

Reações adversas não-alérgicas à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina: uma revisão sistemática

A systematic review of the non-allergic adverse reactions following benzylpenicillin benzathine injection

Maria do Carmo de Castro Miranda¹, Suely Rozenfeld², Sérgio Pacheco de Oliveira³

Resumo

A benzilpenicilina benzatina é essencial para o tratamento de doenças infecciosas e para a prevenção de doenças cardiovasculares. Entretanto, a gravidade das reações locais, tais como necrose e abscesso, foi pouco estudada. Efetuou-se revisão sistemática da literatura sobre as reações adversas não-alérgicas provocadas pela suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina. Pesquisou-se o banco de dados MEDLINE, no período de 1966 a 2001, com as seguintes palavras-chaves: *penicillin G benzathine* e *benzylpenicillin benzathine*. Como fontes complementares foram feitos contatos com os fabricantes da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina e com as agências reguladoras internacionais na área de medicamentos. A pesquisa incluiu todos os tipos de desenho epidemiológico, artigos de revisão, comentários e cartas. Foi feita uma padronização da extração dos dados por meio de instrumento de avaliação qualitativa, elaborado para este estudo e validado por sete especialistas. Foram identificados 1.400 artigos publicados, desses, 140 foram selecionados, após aplicados os critérios de inclusão. Os referentes a relato de casos e série de casos (n = 41) foram submetidos a abordagem metodológica da revisão sistemática, identificando-se 72 casos de reações adversas não-alérgicas. Os sinais e sintomas mais frequentes foram as alterações vasculares (42,1%) e as alterações neurológicas (29,1%). As causas mais citadas para o surgimento das reações adversas não-alérgicas foram injeção acidental intra-arterial (50,6%) e inadequação do produto (31,6%). Não foram localizados ensaios clínicos sobre reações adversas. É necessária a realização de estudos epidemiológicos para avaliar a ocorrência de reações adversas não-alérgicas após o uso da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, sua etiopatogenia, e sua relação com as características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas do produto e as técnicas de aplicação.

Palavras-chaves: benzilpenicilina, revisão sistemática.

Abstract

Benzathine benzylpenicillin is one of the most important drugs in the treatment of infectious diseases and prevention of cardiovascular diseases, but little is known about the extent of the severe skin reactions that it may provoke, such as necrosis and abscess. Our objective was to review the literature on local non-allergic adverse events caused by benzathine benzylpenicillin. To achieve this goal, MEDLINE (1966-2001) database was searched with the keywords "penicillin G benzathine" and "benzylpenicillin benzathine" in order to provide studies on characteristics, causes and underlying pathophysiology of non-allergic adverse reactions. Manufacturers and international drug regulation agencies were also contacted to provide information. All kinds of epidemiological designs, reviews and letters were included. A chart was developed to help in the qualitative evaluation of data extracted from the literature, and seven experts on epidemiological methods confirmed its validity. One thousand and four hundred texts were identified, and 140 selected according to the inclusion criteria. Among them, 41 case series and case reports were included in the review. Seventy-two cases of non-allergic adverse effects were identified. The most common were vascular (42.1%) and neurological (29.1%) problems. The most common causes mentioned by the authors to explain the adverse effects were accidental intra-arterial injection (50.6%) and the inadequacy of the product (31.6%). No clinical trials dealing with non-allergic adverse effects were found. Epidemiological studies are necessary to investigate the frequency of local adverse reactions to benzathine benzylpenicillin, their ethiopathogenic patterns, and their relations with the physical, chemical and biological characteristics of the drug as well as the relation with injection techniques.

Key words: benzathine benzylpenicillin, review.

1. Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.
2. Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.
3. Departamento de Administração e Planejamento em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Esse artigo é baseado na dissertação de Mestrado em Saúde Pública da primeira autora.

Artigo submetido em 01.12.03, aceito em 08.09.04.

A benzilpenicilina benzatina é um antibiótico β -lactâmico com ação bactericida. Quando administrada por via intramuscular forma um depósito nos tecidos musculares e, a partir deles, é lentamente absorvida. O objetivo é manter concentrações terapêuticas adequadas, com o mínimo de injeções¹.

O objetivo deste estudo é avaliar as características, as causas e os mecanismos dos efeitos adversos não-alérgicos à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, por meio da síntese dos resultados dos estudos publicados. O estudo baseia-se na revisão sistemática²⁻⁶ qualitativa da literatura publicada em bases de dados eletrônicas, no *Cochrane Reviewers' Handbook*⁷, e em outras fontes.

Método

Estratégia de busca de artigos

A base de dados eletrônica utilizada para a identificação dos artigos foi a MEDLINE, no período de 1966 a 2001, na qual se pesquisou as seguintes palavras-chaves: *penicillin G benzathine* e *benzilpenicillin benzathine*. Como fontes complementares, foram feitos contatos com os fabricantes da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina e com as agências reguladoras internacionais na área de medicamentos.

Identificação e seleção dos artigos

Todos os resumos dos artigos identificados, independente do idioma, foram lidos. Em seguida, aplicaram-se os critérios de exclusão e inclusão aos resumos para selecionar os artigos a serem lidos. Tais critérios são os seguintes:

- *Critérios de inclusão:* eficácia e efetividade da benzilpenicilina benzatina relacionadas ao tamanho de partícula em humanos; acidentes devido ao tratamento com penicilina; precauções, prevenções e advertências quanto ao modo de aplicação da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina; cumprimento das prescrições/falhas de tratamento; revisão das reações adversas não-alérgicas após uso de suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina; eficácia e efetividade avaliadas em ensaios clínicos randomizados ou estudos de coortes.
- *Critérios de exclusão:* efeitos adversos da benzilpenicilina benzatina em forma farmacêutica diferente da suspensão injetável; efeitos adversos estudados do tipo de reação alérgica; estudos observacionais

ou experimentais exclusivamente sobre eficácia/efetividade, exceto ensaios clínicos randomizados e estudos de coortes; revisões de tratamento; estudos em animais de experimentação.

As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram examinadas e os artigos pertinentes, não capturados através da busca eletrônica, foram identificados e localizados para esgotar a busca. Em caso de discordância, a decisão final foi feita através de discussão, entre as revisoras, para a obtenção do consenso.

Extração da informação e análise dos dados

Para manter a integridade das informações extraídas e minimizar os erros, elaborou-se o instrumento de avaliação qualitativa (IAQ) para padronizar a extração e os registros.

O IAQ foi baseado nas considerações teóricas de Oxman & Guyatt⁸ acerca do desenvolvimento de critérios para avaliação de qualidade da literatura científica na área biomédica e possui seis seções: identificação do artigo; características metodológicas do estudo; características gerais da amostra; características específicas das reações adversas; características específicas dos fatores associados às reações adversas; e observações. A avaliação da sua validade de face/conteúdo realizada por sete especialistas (professores de pós-graduação do Departamento de Epidemiologia, da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ) obteve média global de 75,4% (entre 64,3 e 89,6%, conforme o item do questionário) satisfatória de acordo com o ponto de corte sugerido por Streiner & Norman⁹.

Todos os artigos da lista final foram lidos, de forma independente, pelas duas extratoras, que preencheram o IAQ. As informações obtidas foram comparadas e lançadas em banco de dados. Para análise dos dados, foram construídos três bancos interligados no programa Epi-Info, versão 6.04d.

Resultados

Resultados da busca bibliográfica e de informações sobre a incidência

A pesquisa bibliográfica incluiu todos os tipos de desenho epidemiológico, bem como os artigos de revisão, comentários e cartas sobre o tema reações adversas não-alérgicas. A leitura de 10% dos artigos correspondentes aos resumos identificados sugeriu que os ensaios clínicos randomizados tratavam basicamente de eficá-

cia e não das reações adversas não-alérgicas. Daí porque a presente avaliação inclui apenas relatos de casos e série de casos.

Quanto às informações dos fabricantes, apesar do compromisso dos autores de preservar a confidencialidade das informações sobre produtos e produtores na expectativa de não inibir o envio de informações, nenhum dos 22 fabricantes enviou qualquer informação sobre reações adversas locais, e apenas 24% deles afirmaram não haver registros de reclamações de ocorrência das mesmas, ou que não fabricavam o produto.

Com relação às agências reguladoras internacionais, não houve respostas às solicitações, a exceção de Cuba. A Coordenadora de Farmacovigilância de Cuba relatou as notificações das reações adversas a benzilpenicilina benzatina recebidas entre janeiro de 2000 e setembro de 2001, num total de 182, sendo 14,3% delas presumivelmente associadas a reações não-alérgicas do tipo comprometimento isquêmico no local da aplicação.

Identificaram-se 1.400 artigos, sendo 1.390 da busca eletrônica e 10 referências bibliográficas citadas nos artigos provenientes da busca eletrônica. Dos artigos identificados na busca eletrônica, selecionaram-se 133, estando 124 disponíveis. Dentre esses, 52 artigos (41,9%) são relatos de casos ou série de casos, 16 deles foram excluídos por não serem relatos de casos de reações adversas não-alérgicas, mas sim de falhas de tratamento e ineficácia. As referências bibliográficas dos 36 artigos incluídos forneceram outros 10 artigos, sendo selecionados sete e estando disponíveis cinco. Portanto, foram submetidos à abordagem metodológica da revisão sistemática 41 artigos.

Com relação aos estudos excluídos (72), três eram artigos de revisão, 10 comentários e cartas, 16 observacionais e 43 experimentais. A leitura dos resumos desses dois últimos tipos de estudos indicou que seus objetivos principais eram avaliar a eficácia e a efetividade do princípio ativo, os esquemas de tratamento, a indicação terapêutica e o cumprimento do tratamento. E que a maioria deles não enfocava os efeitos adversos, apenas alguns se referiam à dor.

Caracterização dos periódicos, dos artigos e das instituições

Com relação ao país de publicação, a maioria dos periódicos provém dos Estados Unidos da América (34%), seguidos da Alemanha (12%) e da Itália

(7%). A distribuição dos periódicos por idiomas é a seguinte: inglês (20), alemão (sete), francês (três), espanhol (três), italiano (dois), romeno (dois), polonês (dois), eslovaco (um) e português (um). As décadas que concentraram publicações foram 1980 (43,9%), 1970 (24,4%) e 1960 (24,4%). Os artigos foram publicados em 40 periódicos diferentes, a maioria deles da pediatria seguida da medicina interna. Cerca de metade das instituições onde os estudos foram realizados é de pesquisa e ensino; quatro artigos não fizeram referência à instituição.

Características dos casos de reações adversas não-alérgicas

Identificaram-se 72 casos, com idade entre 2 meses a 83 anos, média de 15,2 anos, mediana de 5 anos, sendo que 25% dos casos ocorreram em crianças até 2 anos de idade e 25% em adultos. A distribuição dos casos por sexo foi similar, ficando o sexo masculino com 48,6% dos casos e o feminino com 38,9%; em 12,5% não foi mencionado o sexo.

A via de administração mais utilizada foi a intramuscular, perfazendo 97,2% do total de casos.

As indicações terapêuticas mais frequentes foram infecções (24,1%), infecção das vias aéreas superiores (16,7%), febre reumática (16,7%), sífilis (16,7%), cardiopatias (14,8%), inflamação das vias aéreas superiores (3,7%) e tuberculose (1,8%); em 5,5% dos casos não havia informação sobre a indicação terapêutica.

Características das reações adversas

O total de sinais e sintomas citados foi 358 (Tabela 1). O grupo mais frequente de alterações foi o vascular (42,1%). Dentre as alterações destacaram-se as alterações de cor (19,2%), incluindo vermelhidão, cor violácea, cianose, exantema, petéquias, descoloração, equimose e eritema. Algumas delas (a vermelhidão, o exantema, as petéquias e o eritema), apesar de serem sinais não-específicos, foram descritas pelos autores como indicativos de oclusão de vasos. Para ilustrar, no caso descrito por Stiehl¹⁰, a criança ficou com a parte do corpo abaixo do umbigo com aspecto marmóreo, e em 28 horas após a aplicação da benzilpenicilina benzatina teve parada cardíaca e respiratória, vindo a falecer. Feita a autópsia, ficou comprovada a presença de trombos nas artérias dos membros inferiores, onde havia buracos da mesma dimensão e forma dos cristais de penicilina.

Segundo os autores, a injeção intra-arterial acidental parece ter sido a causa, e o fato de a suspensão ser espessa parece ter dificultado a visualização da aspiração de sangue prévia à injeção.

O segundo grupo de alterações mais frequentes foi o de alterações neurológicas (29,1%) que, segundo a interpretação da maioria dos autores, foram decorrentes do comprometimento do nervo ciático.

Tabela 1 - Distribuição de freqüência de sinais e sintomas de reações adversas à benzilpenicilina benzatina

Sinal/Sintoma	Freqüência	Percentual
Alterações vasculares	151	42,1
Alterações de cor*	69	19,2
Palidez	29	8,1
Edema local	20	5,6
Pulso (ausente/diminuído)	17	4,7
Extremidades frias	15	4,2
Isquemia	1	0,3
Alterações neurológicas	104	29,1
Alterações de reflexos musculares	26	7,3
A/hipotonia	22	6,1
Alterações de sensibilidade	19	5,3
Comprometimento reto/bexiga	18	5,0
Paralisia neurológica	11	3,1
Paraplegia	7	2,0
Pé caído	1	0,3
Alterações sistêmicas	67	18,7
Dor	30	8,4
Febre	15	4,2
Problemas respiratórios†	8	2,2
Sudorese	4	1,1
Parada cardíaca	2	0,6
Taquicardia	2	0,6
Prurido	2	0,5
Sonolência	2	0,5
Calafrios	1	0,3
Cefaléia	1	0,3
Comprometimento neurológico central	36	10,1
Agitação/excitação	14	3,9
Perda de consciência	11	3,1
Alucinação/delírio	6	1,7
Convulsão	3	0,8
Coma	1	0,3
Tonteira	1	0,3
Total	358	100

* Eritema, descoloração, violácea, cianose, exantema, petéquias.

† Dispneia.

Em terceiro lugar vieram as alterações sistêmicas (18,7%), com os mais diferentes tipos de sinais e sintomas e os mais diferentes graus de severidade. O sintoma mais freqüente foi dor (8,4%).

E, por fim, o grupo de alterações do tipo comprometimento neurológico central com 10,1% do total das reações adversas.

Com relação a evolução e a seqüelas, o grupo mais freqüente foi o de necrose/gangrena, que ocorreu em 33,3% (24) dos casos, sendo que nove evoluíram para amputação de perna, pé, dedos, ou polpas digitais. As outras seqüelas importantes foram a dificuldade de marcha e incontinência urinária e/ou retal, em três casos cada. Os casos mais graves evoluíram para paraplegia (três) e óbito (dois). Num dos óbitos, a autópsia comprovou a presença de trombos nas artérias dos membros inferiores, cujo exame mostrou a presença de cristais¹⁰.

Causas das reações adversas não-alérgicas

As causas mencionadas pelos autores dos artigos para o surgimento das reações adversas não-alérgicas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Freqüência das causas prováveis para as reações adversas não-alérgicas

Causa provável	Freqüência	Percentual
Acidental (intra-arterial)	45	50,6
Inadequação do produto	28	31,6
Local de aplicação	4	4,6
Toxicidade das altas doses	2	2,25
Acidental (endovenosa)	2	2,25
Vasculite	2	2,25
Injeção perineural-ciático	2	2,25
Técnica de aplicação	1	2,25
Efeito tóxico do medicamento	1	1,12
Produto irritante tissular	1	1,12
Micro trombose cerebral	1	1,12
Total	89	100

A causa provável mais freqüente foi a injeção intra-arterial acidental (50,6%). Para a maioria dos autores a causa principal das reações adversas não-alérgicas foi o fato de terem sido atingidas, acidentalmente, as artérias, apesar da técnica de aplicação estar correta.

A segunda causa mais freqüente foi a inadequação do produto, sendo os problemas mais apontados o seu aspecto viscoso, o aspecto cristalino da suspensão e a dimensão dos cristais de penicilina. Apenas dois artigos, Duverne *et al.*¹¹ e Fiocchi *et al.*¹², concluíram que as reações adversas foram ocasionadas por problemas específicos de um determinado lote, por relatarem vários casos em um mesmo período e lugar.

O local de aplicação foi apontado como causa em apenas quatro casos. Esses autores¹³⁻¹⁶ consideram que em crianças pequenas, principalmente abaixo de 2 anos, o local adequado de aplicação é a coxa por ser menos vascularizada e não estar próxima do nervo ciático.

Com relação à técnica de aplicação, apenas um artigo¹⁵ cita-a como causa de reação adversa não-alérgica e os autores sugerem que a aplicação seja lenta e que a agulha esteja inclinada, embora não expliquem a razão.

Nas justificativas das causas e na descrição dos mecanismos causadores das reações adversas, têm-se embolia causada pelo medicamento, mais especificamente pelos cristais de penicilina; viscosidade do produto, que pode impedir que se visualize se os vasos sanguíneos foram atingidos; vasoespasmos arteriais por irritação das paredes das artérias; lesão endotelial pelos cristais.

Discussão

Importância para a saúde pública

As reações adversas não-alérgicas foram mais freqüentes em crianças até 5 anos (50%). Isso explica porque o tipo de especialidade mais freqüente dos periódicos foi a pediatria e chama a atenção para a importância do problema em termos de saúde pública e do uso racional de medicamentos.

As descrições da evolução dos casos e das seqüelas demonstraram a gravidade das reações adversas não-alérgicas. O fato de elas ocorrerem com maior freqüência em crianças torna a situação mais dramática, apesar da baixa incidência.

Mecanismos de ação

Dos sinais e sintomas relatados, as alterações vasculares foram as mais freqüentes, indo de transtornos vasomotores leves até lesões isquêmicas graves, incluindo gangrena de membros. Alguns autores denominam como Síndrome de Nicolau o conjunto de alterações

isquêmicas descrita, pela primeira vez, em 1924, como reação adversa da injeção de bismuto no tratamento da sífilis e relacionada à oclusão arterial¹⁵.

As alterações neurológicas, por comprometimento do nervo ciático, ocorrem da seguinte forma, segundo alguns autores^{10,13,15,17-23}: êmbolos ou trombos formados nas artérias das nádegas (local de aplicação), por fluxo retrógrado, atingem a artéria ilíaca interna e o canal vertebral e, por fluxo sanguíneo, vão para os membros inferiores, provocando oclusão arterial e comprometimento do nervo ciático, lesão do *vasa nervorum* distalmente e lesão por trauma direto.

As alterações sistêmicas são decorrentes das anteriores, sendo a dor a mais freqüente (45%). Parece já estar consagrado e aceito internacionalmente, inclusive na prática médica, o fato de as injeções de penicilina serem dolorosas. Nesta revisão, foram identificados estudos epidemiológicos para avaliação desse sintoma, bem como estudos no sentido de diminuí-lo com adição de anestésicos, como lidocaína, ou esquemas de tratamento diferentes, com benzilpenicilina benzatina em associação com a benzilpenicilina procaína. Entretanto, esta revisão sistemática constatou que a dor também pode ser um indicativo de injeção intra-arterial, que pode acarretar lesões graves.

Cabe ressaltar que o conjunto de sinais e sintomas classificados como comprometimento neurológico central é denominado Síndrome de Hoigne e está mais relacionado com a benzilpenicilina procaína do que com a benzilpenicilina benzatina, já que a primeira é mais solúvel e tem, como efeito tóxico, o chamado envenenamento procaínico do miocárdio e do sistema nervoso central²⁴.

Voltando à questão das complicações vasculares, apesar das opiniões convergentes de que a injeção intra-arterial acidental é a causa provável das reações, a confirmação da explicação do mecanismo da lesão ocorrida permanece pouco clara e sem comprovação científica. Existem algumas hipóteses levantadas nos artigos analisados para a lesão tissular, sendo as mais importantes ou mais freqüentes a oclusão embólica de pequenas artérias ou o vasoespasmos arterial. Alguns autores^{10,14,21,25-28} apontam que as lesões ocorrem: pela oclusão das artérias por cristais de penicilina, provocando formação e progressão de trombos; e, por fluxo retrógrado, a partir do local da injeção, poderia atingir o nervo ciático ou as artérias distais dos membros superiores e inferiores. Outros autores^{17,22,29-31} consideram a ocorrência de um vasoespas-

mo arterial como causa de lesão, por provocar a formação de trombo por irritação das paredes das artérias. E há os que consideram o produto irritante tissular^{19,32} e o tamanho da partícula inadequado^{23,33,34} como causa. A maioria concorda que, por ser a suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina opaca e viscosa, ela dificultaria a visualização da aspiração de sangue numa punção acidental de um vaso e, conseqüentemente, facilitaria a ocorrência de uma injeção intravascular não-intencional, principalmente na região glútea, a área de eleição para aplicação do produto, muito vascularizada e próxima do nervo ciático.

É importante ressaltar que a injeção intra-arterial não necessita ser feita numa artéria de calibre maior para causar dano. Vasos menores, rompidos pela penetração da agulha, podem ser o ponto de entrada da suspensão na circulação arterial. A pressão elevada da injeção da suspensão associada ao tempo curto de aplicação teria papel fundamental na progressão da coluna da suspensão pelo interior da artéria atingida contra a corrente arterial. Ao atingir uma bifurcação, a suspensão cairia na corrente do ramo arterial principal, seguindo, a partir daí, o fluxo normal, até provocar oclusão de artérias de menor calibre. Isso poderia explicar a incidência de lesões obstrutivas arteriais à distância do local de injeção, como os membros superiores, a partir de uma injeção no deltóide, e nos inferiores e ciático, a partir de uma injeção na nádega. O comprometimento do nervo ciático poderia também ser explicado pelo fluxo retrógrado, a partir de uma injeção intra-arterial acidental na nádega. O produto seguiria por ramos musculares da artéria ilíaca interna até outros ramos do mesmo território, atingindo, então, a origem de vasos do *vasa nervorum*, que nutririam o ciático.

Limitações do estudo e perspectivas futuras

Nesta revisão, a busca de artigos sobre reações adversas não-alérgicas após injeção de benzilpenicilina benzatina foi a mais exaustiva possível. Entretanto, algumas limitações devem ser mencionadas. Para completar a busca de artigos, seria necessário um esforço adicional para a aquisição, tradução, análise e, principalmente, importação de artigos citados nas referências bibliográficas dos artigos selecionados e analisados provenientes da captura eletrônica.

Na extração de dados, observou-se que nem sempre as informações são completas e muitas vezes estão descritas de forma confusa e dispersa ao longo do artigo.

Um fator complicador observado nesta revisão foi a natureza dos estudos. Os relatos de casos e as séries de casos são descrições de reações adversas, nas quais cada autor descreve os sinais e sintomas de forma muito pessoal e variada, dificultando a sistematização das informações. Para complementar as informações, seria necessário contatos pessoais com os autores, o que seria problemático com relação aos artigos mais antigos. Entretanto, acreditamos que o esforço adicional para superar essas limitações, completar a busca e aprimorar a extração não traria informações de natureza diversa da obtida até aqui.

Quanto à estratégia de busca e às palavras-chaves utilizadas, a avaliação do conjunto dos artigos identificados sugere ter sido a busca abrangente a melhor opção. Mesmo considerando a capacidade de analisar apenas parte dos artigos no presente estudo, a identificação dos demais, auxiliará estudos futuros.

A estratégia utilizada para minimizar o viés de publicação³⁵⁻³⁸, solicitando informações aos fabricantes e às agências reguladoras internacionais, não foi bem sucedida, pois não se obtiveram respostas. O fato confirma a importância e a interferência desse tipo de viés num estudo de revisão. Esse resultado sugere haver pouco interesse em divulgar estudos com resultados negativos, ou que vão contra os interesses da indústria farmacêutica.

A validade interna da revisão sistemática está diretamente relacionada à captura de todos os estudos sobre o tema em questão. Neste trabalho, houve um esforço adicional para superar alguns fatores críticos. Dessa forma, foi possível obter artigos não publicados em revistas indexadas, importar artigos não disponíveis no Brasil, e traduzir artigos em idiomas que não são do domínio dos autores.

A abrangência da cobertura lingüística parece ter evitado a ocorrência do viés de idioma, pois nenhum artigo foi excluído por razões de idioma, e as limitações dos autores foram superadas ao contar com profissionais capacitados.

Com relação ao viés do selecionador, parece que não houve interferência na seleção dos artigos, porque os critérios estavam bem definidos e as discordâncias entre as duas revisoras foram discutidas à exaustão.

Acredita-se que os artigos “clássicos” ou “históricos” de relatos de casos sobre o tema tenham sido capturados neste trabalho. Quatorze artigos incluídos no presente estudo foram citados como referências bibliográficas

em pelo menos três outros artigos, sendo que um¹⁹ foi citado em 14 artigos e o outro²¹ em 12. O artigo de Weir³⁹ é uma revisão de casos de reações adversas à benzilpenicilina benzatina, sendo uma parte referente aos casos reportados ao *Food and Drug Administration* - FDA (Agência Reguladora Norte-Americana) e outra referente aos casos publicados nos Estados Unidos. Com relação a esses últimos, dos 11 artigos analisados por ele, 10 foram incluídos no presente trabalho.

Todos esses achados podem contribuir muito para estudos futuros e para a prática clínica no dia-a-dia dos serviços de saúde. É preciso aperfeiçoar a técnica de aplicação, a escolha do local mais adequado, principalmente quando o paciente for uma criança, assim como o diagnóstico precoce e o tratamento das reações adversas.

Os resultados desta revisão sistemática reforçam a necessidade de se buscar, urgentemente, soluções definitivas, devido à gravidade das reações adversas ocorridas e à importância do produto para a saúde. Como profetizaram Schanzer et al.⁴⁰, se não houver nenhuma alteração na fabricação do produto para permitir um uso mais seguro dessa preparação, mais acidentes poderão acontecer.

Para tal, propõe-se que os estudos experimentais e observacionais identificados sejam sistematicamente analisados, e que sejam realizados estudos epidemiológicos, na rede assistencial do SUS, para avaliar a ocorrência de reações adversas não-alérgicas após o uso da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, sua etiologia e a relação com as características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas do produto e com as técnicas de aplicação. O aumento dos casos de sífilis e de outras doenças sexualmente transmissíveis alerta para a importância do problema, mesmo sendo tais doenças mais prevalentes entre os jovens e os adultos do que entre as crianças.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Luis Antonio Camacho e Evandro Coutinho pelas críticas ao manuscrito. Aos professores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (DEMQS/ENSP) pela avaliação do instrumento de coleta de dados. A Ana Célia P. da Silva, Christina Zackiewicz, Fátima Pivetta, Isabella F. Delgado, Milena P. Duchiate e

Thomas Manfred Krauss pela tradução dos artigos. E a Abrantes da Silva Filho pelo desenvolvimento dos bancos de dados.

Referências

1. Meyer S, Gordon RL, Robin GC. Case report. The pathogenesis of neurovascular complications following penicillin injection. *J Pediatr Orthop* 1981;1:215-18.
2. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:167-71.
3. Coutinho ESF. Meta-análise. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KU, Raggio LE, Werneck G, orgs. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 447-455.
4. Kiesewetter R, Ernst G. Toxische Reaktionen nach Depotpenizillin. *Deutsches Gesundheitswesen* 1968;23:631-4.
5. Mulrow CD. Rationale for Systematic Reviews. In: Chalmers I, Altman D, org. *Systematic Reviews*. London, Great Britain: BMJ Publishing Group; 1995. p. 1-8.
6. Stafford WW, Mena H, Piskun WS, Weir MR. Transverse myelitis from intraarterial penicillin. *Neurosurgery* 1984;15:552-6.
7. Mulrow C, Oxman A. *Cochrane Reviewers Handbook* 4.1.5 [updated April. In: *The Cochrane Library Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software. Updated quarterly. 2002.
8. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-8.
9. Streiner D, Norman GR. *Health Measurement Scales – A Practical Guide to their Development and Use*. New York: Oxford University Press; 1989. p. 4-10.
10. Stiehl P, Weissbach G, Schroter K. Das Nicolau-Syndrom - Zur Pathogenese und Klinik arteriell-embolischer Penizillinzwischenfälle. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101:377-85.
11. Duverne J, Mounier R, Volle H. Indidentes et accidents observes au cours de soécificités par de la benzathine pénicilline huileuse. *Lyon Med* 1965;214:1251-4.
12. Fiocchi A, Vittadini G. Síndrome di Nicolau (trombo-embolia arteriosa da medicamento) da benzatin-penicillina nel bambino. Contributo di sei osservazioni personali. *Minerva Pediatra* 1978;30:591-6.
13. Baeza JR, Cordero JT, Rios AP. Daño neurológico central y compromiso isquémico local secundario a inyección de penicilina benzatina. *Rev Chilena de Pediatría* 1987;58:391-5.
14. Pobleto RS, Draper SJ, Lobo SM, Errazuriz JMG. Embolia arterial aguda por penicilina benzatina. *Rev Medica Chilena* 1986;114:561-5.
15. Thomaz JB. Acidente isquémico no membro inferior produzido por injeção intramuscular de penicilina benzatina. *Arq Bras Med* 1988;62:175-8.
16. Jenicek M. Meta-analysis in medicine: where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989;42:35-44.
17. Bacci R, Mathis I, Baduini G. Acute transverse myelopathy caused by penicillin injection. *Eur Neurol* 1975;13:555-9.

18. Darby CP, Bradham G, Waller CE. Ischemia following an intragluteal injection of benzathine-procaine penicillin g mixture in a one-year-old boy. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:485-7.
19. Malota VH, Jezdinsky J, Dusek J. Die Pathogenese der embolo – toxischen Reaktien. *Z Gesamte Inn Méd* 1983;38:425-9.
20. Sapinski A, Gumowska M. Zespól Nicolau'a. *Pol Tyg Lek* 1973;28:64-5.
21. Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:9-18.
22. Wronnecki K, Czernik J. Das Nicolau-Syndrom bei Kindern. *Z Kinderchir* 1981;32:367-70.
23. Wynne JM, Williams GL, Ellman BA. Accidental intra-arterial injection. *Archives Dis Child* 1978;53:396-400.
24. Martindale - The Extra Pharmacopeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 179.
25. Domula M, Weissbach G, Lenk H. Das Nicolau-Syndrom nach Benzathinpenizillin. Ein Überblick an Hand von 5 eignen Beobachtungen. *Kinderarztl Prax* 1972;40:437-48.
26. Rosenthal R. The "file-drawer problem" and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
27. Westrich GH, Toledano B. Compartment syndrome in the leg requiring fasciotomy after bicillin infection in the thigh. *Orthopedics* 1995;18:1113-4.
28. Shaw EB. Transverse myelitis from injection of penicillin. *Am J Dis Child (AJDC)* 1966;111:548-51.
29. Barsaqui S, Bousnina S, Djelassi K. Le Syndrome livedoidoparalytique secondaire a l'injection intramuscular de benzathine penicilline. *La Tunisie Medicale* 1990;68:141-5.
30. Wahab AS, Djuari S. Necrosis of the foot and skin of buttock following intramuscular on site injection. *Paediatrica Indonesiana* 1987;27:79-84.
31. Wilkins A, Estanol B. Mielitis transversa secundaria a la administracion intramuscular de penicilina benzatinica. *Arch Invest Med* 1987;18:25-9.
32. Aguilar CP, López RS, Navarro JG. Isquemia tras inyección intramuscular de penicilina benzatina. *Anales Españoles de Pediatría* 1986;24:257-9.
33. Deutsch J. Schwere Lokale Reaktion nach Benzathin-Penizillin. *Dtsch Gesundheitsw* 1966;21:2433-7.
34. Knowles JA. Accidental intra-arterial injection of penicillin. *Am J Dis Child (AJDC)* 1966;111:552-6.
35. Dickerson K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-9.
36. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
37. Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992;45:885-92.
38. Runge U, Roder H. Querschnittsyndrom nach intramuskulärer Penicillininjektion. *Z Arztl Fortbild* 1989;83:493-548.
39. Weir MR. Intravascular injuries from intramuscular penicillin. *Clin Pediatr* 1988;27:85-90.
40. Schanzer H, Gribetz I, Jacobson JH 2nd. Accidental intra-arterial injection of penicillin G. A preventable catastrophe. *JAMA* 1979;242:1289-90.

Correspondência:

Maria do Carmo de Castro Miranda
Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - 8^o andar
CEP 21041-210 - Rio de Janeiro, RJ
Tel: (21) 3865.5128 - Fax: (21) 2290.0915
E-mail: docarmo@incqs.fiocruz.br