

Segurança da benzilpenicilina benzatina na atenção básica em saúde^a

Taís Freire Galvão

Farmacêutica do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da Universidade Federal do Amazonas
Mestre em Efetividade em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília

1 Introdução

As penicilinas constituem uma importante classe de antibacterianos, sendo medicamento de escolha para tratar várias doenças até os dias atuais¹. A benzilpenicilina (penicilina G) tem a maior atividade antimicrobiana entre as penicilinas e é a única penicilina natural usada na clínica. Para prolongar sua liberação, preparações de depósito, como a benzilpenicilina benzatina, são comumente empregadas, o que possibilita concentrações sanguíneas baixas e prolongadas, com redução da frequência de injeções¹.

A benzilpenicilina benzatina é indicada no tratamento de infecções leves a moderadas do trato respiratório superior, causadas por estreptococos suscetíveis e infecções por treponemas, como a sífilis. É o medicamento de escolha para faringite, causada por estreptococos do Grupo A, e profilaxia primária e secundária da febre reumática². Essas propriedades terapêuticas fazem com que a benzilpenicilina benzatina seja um medicamento muito usado na atenção básica em saúde, caracterizada por ser a porta de entrada da assistência, sendo o primeiro contato do paciente com os serviços de saúde³. Apesar de as penicilinas estarem disponíveis desde 1940, são medicamentos que constantemente têm sua segurança questionada,

principalmente devido à ocorrência de reações alérgicas. Entretanto, a frequência com que tais reações ocorrem é ponto controverso na literatura. Estima-se que cerca de 90% dos indivíduos que se dizem hipersensíveis à penicilina não são alérgicos⁴. Devido a isso, há preocupação especial com a segurança dos medicamentos usados na atenção básica, considerando sua limitação em atender eventuais emergências de maior gravidade. No Brasil, tais rumores repercutiram na orientação de práticas na atenção básica. O exemplo mais claro desse fenômeno foi a publicação da Portaria nº 156/GM/MS, de 19 de janeiro de 2006, que fazia exigências relativas à disponibilidade de medicamentos e instrumental mínimo para tratar eventuais reações adversas de anafilaxia, e, só assim, permitir a aplicação da penicilina em unidades de saúde⁵. Essas exigências aumentaram a preocupação dos profissionais da saúde quanto à aplicação do medicamento, resultando muitas vezes na recusa do tratamento. Posteriormente, essa portaria foi revogada, sendo determinada a aplicação de penicilina em qualquer unidade básica de saúde, sem necessidade de estarem disponíveis medicamentos e equipamentos de emergência⁶. O receio de se usar benzilpenicilina benzatina na atenção básica permane-

^a: Artigo adaptado, pela própria autora principal, de: Galvão TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, et al. (2013) Safety of Benzathine Penicillin for Preventing Congenital Syphilis: A Systematic Review. PLoS ONE 8(2): e56463. doi:10.1371/journal.pone.0056463. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0056463>

ce em muitos profissionais e pacientes, fazendo-se necessárias informações corretas e atualizadas sobre os riscos dessa administração.

O presente artigo é um resumo de uma revisão sistemática, que teve como objetivo avaliar a segurança da benzilpenicilina benzatina no tratamento da sífilis em gestantes, uma condição comum na atenção básica em saúde, e na qual o risco de eventos adversos deve ser mínimo ou inexistente⁷.

2 Métodos

Critério de elegibilidade

A revisão considerou elegíveis ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte, que avaliaram a incidência de reações adversas graves à penicilina benzatina na prevenção de sífilis congênita em mulheres grávidas. Como evidências indiretas para a população-alvo considerada nesta revisão sistemática, foram também incluídos estudos que avaliaram a segurança da penicilina no tratamento de qualquer paciente.

Fontes de informação, seleção dos artigos e extração dos dados

As pesquisas foram realizadas em diversas bases de dados na área da saúde, para localizar ensaios clínicos ou estudos de coorte que investigaram o tema. A última busca foi realizada em dezembro de 2012.

Foi empregado o método de seleção e extração duplicada, feito por dois autores da revisão, e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Avaliação da qualidade da evidência e análise dos dados

Foi avaliada a qualidade metodológica de cada artigo, de acordo com o seu delineamento, e as evidências foram então classificadas segundo o método GRADE⁸. De acordo com este método, a qualidade da evidência é classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

O risco absoluto de cada estudo foi recalculado e apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A partir dos intervalos de confiança resultantes, foram elaboradas

das meta-análises usando modelo de efeitos randômicos. Os testes χ^2 , I^2 e τ^2 foram calculados para estimar a heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

3 Resultados

Incidência de reações adversas graves e morte

Foram incluídos 13 estudos dentre os mais de 2,7 mil identificados. Não foram relatadas reações adversas graves ou morte nas 1.244 gestantes avaliadas, em cinco estudos de coorte. Na população geral, foram observados 54 casos de anafilaxia (reação alérgica grave de início rápido e potencialmente fatal) em 2.028.982 pacientes tratados. O risco absoluto agrupado entre os estudos foi de 0,002% (0% - 0,003%); I^2 12%. Baseado nessas estimativas pode-se esperar de 0 a 3 casos de anafilaxia para cada 100 mil pessoas tratadas.

Nessa população, foram observadas quatro mortes devido à reação adversa à penicilina, e o risco de morte calculado por meio da meta-análise dos resultados desses estudos foi zero (I^2 0%).

Incidência de qualquer reação adversa

Dentre as 1.244 gestantes avaliadas, houve apenas um caso de reação adversa leve (*rash* cutâneo). Devido ao grande número de eventos nulos, não foi possível obter uma meta-análise para este desfecho.

Foram observados 6.377 casos de reações adversas entre 3.465.322 pacientes tratados, levando a um risco absoluto de 0,169% (0,073% - 0,265%); I^2 97%; ou seja, 73 a 265 casos de reações adversas a cada 10.000 pessoas tratadas com penicilina. As reações mais comumente reportadas foram alergias, incluindo urticária, náuseas e vômitos. Os resultados desta meta-análise foram de elevada heterogeneidade. Isto nos leva a interpretar que os estudos incluídos apresentavam diferenças importantes de delineamento, enfraquecendo, portanto, a generalização dos achados.

A qualidade da evidência para todos os desfechos foi considerada muito baixa, seguindo o método GRADE. Podemos esperar que

estudos futuros confirmem ou mudem as estimativas, uma vez que a evidência atual pode ser considerada inconclusiva.

Reação de Jarisch-Herxheimer

Existem manifestações da própria doença que podem ser confundidas com reação adversa ao medicamento. A reação de Jarisch-Herxheimer, por exemplo, é uma reação febril aguda, que geralmente ocorre de 12 a 24 horas do início do tratamento antimicrobiano de infecções por espiroquetas. Possui alta incidência (cerca de 80%), sendo geralmente acompanhada de cefaleia, mialgia, rigidez, sudorese, hipotensão e exantema (*rash*) progressivo⁹. O mecanismo fisiopatológico da reação de Jarisch-Herxheimer não está completamente elucidado, embora se saiba que está ligado a reações às lipoproteínas da bactéria, e não ao fármaco em si⁹. Na revisão sistemática que originou o presente artigo, essa reação não foi considerada como reação adversa.

4 Conclusão

A incidência de reações adversas graves relatadas nos estudos utilizados para a elaboração desta meta-análise foi muito baixa. A terapia à base de penicilina é conduta de escolha para importantes doenças prevalentes na atenção básica em saúde, o que sugere que os possíveis riscos não ultrapassam seus benefícios. Porém, são necessários estudos de melhor qualidade

a fim de que possa ser conferida maior robustez às evidências e maior confiança às estimativas obtidas.

5 Referências bibliográficas

1. Petri WA. Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Penicillin G Benzathine. DRUGDEX[®] Evaluation. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2013.
3. Starfield B. Atenção primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: UNESCO, Ministério da Saúde; 2002 [cited 2013 Out 03]; Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001308/130805por.pdf>.
4. Solensky R. Allergy to penicillins. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 156, de 19 de janeiro de 2006. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Seção 1, nº 15, 20 de janeiro de 2006. Brasília, DF: Poder Executivo; 2006.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a administração da penicilina nas unidades de Atenção Básica à Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, 2011 dez. 27.
7. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. PLoS One. 2013;8(2):e56463.
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.
9. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. J Clin Pharm Ther. 2005;30(3):291-5.