>. Não foram encontrados artigos publicados, em revistas indexadas, que descrevam os dois ensaios clínicos controlados de fase III, concluídos em março (NCT01037244; n = 618) e abril de 2010 (NCT01037218; n = 601), que avaliaram eficácia e segurança de udenafila *versus* placebo. Dados preliminares destes estudos estão disponíveis no sítio do ClinicalTrials.gov<sup>11</sup>; todavia, são insuficientes para permitir análise apropriada. Nestes estudos, a udenafila foi mais eficaz que placebo. Para outros estudos já concluídos (NCT01305083,



NCT01774864, NCT01065012), ainda não estão disponíveis os resultados.

Além disso, não foi encontrado ensaio clínico que comparasse a udenafila a outro inibidor da fosfodiesterase-5, o que inviabiliza qualquer alegação de superioridade do novo fármaco frente aos já disponíveis.

## Referências

1. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* October 2013; 381: 153-165. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
2. Urciuoli Riccardo, Cantisani Teresa Anna, Carlini Marzia, Giuglietti Marta, Botti Fabio Massimo. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD001784. DOI: 10.1002/14651858.CD001784.pub2
3. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Casey DE, Forciea MA, Owens DK, et al. Hormonal Testing and Pharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* October 2009; 151(9): 639-649.
4. Tsertsvadse A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* October 2009; 151(9): 650-661.
5. Vardi Moshe, Nini Asaph. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD002187. DOI: 10.1002/14651858.CD002187.pub1
6. Taylor Matthew J, Rudkin Lisa, Bullemor-Day Philippa, Lubin Jade, Chukwujekwu Christopher, Hawton Keith. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub4
7. Schmidt Hannah M, Hagen Mathias, Kriston Levante, Soares-Weiser Karla, Maayan Nicola, Berner Michael M. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD003546. DOI: 10.1002/14651858.CD003546.pub1
8. Xiao Yousheng, Wang Jin, Luo Hongye. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD009427. DOI: 10.1002/14651858.CD009427.pub4
9. HIS-PROD Medicamentos: Histórico de Registro de Medicamentos. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety. Disponível em: <http://www.i-helps.com>. Acesso em: 10.10.2013.
10. Smith WB, McCaslin IR, Gokce A, Mandava SH, Trost L, Hellstrom WJ. PDE5 Inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. *Int J Clin Pract* August 2013; 67(8): 768-780. doi:10.1111/ijcp.12074.
11. U.S. National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov*. [cited on 10 Oct 2013]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.

## Segurança de Medicamentos

### Agência Europeia de Medicamentos recomenda mudanças no uso da metoclopramida: alterações visam principalmente reduzir o risco de efeitos colaterais<sup>a</sup> neurológicos

Traduzido e adaptado de alertas publicados pela European Medicines Agency (EMA, Europa) e pela Food and Drug Administration (FDA, EUA)

O Comitê de Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP - *Committee on Medicinal Products for Human Use*) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA - *European Medicines Agency*) recomendou mudanças em relação ao uso de medicamentos contendo metoclopramida, na União Europeia (UE), inclusive, com restrição de dose e duração de uso desses medicamentos, com o objetivo de minimizar os conhecidos riscos de efeitos colaterais neurológicos (cérebro e sistema nervoso) potencialmente graves<sup>1</sup>.

Medicamentos contendo metoclopramida estão registrados nos estados membros da UE com diferentes indicações terapêuticas, tais como náusea e vômito por várias causas (por exemplo, depois do tratamento com medicamentos antineoplásicos ou radioterapia, após cirurgia, ou em associação para tratamento de enxaqueca) e doenças de motilidade gastrointestinal (condições nas quais a passagem normal de alimentos pelo intestino é retardada)<sup>1</sup>.

A revisão da metoclopramida foi realizada a pedido da agência regulatória de medicamentos da França (ANSM), após contínuas preocupações de segurança relativas aos efeitos colaterais e à eficácia. A agência francesa solicitou ao CHMP que revisse os benefícios e riscos deste medicamento em todas as faixas etárias e recomendasse indicações terapêuticas consistentes para toda a UE.

O cloridrato de metoclopramida promove a motilidade na parte superior do trato gastrointestinal por meio da sensibilização dos tecidos à ação da acetilcolina, que é independente da inervação vagal e não estimula as secreções biliares, gástricas ou pancreáticas. Isso acelera o esvaziamento gástrico e intestinal pelo aumento do tônus e da amplitude das contrações gástricas, relaxando o esfíncter pilórico e o bulbo duodenal, aumentando o peristaltismo do duodeno e jejuno. Também possui propriedade antiemética, que é atribuída à inibição do receptor central e periférico de dopamina<sup>2</sup>.

A revisão confirmou que os já conhecidos riscos de efeitos colaterais neurológicos, como os distúrbios extrapiramidais de curta duração, um grupo de distúrbios involuntários de movimento, que podem incluir espasmos musculares (frequentemente envolvendo a cabeça e o pescoço) e discinesia tardia (movimentos incontroláveis como caretas e espasmos). O risco de efeitos neurológicos agudos (curta duração) é maior em crianças; no entanto, a discinesia tardia é notificada mais frequentemente em idosos, e o risco é aumentado quanto maiores forem as doses ou maior o período de tratamento com o medicamento. Evidências indicaram que esses riscos pesam mais que os benefícios da metoclopramida em condições que requerem tratamento de longo prazo. Há também

a. Os efeitos colaterais extrapiramidais da metoclopramida são considerados reações adversas do tipo A, relacionadas à dose. Outro exemplo de reações adversas do tipo A são os efeitos tóxicos dos medicamentos. Apesar de efeito colateral não ser necessariamente considerado reação adversa, neste texto preferiu-se utilizar a tradução exata do termo side effect, do original em inglês, disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001854.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1)

casos muito raros de efeitos colaterais sobre o coração ou a circulação, particularmente após uso da forma injetável<sup>1</sup>.

### Informações e recomendações aos profissionais da saúde<sup>1</sup>

- De modo a minimizar os riscos de efeitos colaterais neurológicos e outras reações adversas, a metoclopramida deve ser prescrita apenas por curto período de tempo (até 5 dias). Não deve ser usada para tratamento de doenças crônicas, como gastroparesia, dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico, nem como auxiliar em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos;
- Em adultos, a metoclopramida continua indicada para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, náuseas e vômitos induzidos por radioterapia, náuseas e vômitos tardios (mas não agudos) induzidos por quimioterapia, e para o tratamento sintomático destes, incluindo aqueles associados com enxaqueca aguda (onde metoclopramida pode ser utilizada para melhorar a absorção de analgésicos orais);
- Em crianças, a metoclopramida deve ser usada apenas como segunda opção para prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia, e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. O uso é contraindicado em crianças com menos de um ano de idade;
- Para adultos e crianças, a dose máxima diária é de 0,5 mg/kg de peso corporal. Em adultos, a dose usual das formulações convencionais, para todas as vias de administração, é de 10 mg, até três vezes ao dia. Em crianças, a dose recomendada é de 0,1 a 0,15 mg/kg, repetida até três vezes ao dia. A tabela de doses para o uso em crianças deve ser incluída nas informações sobre o produto (bula);
- Formulações líquidas orais têm sido particularmente associadas com superdosagem em crianças, razão pela qual aquelas com concentração superior a 1 mg/mL serão retiradas do mercado; a administração das que permanecerem deve ser feita por meio de seringa graduada, própria para a via oral, para garantir a acurácia das doses;
- Formulações intravenosas com concentrações acima de 5 mg/mL e supositórios contendo 20 mg de metoclopramida também serão retirados do mercado;
- Doses intravenosas devem ser administradas em bolo, lentamente, no mínimo acima de três minutos, para reduzir o risco de efeitos adversos;
- Em razão das notificações de reações cardiovasculares graves, associadas com a administração da metoclopramida, particularmente pela via intravenosa, ainda que muito raras, deve merecer cuidados especiais em populações com provável risco aumentado para estas reações. Isso inclui idosos, pacientes com distúrbios do ritmo cardíaco, desequilíbrio eletrolítico não corrigido ou bradicardia, e aqueles que estejam utilizando outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT<sup>b</sup>;
- Pacientes que atualmente estejam utilizando metoclopramida de forma regular devem ter seu tratamento revisto em consulta médica de rotina (sem urgência);
- Dados do uso de metoclopramida em náusea e vômito agudos induzidos por quimioterapia foram limitados e sugeriram que este fármaco mostrou eficácia inferior aos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>. Devido a isto foram necessárias doses maiores de metoclopramida, que, por sua vez, foram associadas com um grande aumento do risco de efeitos adversos. Houve evidências mais consistentes de comparabilidade em termos de eficácia com os antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, quando metoclopramida foi utilizada para retardar o vômito e a náusea induzidos por quimioterapia. Metoclopramida também apresentou evidência sugestiva de eficácia terapêutica para náuseas e vômitos induzidos por radioterapia; no entanto, novamente pareceu ser menos efetiva que os antagonistas 5-HT<sub>3</sub>. A evidência para o uso da metoclopramida por

b. O intervalo QT no eletrocardiograma corresponde ao tempo que decorre desde o princípio da despolarização (que vai desde o início da onda Q no complexo QRS) até o fim da repolarização dos ventrículos (que corresponde à onda T)<sup>3</sup>.

via intravenosa sugere que ela é tão efetiva quanto outras terapias autorizadas;

- A evidência também indicou eficácia no tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à enxaqueca, mas pareceu mostrar que doses acima de 10 mg não implicam em aumento da eficácia. O efeito da metoclopramida na motilidade intestinal pode ser benéfico quando administrada por via oral com analgésicos em um quadro agudo;
- Não houve evidência consistente de benefício para o uso em gastroparesia, doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia, todas doenças crônicas e que requerem tratamento prolongado, o que coloca o paciente sob risco de efeitos colaterais neurológicos. Também faltaram evidências para sustentar o uso como terapia auxiliar em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos.

Distúrbios extrapiramidais constituem aproximadamente metade de todas as notificações espontâneas de efeitos adversos na base de dados do fabricante (1.749 de 4.005 notificações, até dezembro de 2011). A frequência das notificações desses distúrbios foi calculada como seis vezes maior em crianças do que em adultos; no entanto, não foi possível um cálculo com precisão para os padrões de uso em diferentes faixas etárias. Distúrbios extrapiramidais ocorrem mais facilmente após várias doses, embora geralmente no início do tratamento, e parecem ocorrer menos quando a metoclopramida é administrada por infusão intravenosa lenta. Pacientes idosos parecem ter maior risco de desenvolver discinesia tardia potencialmente irreversível, depois de longo período de tratamento. Há também um número significativo de notificações de superdosagem em crianças, particularmente com o uso de formulações líquidas orais.

Notificações de reação cardiovascular associada com metoclopramida parecem ser raras e, principalmente, associadas com formulações intravenosas administradas a pacientes que já apresentam risco subjacente para doença cardíaca. Este risco subjacente inclui hipotensão, choque, síncope, bradicar-

dia, bloqueio atrioventricular e parada cardíaca.

Dado o conhecido risco de efeitos colaterais neurológicos, bem como de outros efeitos adversos, particularmente em crianças e pessoas jovens, o Comitê conclui que as indicações para metoclopramida deveriam ser restringidas ao uso por curto período de tempo, à dose de no máximo 0,5 mg/kg de peso corporal/dia, e para as indicações que possuam suficiente evidência de eficácia.

### Metoclopramida no Brasil

No Brasil, a metoclopramida é comercializada sob os seguintes nomes comerciais: Metosix<sup>®</sup>, Plasil<sup>®</sup>, Aristopramida<sup>®</sup>, Plamidasil<sup>®</sup>, Plamivon<sup>®</sup>, Metrofarma<sup>®</sup>, entre outros, além de medicamentos genéricos<sup>4</sup>. O medicamento de referência é o Plasil<sup>®</sup> - Sanofi-Aventis.

O uso da metoclopramida é bastante comum no Brasil, principalmente do Plasil<sup>®</sup>. Apesar de ser um medicamento sujeito à prescrição médica, muitas vezes é comercializado nas farmácias e drogarias do país sem a exigência da receita médica, o que potencialmente aumenta o risco de ocorrência de efeitos colaterais neurológicos. Daí a importância de o farmacêutico conhecer os riscos associados ao uso deste medicamento e atuar de modo a promover seu uso racional.

No mês de abril deste ano, a Sanofi do Brasil elaborou carta dirigida aos profissionais da saúde<sup>5</sup>. Nesta carta, o fabricante informa sobre alterações ocorridas na bula deste medicamento, que agora está em acordo com as diretrizes europeias de pediatria para o uso da metoclopramida. Relata ainda que foi realizada uma revisão nos dados de farmacocinética da metoclopramida, bem como do seu perfil de segurança em neonatos (idade menor que um mês) e em crianças com menos de um ano de vida. Uma revisão nos dados de farmacovigilância mostrou que o risco de distúrbios extrapiramidais, já conhecidos para esse fármaco, é maior em crianças com menos de um ano de idade, em comparação com crianças de um a dezoito anos de idade<sup>5</sup>. Com base nesses dados foram realizadas as seguintes alterações na bula:

1) Contraindicação para crianças com menos de 1 ano de idade;

2) Não recomendação do uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos. Adicionalmente, o Plasil® injetável se torna produto de uso restrito ao ambiente hospitalar, devido à possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>5</sup>.

De modo diferente do que consta no conjunto de recomendações feitas pela EMA, a bula brasileira ainda refere indicação para uso da metoclopramida (Plasil®) como facilitador de procedimentos radiológicos (que utilizam raios-X no trato gastrointestinal)<sup>6</sup>. Além disso, para a forma farmacêutica líquido oral, a bula ainda não faz menção à necessidade de uso de seringa dosadora, a qual deveria compor um kit dentro da embalagem secundária do produto. Informação da própria bula<sup>6</sup> sugere utilizar uma colher das de chá como medidor, o que não garante a precisão da dose.

Apesar dessas informações sobre os riscos associados ao uso da metoclopramida, a edição mais recente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)<sup>7</sup> permanece com a forma solução oral na concentração de 4 mg/mL e não menciona qualquer restrição ao uso da forma solução injetável.

## Referências

1. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide [Internet]. EMA; 2013. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001854.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1)
2. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>. Acesso em: 00.00.0000.3. Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas. Coisas do Coração! Morte Súbita! Boletim do Sistema de Psicofarmacovigilância - Psifavi [Internet]. 2001 de 2000;(09). Disponível em: [http://www.cebrid.epm.br/bol\\_psifavi/ed09/2.htm](http://www.cebrid.epm.br/bol_psifavi/ed09/2.htm)
4. Portal I-Helps 3.0. HISPROD Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Disponível em: <http://www.i-helps.com>
5. Sanofi-Aventis Comercial e Logística Ltda. Carta Plasil Sanofi [Internet]. 2013. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9999c2004f9293a28b22ff9a71dcc661/CARTA+Plasil\\_Prezado+Profissional+de+Sa%C3%BAde\\_Distribui%C3%A7ao+Hospitalar.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9999c2004f9293a28b22ff9a71dcc661/CARTA+Plasil_Prezado+Profissional+de+Sa%C3%BAde_Distribui%C3%A7ao+Hospitalar.pdf?MOD=AJPERES)
6. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Plasil® (cloridrato de metoclopramida) [Internet]. 2013. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4955372013&pIdAnexo=1662414](http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4955372013&pIdAnexo=1662414)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013. 8ª.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Rename\\_2013\\_Livro.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Rename_2013_Livro.pdf). Acesso em: 22.11.2013.

## Dia-a-dia

# Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

### PERGUNTA

Tenho uma dúvida com relação à alergia a sulfas: qual é o mecanismo da ação alérgica das sulfas? Existe alguma parte específica da molécula responsável pela alergia?

Pergunto isso, pois fiquei com dúvidas diante da pergunta feita por um cliente ao comprar um medicamento (pomada) contendo sulfato de neomicina. A pergunta foi a seguinte: “Percebi que este medicamento possui sulfato e eu sou alérgico a sulfa. Ao usar o medicamento eu terei alergia?”

### RESPOSTA

Sugere-se que as reações de hipersensibilidade sejam a causa dos efeitos adversos às sulfonamidas. As mais importantes reações incluem choque anafilático, reação do soro, pneumonite, hepatite e pancitopenia<sup>1</sup>.

O mecanismo de ação alérgico das sulfas não está completamente elucidado; no entanto, alguns princípios já são conhecidos<sup>2</sup>. A porção da molécula das sulfas responsável por reações alérgicas é a arilamina<sup>1,2</sup>, a qual, após passar por biotransformação no fígado (oxidada pelo citocromo P450), origina a hidroxilamina, um metabólito ativo causador de reações de hipersensibilidade<sup>2</sup>. A hidroxilamina reativa é capaz de transformar proteínas endógenas em alérgicas<sup>2</sup>. Outros metabólitos ativos foram identificados como aler-

gênicos e estes podem atuar formando estruturas imunogênicas (epítomos) que reagem com anticorpos e células T<sup>2</sup>, como também podem causar citotoxicidade a linfócitos<sup>1,2</sup> e a outras células do sistema imune<sup>2</sup>.

O termo “alergia a sulfas” causa confusão tanto para pacientes quanto para profissionais da saúde. O termo “sulfa” refere-se a antibacterianos que contêm em sua estrutura a sulfonamida arilaminada<sup>2</sup>. Sulfatos e sulfitos são compostos diferenciados que contêm enxofre e oxigênio em sua estrutura. O sulfato é pouco alérgico e pode ser encontrado em fármacos e cosméticos<sup>2</sup>. Os sulfitos podem ser empregados como conservantes de alimentos e medicamentos<sup>1,2</sup>, e em soluções broncodilatadoras inalantes. Os principais sinais e sintomas de reação adversa aos sulfitos incluem rubor, broncoespasmo agudo e hipotensão<sup>1</sup>. Em pacientes asmáticos, os sulfitos podem levar a reações respiratórias e, não raro, reações anafiláticas não mediadas por imunoglobulina E<sup>2</sup>. A incidência de sensibilidade a sulfitos na população asmática é estimada em cerca de 10%<sup>1</sup>. O metabissulfito de sódio consiste em agente comumente empregado como antioxidante em alimentos e medicamentos. Estado asmático e broncoespasmo agudo têm sido relacionados ao uso dessa substância<sup>1</sup>. A indução de anafilaxia por metabissulfito por meio de mecanismo mediado por Imunoglobulina E tem sido descrita em pacientes que desenvolvem urticária, angioedema e congestão nasal.

Choque anafilático durante anestesia epidural tem sido atribuído ao metabissulfito de sódio<sup>1</sup>. No entanto, relatos de reação alérgica pelo uso de medicamentos tópicos contendo metabissulfito de sódio são raros<sup>1</sup>. Salienta-se que essas reações aos sulfitos e sulfatos não estão relacionadas à reação de hipersensibilidade às sulfas<sup>2</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Aronson JK, Dukes MNG (Ed.). Meyler's Side Effects of Drugs. 15 ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
2. Smith WB, Katelaris CH. 'Sulfur allergy' label is misleading. Aust Prescr 2008; 31: 8-10. Available from: <http://www.australianprescriber.com/magazine/31/1/article/933.pdf>

## Novas Publicações

*Derbli M (ed.). Avaliação de Tecnologias de Saúde. Boletim do Instituto de Saúde - BIS. Volume 14, Nº 2, Maio de 2013*

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) é um processo abrangente de avaliação e síntese do conhecimento produzido sobre as implicações da utilização das tecnologias. Estas podem ser compreendidas como medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. A ATS constitui subsídio técnico importante para a tomada de decisão sobre difusão e incorporação de tecnologias de saúde, e seu objetivo é verificar se uma determinada tecnologia é segura, eficaz, eficiente e economicamente vantajosa em comparação a outras.

Este número do Boletim do Instituto de Saúde é mais um esforço da equipe do novo Centro em fortalecer a discussão e a prática da ATS. Apresenta textos sobre o desenvolvimento da temática em âmbito mundial e nacional, sua importância para o SUS e diretrizes para a confecção de Pareceres Técnico-Científicos (PTC), além de artigos produzidos a partir de PTC elaborados por pesquisadores do Instituto de Saúde e outras instituições, visando contribuir para a difusão dessas informações.

Disponível para acesso livre em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis\\_vol\\_14\\_n\\_2.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis_vol_14_n_2.pdf)

### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia  
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar  
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF  
Fone: (61) 3255-6550  
Fax: (61) 3321-0819  
e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho  
Federal de  
Farmácia