

Ministério da Saúde
Secretaria de Políticas de Saúde
Coordenação Nacional de DST e Aids

**Testes de
Sensibilidade
à Penicilina
Manual**

Brasília
1999

© 1999 - Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

Tiragem: 20.000 exemplares

Ministério da Saúde
Secretaria de Políticas de Saúde
Coordenação Nacional de DST e Aids

Esplanada dos Ministérios - Bloco G - Sobreloja
CEP 70058-900 Brasília-DF Brasil

Disque Saúde / Pergunte Aids: 0800 61 1997
<http://www.aids.gov.br>

Publicação financiada com recursos do Projeto BRA92/001.

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha catalográfica

Manual : Testes de Sensibilidade à Penicilina - Brasília :
Ministério da Saúde, 1999.
32 p. : il.

ISBN 85 334 0199 X

1. Penicilinas 2. Testes cutâneos I. Coordenação
Nacional de DST e Aids.

NLM - QV 354

Sumário

APRESENTAÇÃO	5
I. REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE À PENICILINA	7
I.A. FATORES DE RISCO.....	7
I.B. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DAS REAÇÕES ÀS DROGAS.....	8
I.C. ANTIGENICIDADE DA PENICILINA.....	9
I.D. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9
II. TESTES CUTÂNEOS PARA AVALIAÇÃO DE ALERGIA À PENICILINA	11
II.A. REALIZAÇÃO DOS TESTES CUTÂNEOS.....	11
II.A.1 PREPARO DO REAGENTE: SOLUÇÃO DE PENICILINA G POTÁSSICA (PG) 10.000 U/ml.....	11
II.A.2 PREPARO DA SOLUÇÃO DO TESTE CONTROLE.....	12
II.B. TÉCNICA DE REALIZAÇÃO DOS TESTES COM A PENICILINA G POTÁSSICA A 1:10.000UI.....	12
II.B.1 TESTE DE PUNTURA (“PRICK TEST”).....	12
II.B.2 TESTE INTRADÉRMICO.....	13
III. ANAFILAXIA À PENICILINA - TRATAMENTO	15
III.A. TRATAMENTO GERAL.....	15
III.B. TRATAMENTO ESPECÍFICO.....	16
III.B.a. Hipotensão ou Choque.....	16
III.B.b. Obstrução de vias aéreas superiores.....	16
III.B.c. Obstrução de vias aéreas inferiores.....	16
IV. DESSENSIBILIZAÇÃO DE PACIENTES COM ALERGIA À PENICILINA	19
IV.A. PREPARO DA SOLUÇÃO DE PENICILINA V.....	21
ANEXOS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

Apresentação

O recrudescimento da sífilis adquirida, observado nas últimas décadas, tem como conseqüência o aumento do número de casos de sífilis congênita. Essa é uma doença perfeitamente prevenível, bastando diagnosticar e tratar toda gestante de forma oportuna, adequada e impedir que ela se reinfecte, isto é, tratando também adequadamente o(s) seu(s) parceiro(s).

Em 1993, a Coordenação Nacional de DST e Aids estabeleceu como prioridade a "eliminação da sífilis congênita". Em função dessa prioridade, foram iniciadas várias atividades destinadas à avaliação e ao controle da sífilis congênita.

Em um levantamento realizado pelo Programa Estadual de DST e Aids de São Paulo, em 474 casos notificados de sífilis congênita, no ano de 1996, constatou-se que, entre 54% (178/327) de mães "tratadas" e com pré-natal, somente 14% (25/178) apresentavam um tratamento correto, isto é, com droga, dose e em tempo adequado.

O melhor tratamento para a sífilis, em todos os seus estágios, ainda é a penicilina, sendo a única terapêutica com eficácia documentada para a neurosífilis e para a sífilis durante a gestação. Deve-se enfatizar que todas as outras alternativas terapêuticas não são totalmente eficazes, para serem aceitas sem restrições. Devemos lembrar também que a penicilina é a primeira opção para os indivíduos com sífilis e portadores do HIV. Não se constatou, até hoje, resistência à penicilina pelo *Treponema pallidum*.

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado, antes de se excluir o medicamento da prescrição médica. Essa avaliação adequada compreende, em primeiro lugar, um interrogatório prévio eficiente (Anexo I) que oriente para a real necessidade da indicação dos testes de sensibilidade à penicilina, que, na grande maioria dos casos, não são necessários.

A maioria das reações às penicilinas é de natureza relativamente benigna; as reações anafiláticas ocorrem em 10 a 40 de 100.000 injeções aplicadas, isto é, em 1 a 4 de 10.000 pacientes tratados, com aproximadamente 2 óbitos por 100.000 tratamentos. Muitos autores defendem a não realização dos testes de sensibilidade à penicilina. No entanto, em nosso dia-a-dia, deparamos com uma outra realidade: grande parte das receitas médicas com prescrição de penicilina solicita que a administração desta seja feita "após teste". Por outro lado, na maioria dos casos, os "testes de sensibilidade à penicilina" são realizados de forma completamente incorreta (aplicação da penicilina receitada, sem diluição, por via ID ou SC), expondo o paciente ao mesmo risco de reação a que seria submetido caso recebesse injeção com dose completa da penicilina prescrita.

A história de alergia à penicilina só pode ser confirmada por meio de testes de sensibilidade adequadamente realizados, os quais não necessitam de recursos humanos especializados como será abordado neste manual, podendo ser parte rotineira das atividades de uma Unidade Básica de Saúde.

Pacientes com neurosífilis ou aqueles com suspeita de neurosífilis e mulheres grávidas com sífilis em qualquer estágio (vide Anexos II e III) que manifestem alergia à penicilina devem ser submetidos à dessensibilização para, posteriormente, serem tratados com penicilina, dada a eficácia terapêutica dessa droga nesses casos.

Diante dessas questões, a Coordenação Nacional de DST e Aids, considerando indispensável a retomada e a revisão desse tema, organizou este manual como mais uma das atividades desenvolvidas para a "eliminação da sífilis congênita". Este manual foi elaborado pela mesma equipe que produziu o documento informativo "Penicilina x Sífilis" do Programa Estadual de DST e Aids de São Paulo, 1996.

Pedro Chequer
Coordenador

Coordenação Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde

I. Reação de hipersensibilidade à penicilina

As penicilinas são um grupo de antimicrobianos de extrema utilidade na terapêutica e prevenção dos agravos infecciosos piogênicos ou suas complicações. A hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos, entre eles a penicilina, merece especial consideração, devido à sua importância clínica. A exclusão das penicilinas na terapêutica deve ser criteriosa. Em algumas situações, substitutos adequados podem ser disponíveis. No entanto, a indicação da penicilina pode ser indispensável, como no tratamento de endocardite enterocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana, e especialmente frente a quadros de neurosífilis, sífilis congênita, sífilis durante a gestação e sífilis associada ao HIV (Anexos II e III).

Destaca-se a indicação da penicilina para o tratamento da sífilis, uma vez que outras alternativas não apresentam eficácia comprovada.

Um problema que se apresenta na prática clínica é a frequência de reações de hipersensibilidade, observada em 0,7 a 10% dos pacientes tratados com penicilina. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados referem uma história de alergia a estes medicamentos. Muitos desses casos, no entanto, foram incorretamente diagnosticados.

Esse grupo de medicamentos é capaz de determinar todos os tipos de reações de hipersensibilidade, mas *é importante destacar que as reações anafiláticas¹, as mais graves, ocorrem em um número muito reduzido de pessoas, com incidência estimada de 0,04 a 0,2% e taxa de letalidade ao redor de 0,001% (1 em cada 50.000 a 100.000 tratamentos).*

I.A. Fatores de risco

Alguns fatores individuais têm sido relacionados com o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade à penicilina, como: a ligação do hapteno à proteína do hospedeiro; o mecanismo de regulação da resposta das células T e B na produção de anticorpos e a maior frequência de reações cutâneas em mulheres do que em homens. A história de atopia não predispõe os indivíduos à alergia à penicilina. Apesar disso, indivíduos atópicos, sensíveis à penicilina, apresentam maior risco de reações anafiláticas graves, se houver produção de anticorpos IgE.

Um defeito de hiperprodução de IgE (regulado pela célula T), como é observado em algumas imunodeficiências, pode, teoricamente, predispor a reações de hipersensibilidade. A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), a leucemia linfóide aguda e a infecção pelo citomegalovírus (CMV) aumentam o risco de exantema máculo-papular induzido pela amoxicilina/ampicilina.

A incidência de reações graves é maior quando da administração parenteral de penicilinas, se comparada com a utilização oral.

As reações à penicilina ocorrem menos frequentemente em indivíduos idosos que em adultos jovens (20 a 49 anos de idade). A queda mais rápida de títulos de anticorpos IgE antipenicilina em crianças do que em adultos pode explicar seu menor risco de reações alérgicas às drogas.

Pacientes com reação prévia à penicilina apresentam maior risco de reação às penicilinas. A sensibilização às penicilinas pode ocorrer em consequência a outros tipos de exposição, como ingestão de leite ou carne contaminados por penicilina natural, inalação de partículas de penicilina em suspensão no ar, ou ainda, infecções fúngicas cujos produtos induzem reações cruzadas com as penicilinas. A reação de hipersensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos ou monobactâmicos ocorre com cefalosporinas e imipenem, mas não é observada com aztreonam.

¹ O espectro de respostas anafiláticas varia desde os quadros localizados até os sistêmicos, entendendo-se por reações anafiláticas graves aquelas que causam choque anafilático e, eventualmente, morte.

QUADRO I: FATORES QUE AUMENTAM O RISCO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À PENICILINA

- ◆ Fatores Genéticos (atopia; feminino > masculino);
- ◆ Doença Associada (imunodeficiências; infecções pelo EBV; CMV e na leucemia linfóide aguda);
- ◆ Via de Exposição à Droga (parenteral > oral);
- ◆ Terapêutica Concomitante com Beta-bloqueadores;
- ◆ Idade (20-49 anos);
- ◆ Reação Alérgica Prévia à Penicilina.

Modificado de BOGUNIEWICZ M; LEUNG YM, 1995.

I.B. Mecanismos imunológicos das reações às drogas

A imunogenicidade, isto é, a capacidade de induzir a produção de anticorpos, é fraca quando o peso molecular é menor que 5000 daltons, e, como regra, moléculas contendo menos que 7 aminoácidos não são imunogênicas. A maioria das drogas em uso apresenta peso molecular abaixo de 1000 daltons. Para que substâncias produzam uma resposta imune específica, precisam conjugar-se a alguma macromolécula, comumente uma proteína ou um polipeptídeo grande, chamado de *carreador*. Tal conjugação deve ser forte e a ligação comum no soro não é suficiente. A conjugação de qualquer droga ao carreador forma o *hapteno*.

Somente poucos agentes terapêuticos são antígenos completos. Proteínas estranhas, tais como as antitoxinas e globulinas antitímocitos, são antigênicas e induzem a formação de anticorpos IgG em todos indivíduos que são capazes de desenvolver uma resposta normal. Alguns indivíduos (não obrigatoriamente os atópicos) produzirão anticorpos IgE específicos e desenvolverão manifestações anafiláticas típicas. Hormônios polipeptídeos grandes são similarmente imunogênicos, como, por exemplo, a insulina.

Poucos compostos orgânicos podem formar ligações covalentes com carreadores sem manipulação sintética. As drogas antimicrobianas com anel beta-lactâmico possuem um grupo anidrido que forma ligações covalentes estáveis com proteínas e polipeptídeos, assim, formando conjugados que são potencialmente alergênicos.

A classificação dos modos de hipersensibilidade em quatro tipos, segundo Gell e Coombs, pode ser aplicada às reações às drogas.

As reações tipos I-III são mediadas por anticorpos e são diferenciadas pelos tipos de antígenos reconhecidos e pelas diferentes classes de anticorpos envolvidos. As respostas tipo I são mediadas por IgE, induzem a ativação dos mastócitos e a liberação de vários mediadores como a histamina, enquanto as reações tipos II e III são mediadas por IgG e podem ativar mecanismos efetores mediados por complemento ou fagócitos. Esses diferentes mecanismos efetores levam a diferentes danos tissulares e patologias. As respostas tipo II são dirigidas contra a superfície celular ou antígeno associado à matriz, levando ao dano tissular, enquanto as respostas tipo III são dirigidas contra antígenos solúveis, e o dano tissular envolvido é causado pelas respostas desencadeadas pelos imunocomplexos. Uma classe especial de resposta tipo II envolve anticorpos IgG em receptores de superfície celular, que interferem com a função normal do receptor, por causar ativação descontrolada ou por bloquear a função do receptor. Considerando-se que os receptores da superfície celular são proteínas próprias, essa classe de reação tipo II é vista somente nas doenças auto-imunes. A tipo IV é mediada por célula T e pode ser subdividida em duas classes; na primeira classe, o dano tissular é causado pela ativação da resposta inflamatória das células T (células TH1), mediada principalmente por macrófagos, e, na segunda, o dano é diretamente causado pelas células T citotóxicas. Todas as formas de resposta de hipersensibilidade são vistas tanto na auto-imunidade como na alergia, com exceção da hipersensibilidade tipo I, pois respostas de IgE não foram observadas em auto-imunidade.

I.C. Antigenicidade da penicilina

A penicilina é uma substância de baixo peso molecular e não se liga firmemente aos tecidos ou proteínas séricas para formar complexos imunogênicos. A hipersensibilidade pode ser induzida pela própria penicilina, por meio de produtos de degradação reativos que se ligam a macromoléculas, resultando em conjugados imunogênicos, como foi referido anteriormente. Os determinantes antigênicos são:

- a) determinante antigênico maior, que corresponde a 95% dos antígenos penicilínicos e é constituído pelo grupo benzilpeniciloil (BPO), resultante da rotura do anel beta-lactâmico e ligação com proteínas plasmáticas e teciduais. Os anticorpos contra o grupo BPO podem ser detectados pelo teste cutâneo e por testes "in vitro";
- b) determinantes antigênicos menores, que correspondem a 5% dos antígenos derivados da benzilpenicilina e incluem a própria penicilina e mais de 10 metabólitos (benzilpeniciloato, benzilpeniloato, ácido benzilpenicilóico etc.). Estes não induzem a formação de anticorpos IgG, capazes de bloquear a interação entre determinantes menores e anticorpos IgE específicos. Os determinantes menores ligados às células são os responsáveis pela reação de hipersensibilidade imediata (tipo I) e acelerada. Uma combinação de determinantes menores, referida como Mistura de Determinantes Menores (MDM), tem sido utilizada para o teste cutâneo.

É importante lembrar que os testes cutâneos para alergia à penicilina são úteis somente para as reações imediatas.

Quando houver indicação de realização de teste para proceder à terapêutica com penicilina, este deve ser feito imediatamente antes da administração da droga. Deverá ser repetido, antes de cada administração, nos indivíduos com uma história prévia mediada por IgE. História de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa, relacionadas com a penicilina, contra-indicam a realização dos testes cutâneos, assim como a dessensibilização.

As contra-indicações do uso da penicilina são:

- ♦ reação anafilática prévia, comprovada, após o uso de penicilina;
- ♦ síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica relacionadas especificamente com o uso de penicilina.

I.D. Manifestações clínicas

As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser subdivididas em:

- a) **Reações imediatas** - com início em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral, e em até 2 horas após, quando por via oral. As manifestações incluem: urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, com menor frequência, edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. Essas reações são mediadas por IgE e frequentemente dirigidas contra antígenos determinantes menores da penicilina.
- b) **Reações aceleradas** - aparecem entre uma e 72 horas após a administração de penicilina e, como as reações imediatas, comumente indicam sensibilização prévia. O quadro geralmente é constituído por urticária ou angioedema, edema laríngeo, e, menos frequentemente e em raras ocasiões, hipotensão e morte. Essas reações aparecem devido a anticorpos IgE contra determinantes haptênicos maiores da penicilina.
- c) **Reações tardias** - são as mais comuns, ocorrem após 72 horas e apresentam-se, frequentemente, como erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução. Apesar de 25% dessas reações terem sido associadas a anticorpos IgM específicos ao peniciloil, o exato mecanismo não é conhecido. As reações tardias não cutâneas são constituídas por febre, doença do soro e, com menor frequência, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, granulocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade. Em algumas dessas reações, anticorpos citotóxicos ou imunocomplexos podem estar presentes e podem contribuir para a sua patogênese (Quadro II).

Observação: Os efeitos secundários das drogas podem ser incorretamente considerados como não relacionados com estas. O tratamento da sífilis secundária com penicilina pode causar a reação de Jarish-Herxheimer, causada por liberação de antígenos das espiroquetas mortas. Há intensificação do rash cutâneo sífilítico, elevação de temperatura, calafrios, cefaléia e, raramente, hipotensão, uma a duas horas após o tratamento, mimetizando reações alérgicas do tipo imediato.

QUADRO II: CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES IMUNOPATOLÓGICAS À PENICILINA

TIPO DE REAÇÕES	DESCRIÇÃO	MECANISMOS EFETORES PRIMÁRIOS	REAÇÕES CLÍNICAS
I	Hipersensibilidade Imediata	IgE, Basófilos, Mastócitos	Urticária, Anafilaxia
II	Dano Citotóxico	IgG, IgM, Complemento, SRE*	Anemia Hemolítica, Nefrite Induzida por Drogas
III	Doenças por Imunecomplexo	Ag-Ac, Complemento	Doenças do Soro, Febre por Drogas
IV	Hipersensibilidade Tardia	Linfócitos T sensibilizados	Dermatite de Contato
	Idiopática	?	Erupções Máculo-Papulares, Síndrome de Stevens - Johnson; Dermatite Exfoliativa

* SRE - Sistema Retículo-Endotelial

Modificado de BOGUNIEWICZ M ; LEUNG YM, 1995.

II. Testes cutâneos para avaliação de alergia à penicilina

A realização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata é o método mais conveniente e adequado para avaliar a alergia à penicilina mediada por IgE. Os testes cutâneos não têm valor para prever a ocorrência de reações não imediatas à penicilina, como, por exemplo, exantema tardio, febre, anemia hemolítica, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite de contato, doença do soro ou nefrite intersticial.

Os testes cutâneos com benzilpeniciloil (determinantes maiores) e solução recém-preparada de penicilina G detectarão, aproximadamente, 90 a 95% dos pacientes sob risco de reação alérgica aguda, subsequente à administração de penicilina.

Testes cutâneos falsos-positivos e falsos-negativos são incomuns, mas podem ocorrer. A incidência de testes cutâneos positivos entre pacientes com história negativa (falso-positivo) é baixa, de 7% ou menos. A incidência de reações aceleradas ou imediatas em pacientes com história positiva e testes cutâneos negativos (falso-negativo) é provavelmente menor que 1%. Quando pacientes com história e testes cutâneos positivos recebem penicilina, a incidência de reações alérgicas significantes é de 65 a 73%.

Para se determinar o risco real de reações graves à penicilina, deve-se investir na coleta adequada de informações, mas devendo ser considerado que estas nem sempre são acuradas o suficiente para definição precisa da alergia à penicilina; o esclarecimento dessa situação é determinado com a indicação e a realização dos testes cutâneos.

II.A. Realização dos testes cutâneos

Quando da indicação do teste para avaliação de alergia à penicilina, deve-se proceder de acordo com a orientação abaixo. *É importante reiterar que o risco de efeitos adversos sistêmicos graves, devido ao teste de punção, é extremamente baixo. Desse modo, se o procedimento for realizado de maneira adequada, será possível identificar as pessoas com hipersensibilidade à penicilina com razoável segurança.*

Os testes de hipersensibilidade imediata à penicilina devem ser realizados imediatamente antes da dose de antibiótico prescrita.

Antes da realização dos testes cutâneos, deve-se verificar se o paciente faz uso de drogas como anti-histamínicos e descongestionantes orais que interferem com a resposta alérgica.

O preparo da Mistura de Determinantes Menores (MDM) pode ser realizado facilmente em serviços que dispõem de laboratório, porém o mesmo pode ser difícil em serviços de menor complexidade (ver preparo no Anexo IV). Assim sendo, a partir de dados de literatura, optou-se pela realização do teste com a solução de penicilina G (P.G.) na concentração de 10.000 unidades por mililitro, que vem sendo empregada como alternativa à MDM. Será descrito a seguir o preparo da solução de penicilina G a ser administrada no teste.

II.A.1 Preparo do reagente: solução de penicilina G potássica (PG) 10.000 U/ml

Materiais necessários:

- I. solução estéril de cloreto de sódio isotônica (soro fisiológico);
- II. frasco de penicilina G potássica com 1 milhão de unidades;

Preparo:

a) solução estoque (validade 7 dias):

- ♦ Reconstituir um frasco de 1 milhão de unidades de penicilina G potássica com 9,6 ml de solução de cloreto de sódio isotônica;
- ♦ A solução estoque conterá 100.000 U/ml;
- ♦ *Tem validade de 7 dias sob refrigeração (2 a 8° C);*
- ♦ Rotular o frasco, identificando o nome do reagente de estoque e as datas de preparação e de vencimento;

b) solução diária = solução final a ser utilizada (validade 24 horas):

- ♦ Asepticamente, aspirar 1,0 ml de penicilina G potássica com a concentração de 1:100.000 U descrita acima e diluir em 9,0 ml de cloreto de sódio isotônica;
- ♦ A solução final conterá 10.000 U/ml;
- ♦ *Tem validade de 24 horas sob refrigeração (2 a 8° C);*
- ♦ Rotular o frasco, identificando o nome do reagente de estoque e as datas de preparação e de vencimento.

II.A.2 Preparo da solução do teste controle

Material necessário:

- I. solução estéril de cloreto de sódio isotônica (soro fisiológico).

Nota: É necessário observar a concentração da penicilina e a capacidade de volume do frasco. Por exemplo, se a preparação da solução de penicilina G potássica a 1:10.000 UI for com frasco de penicilina com 5 milhões de UI, então:

- ♦ injetar 8 ml de soro fisiológico no frasco:
cada 1 ml conterá 500.000 UI de penicilina G;
- ♦ aspirar 2 ml do frasco e diluir em 8 ml de soro fisiológico:
cada 1 ml conterá → 100.000 UI de Penicilina G;
esta solução tem validade de 7 dias sob refrigeração (2 a 8° C).
- ♦ aspirar 1 ml do frasco e diluir em 9 ml de soro fisiológico:
cada 1 ml conterá → 10.000 UI de Penicilina G;
esta solução tem validade de 24 horas sob refrigeração (2 a 8° C).

II.B. Técnica de realização dos testes com a penicilina G potássica a 1:10.000UI

II.B.1 Teste de puntura ("prick test")

1. realizar anti-sepsia com algodão e álcool;
2. aspirar em seringa de 1 ml a solução diária (penicilina G potássica a 1:10.000 UI) e em outra seringa a solução controle (soro fisiológico);
3. pingar 1 gota do reagente e do soro fisiológico em locais distintos com distância mínima de 2 cm na pele íntegra da face anterior do antebraço;

4. para proceder à puntura, há possibilidade de se utilizar seringa com agulha ou puntor descartáveis, devendo-se ter o cuidado de utilizar material exclusivo para cada um dos reagentes:

- ♦ utilizando agulha 13 x 4 ou similar, segurar a mesma quase paralelamente à pele com o bisel para cima, realizar uma pequena pressão através da gota e, a seguir, elevar ligeiramente a ponta da agulha sem provocar sangramento;
- ♦ utilizando puntor descartável, segurar o mesmo num ângulo de 90° em relação à pele e realizar movimento de rotação;



5. aguardar junto ao paciente 15 a 20 minutos;

6. enxugar a gota com algodão ou papel absorvente exclusivo para cada solução, tendo o cuidado para não encostar as soluções;

7. proceder à leitura.

Leitura do teste de puntura:

- ♦ teste de puntura negativo: quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, a prurido ou a qualquer outro sinal;
- ♦ teste de puntura positivo: quando ocorrer 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 teste controle (solução com soro fisiológico).

Se a leitura do teste de puntura for positiva, encaminhar o paciente ao médico, para que se tome a conduta necessária, e, se for negativa, proceder ao teste intradérmico.

II.B.2 Teste intradérmico

1. utilizar o mesmo material descrito no teste de puntura, isto é, tanto a seringa do controle quanto a do reagente, desde que não tenha havido contaminação;

2. injetar 0,01 a 0,02 ml do soro fisiológico (solução controle) e da solução de penicilina G a 1:10.000 UI via intradérmica, utilizando agulha 13x4 ou similar na face anterior do antebraço, também em locais distintos com distância mínima de 2 cm → formação de pápula com característica de "casca de laranja".

3. aguardar 15 a 20 minutos para proceder à leitura.



Leitura do teste intradérmico:

- ♦ teste intradérmico negativo: quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, a prurido ou a qualquer outro sinal, e não referidos pelo paciente;
- ♦ teste intradérmico positivo: quando ocorrer 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 potássica cristalina 1:10.000 UI com diâmetro maior do que o teste controle (solução com soro fisiológico).

Se a leitura do teste intradérmico for positiva, encaminhar o paciente ao médico para que se tome a conduta necessária, e, se for negativa, proceder ao tratamento prescrito.

Se um paciente é especialmente sensível ou apresentou uma reação anafilática nos últimos 12 meses, os testes cutâneos deverão ser realizados com concentrações menores da solução reagente de penicilina G potássica (10 U/ml ou 100 U/ml e se negativo --> 1.000 U/ml e se negativo --> 10.000 U/ml).

- *Resumo*: ver Anexo VII.

III. Anafilaxia à penicilina - tratamento

A anafilaxia é uma emergência médica aguda que requer a instituição de um tratamento adequado. O sucesso do tratamento, bem como a prevenção de complicações mais graves, depende fundamentalmente do reconhecimento precoce dos sinais e sintomas que caracterizam o quadro clínico e da rápida implementação e execução de medidas terapêuticas apropriadas.

É obrigatória a observação médica do paciente após a injeção de penicilina, por pelo menos trinta minutos, permanecendo o paciente nas proximidades da sala de atendimento de emergência. Essa sala deverá possuir os equipamentos e medicamentos necessários, em condições de uso imediato (essas condições deverão ser verificadas diariamente antes da primeira aplicação de penicilina).

Os pacientes com doença cardíaca congestiva ou doença arterioesclerótica coronariana têm risco de reações anafiláticas mais graves (disritmias, diminuição da força de contração ventricular e infarto agudo do miocárdio) e deverão ser encaminhados para os serviços de referência.

III.A. Tratamento geral

A epinefrina é a droga inicial de escolha. Tem efeito vasoconstritor periférico imediato, mantém a pressão sangüínea, suprime a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos e reverte muitos dos efeitos dos mediadores da anafilaxia, nos órgãos-alvo.

A **solução de epinefrina 1:1.000** deve ser imediatamente administrada na dose de 0,3 a 0,5 ml (adultos) e 0,01 ml/kg até o máximo de 0,3 ml (crianças), via subcutânea, com intervalo de 15 a 20 minutos entre as doses (máximo: três doses). Também poderá ser aplicada no local onde a penicilina foi injetada, com a finalidade de retardar a sua absorção, devendo-se diluir metade dessa dose em 2 ml de solução salina fisiológica, procedendo-se à infiltração subcutânea.

Pode ser feito o **garroteamento** intermitente do membro, acima do ponto de injeção da penicilina. A cada cinco minutos, o garrote deve ser afrouxado por um minuto. Se o local não permitir o garroteamento, pode ser aplicado gelo ou água gelada.

A **permeabilidade de vias aéreas superiores** deve ser mantida, permanecendo o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. Deve ser administrado **oxigênio úmido** por máscara (100% - 4 a 6 l/min.), com a finalidade de manter boa oxigenação tissular, prevenindo assim a fibrilação ventricular e o sofrimento cerebral.

É fundamental **monitorar os sinais vitais** (frequência cardíaca, pressão arterial, pulso e frequência respiratória) e manter o paciente aquecido.

Deve ser instalada **venóclise** com agulha de grosso calibre para permitir a administração de medicação endovenosa; se não houver hipotensão, poderá ser instalado o soro de manutenção.

Se houver hipotensão, após a injeção de epinefrina por via subcutânea, conservar o paciente em posição de Trendelenburg e iniciar o tratamento como descrito a seguir para hipotensão ou choque.

Os **anti-histamínicos**, antagonistas H1 e H2, têm papel adjuvante no tratamento da anafilaxia, especialmente quando estão presentes: hipotensão, distúrbios cardíacos, obstrução de vias aéreas superiores, urticária, angioedema e hipersecreção brônquica. As doses preconizadas são as seguintes:

- **anti-H1** - prometazina - 0,25 a 1,0 mg/kg a cada doze horas, IM ou EV (diluir a 25 mg/ml e infundir a velocidade inferior a 25 mg/min) .
- **anti-H2** - cimetidina - 4 mg/kg (máximo - 300 mg) a cada seis horas, EV durante cinco minutos; ranitidina - 50 mg (adultos), EV durante três a cinco minutos, a cada doze horas (em crianças - 1 a 3 mg/kg/dia, divididos em duas ou quatro doses, a intervalos regulares).

Os **corticosteróides** parecem suprimir a progressão da urticária e do angioedema associados à anafilaxia, mas o estabelecimento da ação se dá após quatro a seis horas da primeira dose. São utilizadas dexametasona (0,3 mg/kg) ou hidrocortisona (10 mg/kg) EV a cada seis horas; ou metilprednisolona (dose de ataque de 2 mg/kg EV e manutenção 0,8 a 1,0 mg/kg/dia, EV de 6/6horas).

- *Resumo*: ver Anexo V.

Caso haja progressão dos sintomas, deverá ser instituído o tratamento específico.

III.B. Tratamento específico

III.B.a. Hipotensão ou choque

Pode ocorrer colapso vascular por perda maciça de volume para o terceiro espaço e também por queda da resistência vascular periférica. A pressão deverá ser mantida com fluidos, expansores de volume ou drogas vasoativas.

A **epinefrina (solução 1:10.000)** poderá ser administrada em infusão endovenosa contínua, dose de 0,05 a 1,0 mcg/kg/min, com monitorização cardíaca cuidadosa.

Iniciar a administração de **solução salina** - soro fisiológico - (cloreto de sódio 0,9%) - 100 ml/min até litros (adultos) ou 50 ml/kg/hora (crianças), por via endovenosa.

Se não houver resposta, poderá ser utilizada a **norepinefrina** (potente vasoconstritor periférico) em infusão endovenosa contínua, na dose de 0,05 a 1,0 mcg/kg/min.

A **dopamina** constitui outra opção, sendo recomendadas doses de 2 a 20 mcg/kg/min. Os efeitos dependem da dose empregada: dose média de 3 a 10 mcg/kg/min tem efeito inotrópico positivo, com aumento do volume sistólico e do débito cardíaco, por efeito estimulante beta-2; dose elevada promove vasoconstrição generalizada, por efeito estimulante alfa.

A administração dessas drogas requer **monitorização intensiva**, por risco de alteração brusca da pressão arterial ou do desenvolvimento de arritmia cardíaca. Deve ser instalada monitorização cardíaca, da pressão arterial, da pressão venosa central (PVC) e do débito urinário.

Se não houver reversão do quadro com essas drogas e a PVC estiver baixa, deverão ser administradas **soluções expansoras de volume**, como plasma, 20 ml/kg em uma hora. Se a PVC estiver alta, em torno de 12 cm de água, pode estar ocorrendo insuficiência cardíaca por distúrbio da contratilidade. Nesse caso, a administração de um agonista beta-1-adrenérgico, como o **isoproterenol**, está indicada na dose de 0,05 a 1,0 mcg/kg/min em infusão endovenosa contínua e com monitorização cardíaca, devido ao risco de arritmia.

A hipotensão refratária ao tratamento pode ser o reflexo do infarto agudo do miocárdio (causado por hipóxia aguda ou por hipotensão durante a anafilaxia), ou dos distúrbios do ritmo ou da contratilidade cardíaca.

III.B.b. Obstrução de vias aéreas superiores

Se não houver resposta à epinefrina, deverá ser realizada a **entubação endotraqueal**; se esta não for possível, impõe-se a **traqueostomia** ou a **cricotireotomia**.

III.B.c. Obstrução de vias aéreas inferiores

Se o paciente não respondeu à terapêutica inicial com epinefrina, deverá ser administrado um beta-2-agonista por via inalatória. A inalação deve ser feita com soro fisiológico (5 ml) e fenoterol (solução 0,5% - 1 gota/ 4 a 5 kg de peso, máximo 8 gotas), repetida até duas vezes, com intervalo de vinte a trinta minutos.

Se não houver melhora, a **aminofilina** deverá ser administrada na dose de 5 mg/kg EV, lentamente, durante vinte minutos. A dose deverá ser reduzida à metade, se o paciente já estava em tratamento com essa droga.

Na obstrução grave de vias aéreas inferiores, a aminofilina será utilizada em infusão endovenosa contínua, na dose de 0,2 a 1,0 mg/kg/hora, associada ao oxigênio úmido com FiO₂ inicial de 40%, por máscara ou tenda. Persistindo o quadro, impõe-se uma avaliação segundo o escore padronizado de Wood (Quadro III).

QUADRO III: ESCORE PARA DIAGNÓSTICO DE ASMA

ITENS	0	1	2
Cianose	Ausente	Em ar ambiente	Em FiO ₂ de 40%
PaO₂	70 - 100 mmHg	< 70 mmHg em Ar Ambiente	< 70 mmHg em FiO ₂ de 40%
Murmúrio Vesicular	Normal	Desigual	Diminuído ou Ausente
Sibilos	Ausentes	Moderados	Acentuados
Uso de Musculatura Acessória	Ausente	Moderado	Máximo
Função Cerebral	Normal	Deprimido ou Agitado	Coma

(Wood, D.W. et al: Amer. J. Dis. Child., 123: 227, 1972 . In: Rodrigues, J.C. & Grumach, A.S. - Asma Brônquica. In: Schwartsman, S. Pronto Socorro de Pediatria, São Paulo, Sarvier, 1988.)

Se o escore for maior que 5, com PaCO₂ maior que 55 mmHg, deve-se administrar **isoproterenol** em infusão endovenosa contínua, em unidade de terapia intensiva, com monitorização cardíaca e de gases arteriais. Na impossibilidade de utilização do isoproterenol, poderá ser instituída a ventilação mecânica.

A Unidade Básica de Saúde (UBS) deverá contar com os seguintes materiais/equipamentos e medicamentos para o atendimento imediato à anafilaxia :

a) materiais/equipamentos:

- equipo para administração de soluções parenterais;
- agulhas hipodérmicas descartáveis;
- seringas;
- sonda endotraqueal;
- máscara plástica para a administração de oxigênio úmido;
- cilindro de oxigênio, com válvula e manômetro em local de fácil visualização, com saída para fluxômetro e umidificador;
- ressuscitador manual com máscara (ambu);
- laringoscópio com lâminas retas e curvas;
- pilhas.

b) medicamentos:

- solução de epinefrina aquosa 1:1.000 (1 amp. = 1 ml = 1 mg);
- prometazina (amp= 2ml = 50 mg);
- oxigênio;
- fenoterol sol. 0,5%;
- solução de cloreto de sódio 0,9% (solução salina fisiológica, soro fisiológico- fr. de 250 e 500 ml);
- solução de glicose a 5% (fr. de 250 e 500 ml);
- hidrocortisona;
- aminofilina (amp. de 10 ml = 240 mg) ;
- cimetidine.

IV. Dessensibilização de pacientes com alergia à penicilina

Como já salientado previamente, a penicilina G (benzatina, procaína ou cristalina), aplicada por via parenteral, é a única droga com eficácia comprovada na terapêutica da neurosífilis e da sífilis durante a gravidez. Dessa forma, esses pacientes, quando apresentarem alergia à penicilina (demonstrada por testes cutâneos de hipersensibilidade), deverão ser submetidos à dessensibilização (Anexos I e II) e, após, tratados com penicilina. Constituem exceção apenas as pessoas que, após exposição prévia à penicilina, apresentaram quadro de hipersensibilidade grave (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa).

A dessensibilização é reservada para situações clínicas nas quais não há alternativa de antibiótico de eficácia equivalente ou na qual os antibióticos alternativos falharam ou não podem ser administrados por intolerância. A dessensibilização verdadeira é um procedimento de risco e deve ser realizado somente com consentimento e em ambiente hospitalar; pode ser executada por via oral (Quadro IV) ou endovenosa. Embora não se disponha de estudos em que se comparem as duas abordagens, acredita-se que a dessensibilização oral seja mais segura, mais simples e mais fácil que a endovenosa. Wendel e colaboradores, após dessensibilização oral (com penicilina V, durante quatro a seis horas) de 15 mulheres grávidas (13 com sífilis, uma com septicemia por *Listeria* e uma com endocardite por *Streptococcus viridans*), com história de alergia confirmada por testes cutâneos, instituíram terapêutica parenteral com doses plenas de penicilina G ou ampicilina e obtiveram cura clínica em todas as infecções. Apenas cinco pacientes apresentaram prurido (três) ou urticária (duas), mas não houve necessidade de se interromper a dessensibilização nem a terapêutica. Segundo esses autores, os resultados do estudo indicam que a "dessensibilização oral é uma abordagem razoavelmente segura para a terapia em mulheres grávidas que sejam alérgicas à penicilina e tenham infecções que requerem o uso de drogas beta-lactâmicas".

Os fatores de risco devem ser corrigidos antes do início da dessensibilização (por exemplo: estabilização da asma, suspensão do beta-bloqueador). Não há indicação para o uso de anti-histamínicos ou de esteróides, como pré-medicação, pois essas drogas não evitam a reação anafilática aguda e podem mascarar os sinais iniciais desse tipo de reação. Deve-se administrar a dose recomendada de penicilina logo após o término da dessensibilização.

QUADRO IV: DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM TESTE CUTÂNEO POSITIVO (protocolo descrito por Wendel et al. N Engl J Med 1985; 312:1229-32)

Dose da suspensão de Penicilina V ¹	Quantidade (unidades/ml)	ml	Unidades	Dose cumulativa (unidades)
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	1,6	1.600	3.100
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

Período de observação: 30 minutos antes da administração parenteral de penicilina.

¹ Intervalo entre as doses = 15 minutos; tempo transcorrido = 3 horas e 45 minutos; dose cumulativa = 1,3 milhão de unidades.

IV. A. Preparo da solução de penicilina V

a) 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, e o frasco conterá 60 ml, assim:

cada 5 ml -> 400.000 U de fenoximetilpenicilina potássica;

cada 1 ml -> 80.000 U de fenoximetilpenicilina potássica;

b) para concentração de 1: 10.000:

- aspirar 1 ml da solução acima e diluir em 7 ml de água filtrada, resultando numa concentração de 1ml ->10.000 U fenoximetilpenicilina potássica;

c) para concentração de 1: 1.000:

- aspirar 1 ml da solução acima e diluir em 9 ml de água filtrada, resultando numa concentração de 1ml ->1.000 U fenoximetilpenicilina potássica.

Se durante a dessensibilização houver reação à penicilina, suspender o procedimento e indicar tratamento alternativo (Anexo VI).

Há alguns estudos (ver referências bibliográficas) que referem: "qualquer dose que, durante o processo de dessensibilização, acompanhe-se de uma reação sistêmica leve (prurido, urticária, rinite ou sibilo discreto) deve ser repetida, até que o paciente a tolere sem apresentar sintomas ou sinais sistêmicos. Reações mais sérias, como hipotensão, edema de laringe ou asma, requerem tratamento adequado (item III, p.15); para a continuidade da dessensibilização, deve-se reduzir a dose em pelo menos dez vezes e aplicá-la apenas quando o paciente já estiver estabilizado".

Após a dessensibilização, o paciente deve iniciar, imediatamente, o tratamento indicado com penicilina, pois, segundo Wendel et al, os testes cutâneos tornam-se positivos cerca de três dias após a dessensibilização. Nas situações em que haja necessidade de aplicar uma nova dose de penicilina, algum tempo depois (> de 28 dias) do processo de dessensibilização, deve-se repetir o teste de sensibilidade; caso este seja positivo, impõe-se a realização de nova dessensibilização.

Anexo II. Orientação para o tratamento de sífilis durante a gestação

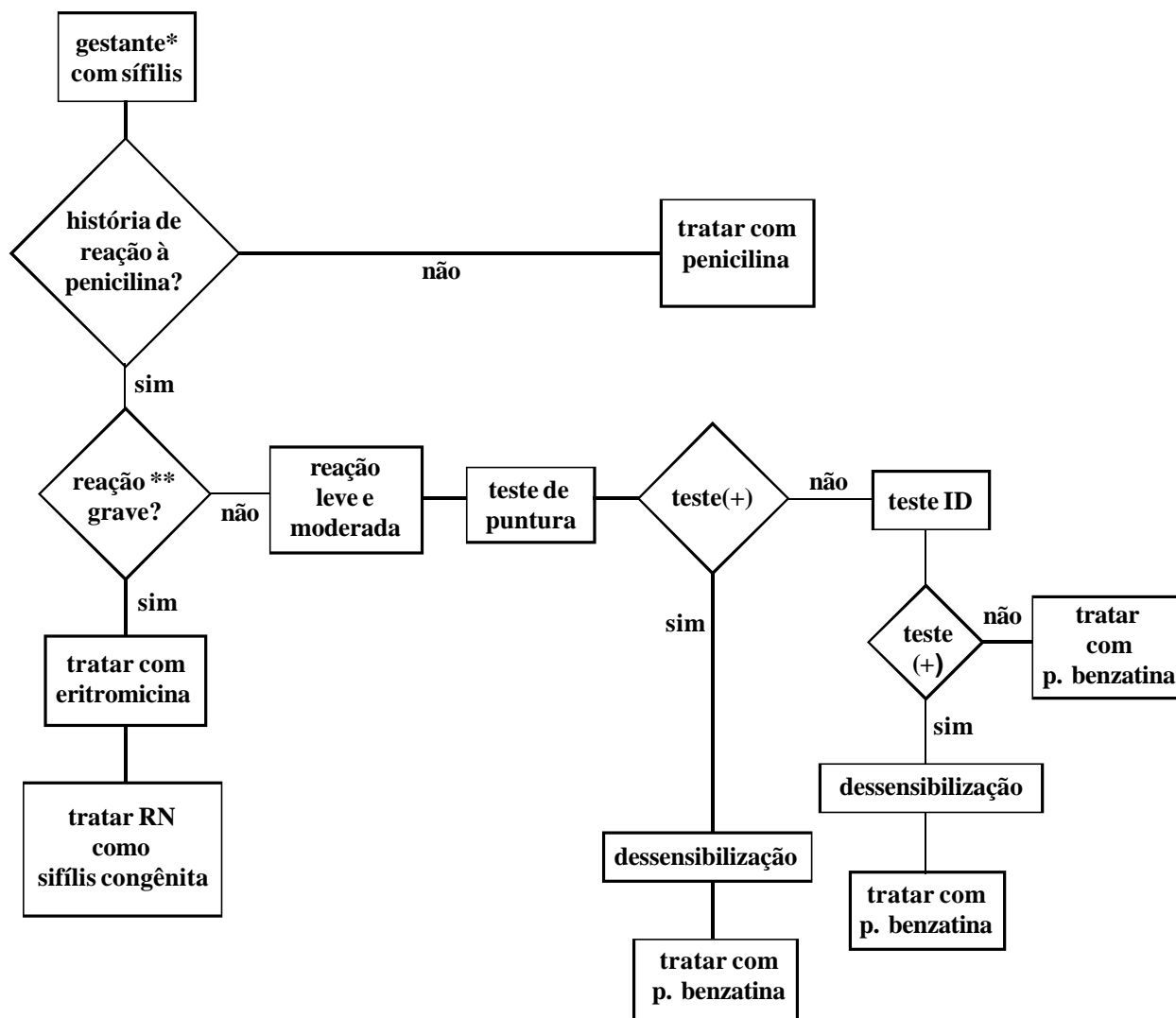
Com o objetivo de estabelecer um roteiro adequado para o tratamento da sífilis durante a gestação, recomenda-se a seguinte rotina assistencial:

1. Identificar a gestante com sífilis: avaliar história de reação à penicilina.
2. Se a gestante não apresentar reação prévia à penicilina: indicar tratamento com penicilina.
3. Se a gestante tiver história de reação não grave à penicilina: realizar teste de puntura:
 - 3.1. Se o teste de puntura for negativo, submeter ao teste Intradérmico (ID):
 - 3.1.1. Se o teste ID for negativo, tratar com penicilina.
 - 3.1.2. Se o teste ID for positivo, proceder à dessensibilização oral **em ambiente hospitalar, equipado para procedimentos de emergência** e, a seguir, tratar com penicilina.
 - 3.2. Se o teste de puntura for positivo, proceder à dessensibilização oral e, a seguir, tratar com penicilina.

Obs: Se durante a dessensibilização (vide anexo VI) houver reação à penicilina, suspender o procedimento e indicar tratamento alternativo .

4. Se a gestante tiver história pesquisada e confirmada de reação grave à penicilina, não serão feitos testes de puntura ou ID, nem dessensibilização. O tratamento será alternativo com o estearato de eritromicina. Como essa alternativa terapêutica não é eficaz no que se refere ao controle da transmissão para o feto/RN, ao nascimento, **considerar a criança como portadora de sífilis congênita** e proceder ao tratamento da mesma com penicilina.

Anexo III. Roteiro para a indicação de tratamento com penicilina benzatina durante a gestação



* Esta abordagem também deve ser orientada para outros pacientes com sífilis, especialmente o(s) parceiro(s) sexual(is).

** São exemplos de reações graves também os seguintes quadros de hipersensibilidade: anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia, sangramento, vasculite, S.Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa e necrólise epidérmica tóxica.

Anexo IV. Preparo da Mistura de Determinantes Menores (M.D.M.) = mistura de benzilpenicilina/benzilpeniciloato de sódio

I - Materiais necessários

- Solução 1. solução estéril de hidróxido de sódio 0,1 N;
- Solução 2. solução estéril de cloreto de sódio isotônica (soro fisiológico);
- Solução 3. solução estoque de penicilina G potássica com 1 milhão de unidades (ver preparo da solução, item a)
- Solução 4. solução estoque de benzilpeniciloato de sódio (ver preparo da solução, item b)

II - Preparo das soluções para estocagem

a - Preparo da solução estoque de penicilina G potássica com 1 milhão de unidades

- ◆ Reconstituir um frasco de 1 milhão de unidades de penicilina G potássica com 9,6 ml de solução de cloreto de sódio isotônica (solução 2);
- ◆ A solução estoque conterá 100.000 U/ml;
- ◆ *Tem validade de 7 dias sob refrigeração (2 a 8° C);*
- ◆ Rotular o frasco, identificando o nome do reagente de estoque e as datas de preparação e de vencimento.

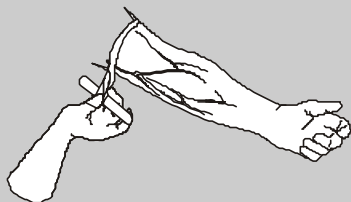
b - Preparo da solução estoque de benzilpeniciloato de sódio

- ◆ Asepticamente, introduzir 8,5 ml da solução de hidróxido de sódio 0,1N (solução 1) e 1,5 ml da solução de cloreto de sódio (solução 2) em um frasco estéril com penicilina G potássica com 1 milhão de unidades;
- ◆ Agitar o frasco para completar a dissolução e deixar na temperatura ambiente por 45 minutos, e, a seguir: 48 horas no refrigerador;
- ◆ *Esta solução é estável por um mês sob refrigeração (2 a 8° C).* Rotular o frasco, identificando o nome do reagente de estoque e as datas de preparação e de vencimento.

III - Preparo da M.D.M. para uso diário

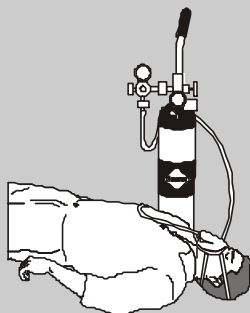
- ◆ Introduzir em um frasco com 8,2 ml da solução de cloreto de sódio estéril (solução 2): 1,0 ml de solução estoque de penicilina G na concentração de 1:100.000 U (solução 3) e 0,8 ml da solução estoque de benzilpeniciloato de sódio (solução 4);
- ◆ Agitar o frasco, misturando bem;
- ◆ A solução final: 10.000 U/ml de penicilina G e $1,0 \times 10^{-2}$ M de benzilpeniciloato de sódio;
- ◆ Preparar toda manhã;
- ◆ *Tem validade de 24 horas sob refrigeração (2 a 8° C);*
- ◆ Rotular o frasco, identificando o nome do reagente de estoque e as datas de preparação e de vencimento.

Anexo V. Proposta-roteiro de atendimento no caso de anafilaxia ao tratamento com penicilina



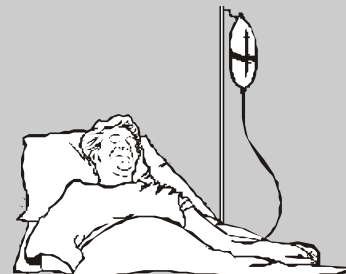
Garroteamento

+



Colocação de paciente em Trendelenburg + O₂

+



Paciente com Venóclise

Medidas gerais:

1. epinefrina
2. manter vias aéreas livres + O₂
3. garrotear
4. manter venóclise
5. prometazina
6. corticóides

Drogas:

1. **epinefrina** (1:1000):
adultos 0,3 a 0,5 ml
crianças 0,01 ml/kg
aplicar até 3 vezes, via subcutânea, a cada 15-20 minutos
2. **anti-histamínico:** prometazina 0,25- 1,0mg/kg - IM ou EV, a cada 12h
3. **corticóide:** dexametasona (0,3mg) ou hidrocortizona (10mg/kg), a cada 6h

Anexo VI. Esquema terapêutico para sífilis

	Estágio	Droga e Dose	Terapia Alternativa*
Adulto em Geral	Sífilis primária (cancro duro)	- Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI via IM;	- Doxiciclina, 100mg 2x/dia ou tetraciclina, 500mg 4x/dia, ambas por 14 dias;
	Sífilis secundária (lesões cutâneas não ulceradas) ou sífilis com menos de um ano de evolução	- Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI via IM, repetindo a mesma dose uma semana depois. Dose total: 4.800.000 UI;	- Doxiciclina, 100mg 2x/dia ou tetraciclina, 500mg 4x/dia, ambas por 14 dias;
	Sífilis terciária ou sífilis com mais de um ano de evolução ou duração ignorada	- Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI via IM, em três aplicações, com intervalo de uma semana entre as aplicações. Dose total: 7.200.000 UI;	- Doxiciclina, 100mg 2x/dia ou tetraciclina, 500mg 4x/dia, ambas por 28 dias;
	Neurosífilis	- Penicilina G Cristalina 2 a 4 milhões de Unidades, EV cada 4 h por 10-14 dias;	- Penicilina procaína, 2,4 milhões UI/ IM/dia, <u>mais</u> probenecid 500mg/VO/4x/dia ambos por 10 a 14 dias;
Gestante	Sífilis na gestante	- Penicilina G Benzatina (dose de acordo com o estágio da doença)	- Estearato de Eritromicina 500 mg VO, de 6/6 horas por 10 dias ou mais até a cura clínica (tetraciclina e doxiciclina são contra-indicadas. Eritromicina não garante o tratamento do feto);
	Neurosífilis congênita	- Penicilina G Cristalina 150 mil UI/kg/EV/dia, em 2 ou 3 vezes, dependendo da idade, por 14 dias;	- não há terapia alternativa;
Criança	Sífilis congênita	- Penicilina G Cristalina 100 a 150 mil UI/kg/EV/dia, em 2 frações para menores de 1 semana de vida ou em 3 frações para os maiores, por 7 a 10 dias; ou - Penicilina G Procaína 50 mil UI/kg/IM, uma vez por dia por 10 dias; - Penicilina G Benzatina** 50 mil UI/kg/IM, dose única.	- não há terapia alternativa.

* terapia alternativa: esta deve ser administrada somente no caso de alergia à penicilina, visto serem os dados disponíveis sobre estas drogas insuficientes para garantir a eficácia no tratamento de qualquer estágio da sífilis.

** Penicilina G benzatina está indicada para o recém-nascido com avaliação completa (exame físico e exames laboratoriais) normal, porém com mães tratadas inadequadamente na gravidez (tempo e/ou dose e/ou droga e/ou sem seguimento sorológico).

Recomendações:

- ◆ Realizar controle de cura trimestral do VDRL;
- ◆ Tratar novamente, em caso de quadruplicação dos títulos (ex: 1/2 para 1/8);
- ◆ Orientar a puérpera (e parceiro (s)) para que evitem relação sexual, até que o seu tratamento se complete.

Fonte: Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids- Ministério da Saúde.

Observações:

- ◆ No caso de interrupção por mais de 1 dia, o tratamento deverá ser reiniciado;
- ◆ Em todas as crianças sintomáticas, deverá ser efetuado exame oftalmológico (fundo de olho).

Seguimento:

- ◆ Ambulatorial mensal;
- ◆ Realizar VDRL com 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses, interrompendo quando negativo;
- ◆ Diante das elevações de títulos sorológicos ou da não-negativação destes até os 18 meses, reinvestigar o paciente.

Após o Período Neonatal:

- ◆ Em toda criança com suspeita de sífilis congênita, fazer o exame do LCR e iniciar o tratamento com Penicilina G. Cristalina 100.000 a 150.000 U/ Kg/dia, administrada a cada 4 a 6 horas, durante 10 a 14 dias.

Anexo VII

Teste de hipersensibilidade à penicilina	Materiais necessários	Preparo da solução
<p><u>Reagente: benzilpenicilina 10.000 U/ml (P.G.)</u></p> <p><u>Solução do teste controle: soro fisiológico</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ penicilina G potássica ◆ cloreto de sódio estéril (soro fisiológico) ◆ frasco estéril de 10 ml ◆ seringa de 1ml ◆ agulha 13 x 4 e / ou puntor descartável ◆ algodão ou papel absorvente ◆ algodão com álcool 	<p><u>Solução semanal: (validade de 7 dias)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ injetar 9,6 ml de soro fisiológico em um frasco de 1 milhão de unidades de penicilina G potássica (cristalina) à 100.000 U/ml <p><u>Solução diária: (validade de 24 horas)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ diluir 1 ml da solução semanal em 9 ml de soro fisiológico → 10.000 U/ml preparar toda manhã. <p>Conservação: em refrigeração (2 a 8° C)</p>

Testes de sensibilidade à penicilina

Teste	Técnica de aplicação*	Interpretação	Conduta
<p>1. teste de puntura (prick-test)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. realizar anti-sepsia com algodão embebido com um pouco de álcool; 2. aspirar em seringa de 1 ml a solução diária (penicilina cristalina a 1:10.000 UI) e em outra seringa a solução controle (soro fisiológico); 3. pingar 1 gota do reagente e do soro fisiológico em espaços com distância mínima de 2 cm na pele íntegra da face anterior do antebraço. 4. para proceder à puntura, há possibilidade de utilizar seringa com agulha ou puntor descartável: <ul style="list-style-type: none"> ◆ utilizando agulha 13 x 4 ou similar, segurar a mesma quase paralelamente à pele com o bisel para cima, realizar uma pequena pressão através da gota e, a seguir, elevar ligeiramente a ponta da agulha sem provocar sangramento; ◆ utilizando puntor descartável, segurar o mesmo num ângulo de 90° em relação à pele e realizar movimento de rotação. <p>5. aguardar junto ao paciente 15 a 20 minutos;</p> <p>6. enxugar a gota com algodão ou papel absorvente, tendo o cuidado para não encostar as soluções;</p> <p>7. proceder à leitura.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ teste de puntura negativo: quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, a prurido ou qualquer outro sinal; ◆ teste de puntura positivo: quando ocorrer 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 teste controle (solução com soro fisiológico). 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ teste de puntura positivo: interromper o teste e encaminhar ao médico para que se tome a conduta necessária. ◆ teste de puntura positivo: realizar o teste intradérmico;
<p>2. teste intradérmico</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. utilizar o mesmo material do teste de puntura; 2. injetar 0,01 a 0,02 ml do soro fisiológico (controle) e da solução de penicilina G a 1:10.000 UI via intradérmica, utilizando agulha 13x4 ou similar na face anterior do antebraço, também em locais com distância mínima de 2 cm de cada solução haverá a formação de pápula com característica de "casca de laranja"; 3. aguardar 15 a 20 minutos para proceder à leitura. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ teste intradérmico negativo: quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, a prurido ou a qualquer outro sinal, e não referidos pelo paciente; ◆ teste intradérmico positivo: quando ocorrer elevação da pápula (com ou sem eritema no seu contorno), eritema e/ou prurido na área do local de aplicação da solução de penicilina cristalina 1:10.000 UI com diâmetro maior do que o teste controle (solução com soro fisiológico). 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ teste intradérmico negativo: realizar tratamento com penicilina; ◆ teste intradérmico positivo: encaminhar ao médico para que se tome a conduta necessária.

* **Sala para realização do teste:** equipamento para intervenções de urgência: oxigênio, aspirador de secreções, material de entubação, medicamentos como adrenalina e anti-histamínicos etc. (ver Manual: Testes de Sensibilidade à Penicilina).

Referências Bibliográficas

- AMATO NETO, Vicente, LEVI, G.C. Efeitos adversos dos antibióticos. In: **Antibióticos na prática médica**. 4. ed. São Paulo : Rocca, 1994. p. 32-42 .
- ANDERSON, J.A. Allergic reactions to drugs and biological agents. **JAMA**. v. 268, n.20, p. 2845-2857, 1992.
- ATKINSON, T. Prescott, KALINER, M. A. Anaphylaxis. In: **The Medical Clinics of North America**. v.76, n. 4, p. 841-855.
- BOGUNIEWICZ, M., LEUNG, Y.M. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. **Pediatr Infect Dis J**. v.14, n.3, p. 221-231, 1995.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR**. v. 42, (RR-14), p. 27-46, 1993.
- DICIONÁRIO de Especialidades Farmacêuticas - DEF 95/96. Produção **Jornal Brasileiro de Medicina** - Editora de Publicações Científicas Ltda.
- DORIA FILHO, U. Anafilaxia. In: **Pronto socorro de pediatria**. São Paulo : [s.n.], 1994.
- ERFFMEYER, J.E. Reactions to Antibiotics. **Immunol Allergy Clin N Am**. v. 12, n. 3, p. 633-648, 1992.
- GARCIA, P.C.R. Drogas em terapia intensiva. In: Soc. Bras. Pediatria - Coord. Jefferson Pedro Piva - **Manual de Terapia Intensiva**, São Paulo, 1988-1990.
- GREENBERGER, P. A. Drug allergies. In: **Clinical immunology principles and practice**. Saint Louis : Mosby, 1996. p. 988-999.
- GRUMACH, A. S.; MACHADO, L., CORREA, G. M. Asma brônquica. In: **Alergia e imunologia em pediatria**. 1. reimp. São Paulo : Sarvier, 1994.
- HENRIQUES, E.T.S. **Rotina de enfermagem na administração de teste de sensibilidade à penicilina**. Florianópolis. 1988. Trabalho datilografado apresentado no Congresso Brasileiro de Enfermagem
- HOLGATE, S.T. Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. In: **Brit. Med. Journal**. v.296, p. 1213-1214, 1988.
- PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS. **Bases técnicas para a eliminação da sífilis congênita**. Brasília : Ministério da Saúde, 1993.
- MOODLEY, J., HOOSSEN, A.A. Sexually transmitted diseases and urinary tract infections in pregnancy. In: **Current Opinion in Infectious Diseases**. v.9, p. 34-36, 1996.
- MURAHOVSKI, J. **Emergências em pediatria**. 6. ed. São Paulo : [s.n.], 1993.
- RODRIGUES, J.C., GRUMACH, A. Asma brônquica. In: **Pronto socorro de pediatria**. São Paulo : Sarvier, 1988.
- SARTI, W. Prevenção da hipersensibilidade imediata à penicilina : uma experiência de 8 anos. **Rev.Bras.Alergia Immunopatol**. v.8, p.7,1985.
- SARTI, W., DONADI, E.A . Reações alérgicas à penicilina. **Medicina**. Ribeirão Preto : [s.n.], v.28 ,n.3 , p. 514-28, jul./set. 1995.
- SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. Sífilis congênita : um desafio para a saúde pública. **Boletim Epidemiológico**. São Paulo : Secretaria de Estado da Saúde, 1995.

- SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. Relatório de casos notificados de Sífilis **Congênita - 1995 e casos notificados de DST - 1987 a jun/1995**. São Paulo : Secretaria de Estado da Saúde, 1996.
- SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. **Documento informativo** : "Penicilina x Sífilis" . São Paulo : Secretaria de Estado da Saúde, 1996.
- SOGN, D.D., VANARDEL Jr., P.P. Drug reactions. In: **Current Therapy Allergy**, 1991.
- SULLIVAN, T.J. Systemic anaphylaxis. In: **Current Therapy Allergy**, 1991.
- SULLIVAN, T.J., WEDNER H.J., SHATZ, G.S. [et al.]. Skin testing to detect penicillin allergy. **J Allergy Clin Immunol.** v.68, p. 171-80, 1981.
- TERR, A.I. - Anaphylaxis & Urticaria. In: **Basic & Clinical Immunology**. 8th. ed., [Washington] : Longe Medical Publication, 1994.
- WASSERMAN, S. I., MARQUARDT, D. L. Anaphylaxis. In: **Allergy Principles and Practice**. 3rd. ed. [Washington] : International Edition, 1988.
- WEBER, E.A., KNIGHTH, A. Testing for allergy to antibiotics. **Seminars in Dermatology**. v.8, p. 204-212, 1989.
- WEISS M.E.& ADKINSON, N.F.. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. **Clin Allergy**. v. 18, p. 515-540, 1988.
- WENDEL Jr., G.D., STARK B.J., JAMISON R.B.[et al.] Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. **N Engl J Med**. v. 312, p. 1229-1232, 1985.

Equipe de elaboração deste Manual

Anete Sevciovic Grumach- Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Departamento de Pediatria- FMUSP; Comitê de Alergia e Imunologia da Sociedade Paulista de Pediatria.

Ângela Tayra- Grupo de Epidemiologia- Programa Estadual de DST e Aids - São Paulo.

Heloísa Helena Souza Marques- Chefe do Grupo de Doenças Infecciosas- Instituto da Criança FMUSP; Comitê de Infectologia da Sociedade Paulista de Pediatria e Brasileira de Pediatria.

Luiza Harunari Matida- Grupo de Epidemiologia- Programa Estadual de DST e Aids - São Paulo.

Maria Gomes Valente- Centro de Vigilância Sanitária- Divisão Técnica de Serviços de Saúde (DT- SERSA).

Revisores

Ana Lúcia R. Vasconcelos - Coordenação Nacional de DST e Aids.

Dirceu Greco - Presidente da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia.

Eduardo Campos - Coordenação Nacional de DST e Aids.

Fábio Gomes - Coordenação Nacional de DST e Aids.

Luiza Paiva - Coordenação Nacional de DST e Aids.

Naila Janilde Seabra Santos - Programa Estadual de DST e Aids - São Paulo.

Valdiléa Veloso - Coordenação Nacional de DST e Aids.