

O PAPEL DA PENICILINA NA MEDICINA MODERNA

THE ROLE OF PENICILLIN IN MODERN MEDICINE

Anete S Grumach¹ & Natasha R Ferraroni²

RESUMO

A penicilina foi o primeiro antibiótico descrito na literatura na década de 1940 e ainda tem o seu papel na medicina moderna. O uso deste medicamento ampliou-se desde sua descrição e atualmente continua a ser a indicação de escolha para algumas doenças. Este trabalho tem como objetivo descrever a importância da penicilina no contexto atual, além de explicitar o mecanismo imunológico de reação adversa às drogas incluindo a alergia à penicilina, mostrando que a reação anafilática é uma situação incomum e frequentemente diagnosticada pelos médicos e profissionais da área da saúde de forma equivocada. Tal erro leva a uma substituição desta droga, que, apesar de antiga, continua relevante para o tratamento da sífilis.

Palavras-chave: penicilina, sífilis, alergia à droga

ABSTRACT

Penicillin was the first antibiotic described in the literature in the 1940's, and it still has a role in the modern medicine. The use of this drug has been amplified since its description, and nowadays, it continues to be the treatment of choice in some diseases. This paper has the objective to describe the importance of penicillin on the actual context, and further, explain the immune mechanisms of adverse reaction to drugs, including penicillin allergy. It is also presented that the anaphylactic reaction is uncommon and it is frequently mistaken diagnosed by doctors and health staff. Such mistake leads to the substitution of this drug, that even described long time ago continues relevant to the treatment of syphilis.

Keywords: penicillin, syphilis, drug allergy

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1):7-13, 2006

Histórico da penicilina

Em 1875, o físico John Tyndall observou que a penicilina inibia o crescimento bacteriano limitando-se a expressar, de uma forma poética, que “o *Penicillium* é particularmente belo”.¹ Ernest Duchesne, em 1897, publicou um ensaio sobre o efeito do *Penicillium glaucum* sobre as bactérias.² Contudo, a história da penicilina realmente começa quando Alexander Fleming, pesquisador da Universidade de Cambridge, descobriu a atividade antimicrobiana da penicilina em 1928. Fleming notou, acidentalmente, que uma placa com variantes de *Staphylococcus* próxima a uma janela aberta havia se contaminado com um fungo – *Penicillium* – que resultara na morte da cultura de *Staphylococcus spp.*: era o efeito bactericida do *Penicillium*.³ A substância foi isolada em 1940 por Chain & Florey, que comprovaram sua capacidade antibiótica em ratos infectados, assim como a ausência de toxicidade.⁴ Estes resultados foram demonstrados em seres humanos a seguir. Como apresentava a cor amarela, a penicilina

recebeu o nome de “Mágica amarela”.⁵ Devido à relevância da descoberta, Fleming, Florey e Chain compartilharam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1945.⁶

Indicações da penicilina

O advento da penicilina assinalou inúmeras possibilidades para o tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo, a começar pelas doenças dos soldados na Primeira Guerra Mundial, época que coincidiu com o seu descobrimento.

As penicilinas passaram a representar uma opção terapêutica no tratamento e na prevenção de diferentes processos infecciosos e de suas complicações. Constituem antibióticos de elevada eficácia e, atualmente, de baixo custo, sendo opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurossifilis, sífilis congênita, sífilis na gestação, em associação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós-estreptocócica).⁷⁻¹⁴ Desta forma, a exclusão destes antibióticos das opções de tratamento deve ser criteriosa, analisando-se inclusive a possibilidade de indução de resistência a antibióticos de maior espectro.¹⁵ Há ainda outras indicações do uso de penicilina descritos no **Quadro 1**.

¹Doutora em Pediatria. Médica do Ambulatório de Imunodeficiências Primárias e Pesquisadora do Laboratório de Dermatopatologia e Imunodeficiências do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Especialista em Alergia e Imunologia pela Universidade Estadual de Campinas, Pós-graduanda do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Quadro 1 – Indicações do uso de penicilina

- Abscesso cerebral
- Actinomicose
- Antraz
- Contextos pós-esplenectomia (durante 3 anos)
- Difteria
- Endocardite enterocócica bacteriana
- Gangrena gasosa
- Infecções de tecidos moles: erisipela, impetigo
- Infecções do trato respiratório superior: amigdalites, faringites, otites etc.
- Meningite bacteriana

Alergia à penicilina

As penicilinas foram os antibióticos mais estudados e por este motivo a sua imunquímica é bem conhecida. Todas as penicilinas contêm anéis β -lactâmicos e tiazolidina. Além disso, cada grupo pode ser reconhecido pela natureza de sua cadeia lateral R. A penicilina é extrinsecamente reativa devido à instabilidade do seu anel β -lactâmico. Em condições fisiológicas, este anel rapidamente se abre, permitindo que o grupo carbonil forme ligações com grupo amino de resíduos de lisina em proteínas próximas. Constitui-se, portanto, um hapteno (antígeno incompleto), não precisando ser metabolizado para ter capacidade antigênica, a exemplo das sulfonamidas.¹⁹ Como aproximadamente 95% das moléculas de penicilina se ligam a proteínas desta forma, o determinante antigênico formado, benzilpeniciloil, foi denominado de determinante principal. Após a sua identificação, determinantes peniciloil foram ligados a um carreador polilisina, fracamente imunogênico, para formar a peniciloil polilisina, disponível comercialmente para a realização dos testes alérgicos. Além do determinante peniciloil, vários outros determinantes menores são formados e também foram associados a respostas imunológicas mediadas por imunoglobulina E (IgE).

As reações adversas a drogas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) constituem todas as conseqüências não-terapêuticas do uso uma medicação/droga, exceto a falência terapêutica, envenenamento acidental ou intencional e abuso de drogas. Tais reações são didaticamente divididas em duas grandes categorias: 1) reações previsíveis e 2) reações não-previsíveis²⁰ (**Quadro 2**).

1. *Reações previsíveis*: cerca de 75% a 80% das reações adversas às drogas são previsíveis, e baseiam-se nas propriedades farmacológicas da droga. Superdosagem ou toxicidade pode ocorrer devido à indução de determinadas isoformas do citocromo P450. Na toxicidade pelo acetaminofeno, este sofre N-hidroxilação seguida de desidratação espontânea, formando o N-acetil-p-benzoquinona, que é o metabólito responsável pela toxicidade hepática. Efeito colateral é muito comum com várias drogas, um exemplo típico é a presença de sedação com anti-histamínicos de primeira geração. Efeitos secundários podem estar relacionados com a própria droga ou com a droga e doenças associadas. O desenvolvimento de infecções fúngi-

Quadro 2 – Classificação das reações adversas às drogas

Tipo de reação	Exemplos
• Reações previsíveis	
o Superdosagem	Acetaminofeno: necrose hepática
o Efeito colateral	Albuterol: tremor
o Efeito secundário	Clindamicina: colite pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i>
o Interação medicamentosa	Eritromicina e fluconazol
• Reações não-previsíveis	
o Intolerância	Aspirina: <i>tinnitus</i> (com doses usuais)
Idiosincrasia	Dapsona: anemia hemolítica em paciente com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase)
o Alérgica	Penicilina: anafilaxia
o Pseudo-alérgica	Contraste radiológico: reação anafilactóide

cas após o tratamento com antibiótico é comum devido à alteração da microbiota intestinal. Geralmente, reações adversas se associam a determinadas doenças como, por exemplo, *rashes* morbiliformes associados ao uso de ampicilina em pacientes com mononucleose aguda. Um exemplo típico de reação adversa resultante da interação entre drogas é a toxicidade da teofilina quando do uso concomitante da eritromicina.

2. *Reações não-previsíveis*: correspondem a 25% de todas as reações adversas às drogas. Hipersensibilidade corresponde a uma reação imunologicamente mediada no paciente previamente sensibilizado; a idiosincrasia se caracteriza pelo efeito não esperado sem relação à ação farmacológica do medicamento, pode ser reproduzida após a readministração. Um exemplo comum é a anemia hemolítica induzida por primaquina ou dapsona em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. A intolerância é o efeito indesejado que ocorre com doses pequenas ou terapêuticas de um medicamento, sem alterações do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade da droga, como o *tinnitus* induzido pela aspirina. As reações pseudo-alérgicas ou anafilactóides são reações sistêmicas imediatas com quadro clínico semelhante ao da anafilaxia, porém não são mediadas por IgE, como as reações por contraste iodado.

Reações alérgicas são também denominadas reações de hipersensibilidade, e correspondem a 6% a 10% de todas as reações adversas.²¹ Algumas reações alérgicas não são classificáveis devido ao desconhecimento do mecanismo imunológico envolvido, não se incluindo nas classificações existentes. Exemplos destas reações incluem: síndrome de Stevens-Johnsons, necrólise epidérmica tóxica, nefrite intersticial, febre por drogas, vasculite e hepatite.¹⁹

As reações de hipersensibilidade à penicilina dependem do uso ou contato prévio (sensibilização) com a medicação. As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser divididas em:

a) *Reações imediatas*: ocorrem em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral e em até 1 hora,

quando por via oral. Constituem-se de urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência, as mais graves: edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. São reações mediadas por IgE e, em cerca de 95% dos casos, dirigidas contra os determinantes antigênicos menores da penicilina. É importante lembrar que a erupção cutânea, que é o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra subjacente (virose etc.); bem como ser efeito direto de outro medicamento recebido concomitantemente.

b) *Reações aceleradas*: ocorrem entre 1 e 72 horas após a administração de penicilina e traduzem-se por urticária ou angioedema, edema laríngeo e, em raras ocasiões, hipotensão e morte. Ocorrem em 95% dos casos devido aos anticorpos contra os determinantes antigênicos principais da penicilina.

c) *Reações tardias*: são as mais comuns, ocorrendo após 72 horas e observam-se erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução e, menos freqüentemente, reações não-cutâneas como febre, doença do soro-símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade. O mecanismo fisiopatológico desse processo ainda não é totalmente conhecido.

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, porém, os atópicos sensíveis à penicilina apresentam maior risco de reações anafiláticas graves.

A infecção pelo vírus HIV, Epstein-Barr (EBV) e pelo citomegalovírus (CMV) e a leucemia linfóide aguda aumentam o risco de exantema máculo-papular induzido pela penicilina.²² As reações à penicilina ocorrem menos freqüentemente 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 conseqüência 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.²³

Manejo da alergia à penicilina

As reações anafiláticas ocorrem em um número muito reduzido de pessoas, com frequência 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). Constituem emergência médica que requer a instituição de um tratamento adequado.^{8,24-26} O tratamento da anafilaxia é direcionado para as manifestações cutâneas (angioedema, urticárias); as dificuldades respiratórias (estridor, laringoe-

Quadro 3 – Fatores que aumentam o risco de reações de hipersensibilidade às drogas

- Fatores genéticos (atopia; sexo feminino > masculino)
- Doença associada (imunodeficiências; infecções pelo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e na leucemia linfóide aguda)
- Via de exposição à droga (parenteral > oral)
- Idade entre 20 e 49 anos
- Reação alérgica prévia à penicilina

dema, laringoespasma e broncoespasma) e a hipotensão. A epinefrina (adrenalina) é a droga mais importante e inicial no manejo da anafilaxia e deve ser administrada por via intramuscular a todos os pacientes com manifestações sistêmicas de anafilaxia, tais como dificuldade respiratória e hipotensão (solução de epinefrina 1: 1.000, 0,3 a 0,5 mL em adultos e 0,01 mL/kg até o máximo de 0,3 mL em crianças, com intervalos de 15 a 20 minutos entre as doses, com um máximo de 3 doses). 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 (prometazina injetável: 0,25 a 1,00 mg/kg a cada 12 horas, intramuscular ou endovenoso (diluído a 25 mg/min). Os corticosteróides, por sua vez, podem produzir o risco de recorrência ou de prolongamento da anafilaxia. Suprimem a progressão da urticária e do angioedema associados à anafilaxia, mas o estabelecimento da ação se dá após 4 a 6 horas da primeira dose.⁷

Se o paciente apresentar hipotensão deve ser imediatamente colocado em posição deitada com as pernas elevadas. Caso o problema dominante seja dificuldade respiratória, deve ser assegurada uma adequada oxigenação, mantendo 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. Se houver sintomas de asma, deve ser utilizada solução de cloreto de sódio 0,9% (3 mL) e fenoterol (solução para inalação 0,5 - 1 gota/5 kg de peso, máximo de 8 gotas), repetir até duas vezes, com intervalo de 20 a 30 minutos.

A epinefrina (1:1.000, 2,5 a 5 mL em adulto ou 0,1 mg/kg em crianças diluídos para nebulização) é uma alternativa à epinefrina intramuscular em edema laríngeo leve a moderado.

Se os medicamentos da terapêutica inicial não forem efetivos para o choque, fluidos intravenosos devem ser utilizados para restaurar a perda de líquido para o espaço extravascular: cloreto de sódio 0,9% ou Ringer lactato endovenoso 1.000 – 2.000 mL.

Toda reação leve/moderada à penicilina deve ser manejada pelos serviços de atenção básica que devem dispor de pessoal capacitado para o diagnóstico, tratamento, bem como de material necessário à sua abordagem. Os casos mais graves de anafilaxia à penicilina deverão ser diagnosticados pelas unidades de saúde da Atenção Básica e, após as medidas iniciais, serem encaminhados para os serviços de referência estabelecidos. Salienta-se que, além

da penicilina, as Unidades Básicas de Saúde administram medicamentos capazes de causar reação anafilática, tais como vacinas e antitérmicos, e ainda atendem a situações como crises asmáticas ou reações alérgicas alimentares ou a picadas de insetos.

Opções terapêuticas

A principal opção terapêutica na alergia à penicilina é o estearato de eritromicina, exceto nos casos de sífilis.

Situação especial: sífilis na gestante

A sífilis, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, é uma doença de elevada magnitude nos países em desenvolvimento.²⁷⁻³⁰ A análise dos dados referentes à sífilis congênita, resultado da transmissão do *T. pallidum* presente no sangue da gestante infectada (não tratada ou inadequadamente tratada) para o feto por via transplacentária, representa um importante indicador da qualidade da atenção materno-infantil.³¹⁻³³ Apesar do reconhecimento do agente etiológico há mais de um século, da história natural da doença definida, da existência de métodos diagnósticos disponíveis e de baixo custo e da existência de tratamento efetivo desde os anos 1950,¹¹ o contexto atual no Brasil revela ainda um grave problema de saúde pública,^{8,9} com um cenário pior que o da transmissão vertical do HIV.^{34,35}

Em estudo realizado no Brasil em 2004, em uma amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade (aproximadamente 20.000 mulheres), observou-se um coeficiente de prevalência de 1,6% para sífilis ativa (e de 0,42% para a infecção pelo HIV), com uma estimativa de cerca de 50 mil parturientes com sífilis ativa e de 12 mil nascidos vivos com sífilis congênita por ano (considerando uma taxa de transmissão vertical de aproximadamente 25%).³⁶ Essa prevalência variou de 1,9% na região Nordeste a 1,3% na região Centro-Oeste, como um reflexo da estruturação das ações de assistência, vigilância, prevenção e controle.

Outro fator que eleva a carga dessa doença é a ocorrência de aborto espontâneo, natimorto e morte perinatal em 40% de crianças infectadas por *T. pallidum* a partir de mães não tratadas.³⁴⁻³⁷ Quando o diagnóstico não é feito, seqüelas como cegueira, surdez, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e deformidades físicas podem ser observadas.^{8,16,28,38-40}

Desta forma, quando a sífilis é detectada em uma gestante, o tratamento deve ser iniciado de imediato com penicilina.^{14,41-43} É importante que os parceiros sejam também tratados, principalmente para evitar uma possível reinfecção da gestante. Destaca-se a indicação da penicilina para o tratamento da sífilis, pois alternativas não apresentam eficácia comprovada no que se refere à sífilis congênita.^{17,28,34,41-45} Portanto, o tratamento inadequado da sífilis materna é definido como a aplicação de qualquer terapia que não tenha a penicilina como princípio ativo. A terapia com penicilina incompleta e o estabelecimento de tratamento dentro dos 30 dias anteriores ao parto são também considerados ineficazes.¹⁴

Existe uma clara evidência científica de que o tratamento da sífilis materna com penicilina é efetivo na prevenção da sífilis congênita, apesar das diferentes recomendações em termos do uso da penicilina G benzatina ou procaína.^{30,46} a questão mais complexa se refere às potenciais opções terapêuticas para o tratamento.^{17,32} Embora a eritromicina seja recomendada em situações específicas,³⁰ sua efetividade é questionável⁴⁷ considerando-se a sua limitada passagem pela barreira transplacentária,^{43,48} da mesma forma como a azitromicina,⁴⁹ mas também com evidências em estudos de identificação de *T. pallidum* com diferentes graus de resistência a essa classe de antibióticos.^{50,51} O fato é que a prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em gestantes e o risco de transmissão dessa bactéria da mãe infectada para o concepto ultrapassa em muito o risco de reação anafilática em gestantes pelo uso da penicilina.^{11,28}

Dentre os casos notificados em 2004, 78,8% das mães que realizaram pré-natal, e destas, 57,7% tiveram o diagnóstico de sífilis durante a gravidez, com apenas 14,1% de seus parceiros tratados.⁵² Ainda, sem considerar o percentual de informações ignoradas, tais indicadores refletem a baixa qualidade do pré-natal no país e/ou a pouca importância que os profissionais de saúde, sejam gestores ou diretamente envolvidos no atendimento, têm dado ao diagnóstico e ao tratamento da sífilis, principalmente na gravidez. Em 2005 houve a inclusão da sífilis na gestação como evento de notificação compulsória,⁵³ justificada por seu elevado coeficiente de prevalência e sua elevada taxa de transmissão vertical, em média de 25% sem o tratamento ou com tratamento inadequado.⁸

Tomando como justificativa a ocorrência de eventos adversos, principalmente de reação anafilática relacionada com o uso da penicilina, em muitos locais no Brasil a aplicação da penicilina não vem sendo realizada.^{10,12,54} Os argumentos são de que a rede de atenção, principalmente a rede de atenção básica, não tem condições técnicas de manejar anafilaxias. Como consequência, propaga-se na rede a prática do receio da administração parenteral desse antibiótico.⁸

Na maioria das vezes, as reações adversas referem-se a distúrbios neurovegetativos ou reações vasovagais, caracterizados por ansiedade, medo, sudorese, associados à dor ou à possibilidade de sensação dolorosa frente à administração de quaisquer medicamentos parenterais ou de outros procedimentos médicos esses episódios são corriqueira e erroneamente interpretados como reações anafiláticas.⁵⁵ Em estudos internacionais, embora 5% a 20% dos pacientes possam se considerar como tendo alergia à penicilina, muitas dessas reações são na realidade erupções cutâneas localizadas. Além disso, a erupção cutânea, o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra doença subjacente (como por exemplo, infecções por vírus); bem como ser efeito direto de outro medicamento utilizado de forma concomitante.⁵⁵ A reação febril de Jarisch-Herxheimer, com exacerbação de lesões cutâneas e evolução espontânea em 12 a 48 horas, pode ser erroneamente diagnosticada como alérgica. Geralmente exige apenas cuidado sintomático e não se justifica a interrupção do esquema terapêutico.

Essa situação é potencializada pela estratégia de *marketing* da indústria farmacêutica com novas e potentes “opções” terapêuticas mais “seguras” e menos “dolorosas”, bem como pela fragilidade da formação técnica dos profissionais de saúde no manejo de emergências, dentre elas as anafilaxias. Outros estudos apontam que a frequência das reações de hipersensibilidade à penicilina varia de 0,7% a 10% dos pacientes tratados com esta droga.⁵⁶⁻⁵⁸

O resultado desse cenário é que em alguns locais no Brasil são adotadas recomendações técnicas pouco realistas e que acabam limitando a indicação da penicilina, como o encaminhamento de todos os indivíduos que necessitam desse medicamento para unidades hospitalares que tenham serviço de emergência. Diante da dificuldade de acesso a esses serviços, muitas pessoas com indicação de tratamento com penicilina intramuscular acabam não realizando o tratamento ou procurando espaços alternativos para aplicação, como as farmácias.

Aliado a essas iniciativas, a ampla discussão sobre os riscos relacionados ao uso da penicilina e a relativização de sua importância frente a outras condições indutoras de anafilaxia em maior frequência, como por exemplo, picadas de insetos e outros medicamentos⁷ deve ser estimulada.

Tratamento da 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:^{7,59,60}

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. Aplicar o medicamento e manter a paciente em observação por cerca de 30 a 60 minutos.

Quadro 4 – Testes de sensibilidade à penicilina

Teste	Técnica de aplicação*	Interpretação	Conduta
Teste de puntura (Prick-test)	<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: 5. • utilizando agulha 13 × 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 6. • utilizando puntor descartável, segurar o mesmo num ângulo de 90° em relação à pele e realizar movimento de rotação 7. Aguardar junto ao paciente 15 a 20 minutos 8. Enxugar a gota com algodão ou papel absorvente, tendo o cuidado para não encostar as soluções 9. Proceder à leitura 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Teste de puntura negativo:</i> quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, ao prurido ou qualquer outro sinal • <i>Teste de puntura positivo:</i> 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) 	
Teste intradérmico	<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 13 × 4 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"> • <i>Teste intradérmico negativo:</i> quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, ao prurido ou a qualquer outro sinal, e não referidos pelo paciente • <i>Teste intradérmico positivo:</i> 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"> • <i>Teste intradérmico negativo:</i> realizar tratamento com penicilina • <i>Teste intradérmico positivo:</i> 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.^{7,8}

3. Se a gestante tiver história de reação não-grave à penicilina, realizar teste de puntura. (**Quadro 4**).

- Se o teste de puntura for negativo, submeter ao teste intradérmico (ID).
- Se o teste ID for negativo, tratar com penicilina. Aplicar o medicamento e manter a paciente em observação por cerca de 30 a 60 minutos.
- Se o teste ID for positivo, proceder à dessensibilização em ambiente hospitalar, equipado para procedimentos de emergência e, a seguir, tratar com penicilina.
- Se o teste de puntura for positivo, proceder à dessensibilização e, a seguir, tratar com penicilina.

Se durante a dessensibilização 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 (síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa), não serão feitos testes de puntura, intradérmico, 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, ao nascimento, deve-se considerar a criança como portadora de sífilis congênita e proceder ao tratamento da mesma com penicilina.

CONCLUSÃO

É importante que todos os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre os verdadeiros fatos da alergia à penicilina e como se conduzir nesta eventualidade. Os “tabus” estabelecidos têm conduzido a tratamentos inadequados ou a procedimentos de risco para os indivíduos comprovadamente alérgicos. Portanto, torna-se relevante a ênfase no esclarecimento sobre os verdadeiros fatos associados à alergia à penicilina e que precisam resultar no melhor controle de doenças como a sífilis congênita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyndall J. Les microbes. Tradut de l'anglais par Louis Dollo, Ingénieur civil. Librairie F. Savy, Paris 1882; 120-44; 129-45.
2. El retorno de los brujos (*Le Matin des Magiciens*) Madrid: Ed. Plaza & Janés; 1960.
3. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Path 1929; 10:226-36.
4. Chain E, Florey HW, Gardner AD et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 2:226-8.
5. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941; 2:177-88.; Ratcliff JC. Yellow magic. The history of penicillin. New York: Random House; 1945.
6. Ledermann DW. La historia de la penicilina y su fabricación em Chile. Rev Chil Infect 2006; 23(2): 1172-176.
7. Prefeitura Municipal de São Paulo. Secretaria Municipal de São Paulo. Coordenação de Desenvolvimento da Gestão Descentralizada. Instrução Técnica para a Prescrição e a Utilização de Penicilinas e Prevenção da Sífilis Congênita. São Paulo; 2004.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Sífilis Congênita. Brasília: Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
9. Brasil. Portaria nº. 156. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Diário Oficial da União 2006, 20 janeiro.
10. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. Sex Transm Infect. 2005;81(4):294-302.
11. Ingraham NR. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol Suppl 1951; 24:60-88.
12. Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. J Pediatr 1990;117:843-52.
13. Azimi PH, Janner D, Berne P, Fulroth R, Lvoff V, Franklin L, et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. J Pediatr 1994; 124:649-53.
14. Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. Clin Perinatol 1997; 24:71-90.
15. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:5-8.
16. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.
17. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4; 2006.
18. Amihaila-Amrouche L, Schlegel L, Bouvet A & the Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Impact of susceptibility to antibiotics of streptococci & enterococci isolated from patients with infective endocarditis on antibiotic treatment. Indian J Med Res 2004; 119 (Suppl) May: 80-83.
19. Solensky R. Drug desensitization. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24(3): 425-43.
20. Boguniewicz M, Leung DY. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14(3):221-31.
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1998; 279(15):1200-1205.
22. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 1997;278:1895-906.
23. Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:605-6.
24. Johnson RF, Pebles Jr. S. Anaphylactic shock: pathophysiology, recognition, and treatment. Semin Respir Care Med 2004; 25:695-703.
25. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim WB, Herlim M, Margolis DJ et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:764-70.
26. Greenberger PA. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2 Suppl):S464-70.
27. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12:187-209.
28. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey OS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Infect Dis 2002; 35(Suppl 2):S200-9.
29. Hook EW, Peeling RW. Syphilis Control – A Continuing Challenge. N Engl J Med 2004; 351:122-4.
30. World Health Organization. Sexually transmitted and other reproductive tract infections – A guide to essential practice. Geneva: World Health Organization, 2005.
31. Carey JC. Congenital Syphilis in the 21st Century. Curr Womens Health Rep 2003; 3:299-302.
32. Berman SM. Maternal syphilis: Pathophysiology and Treatment. Bull World Health Organization 2004; 82:433-8.
33. Lafond RE, Lukehart AS. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19:29-49.
34. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organization 2004b; 82:439-46.
35. Peeling RW, Mabey D, Fitzgerald Watson-Jones D. Avoiding HIV and Dying of Syphilis. Lancet 2004a; 364:1561-3.
36. Schwartz, CL. Relatório: Primeiros Resultados do Estudo-Sentinelas Parturiente 2004. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2004. http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BBDD562E2-6074-4FF5-AD12-49809803C2B5%7D/relatorio_2004_sentinela_parturiente.pdf. (acessado em 19/Mai/2006).
37. Mabey D, Peeling RW, Ustianowski A, Perkins MD. Diagnostics for the developing world. Nat Rev Microbiol 2004; 2:231-40.

38. Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:845-53.
39. Evans HE, Frenkel LD. Congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1994; 21:149-62.
40. Ingall D, Sanchez PJ, Musher DM. Syphilis In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus & newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 643-81.
41. Sheffield JS, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:97-106.
42. Mehmet G, William L. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76:73-9.
43. Rgberman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organization* 2004; 82:433-8.
44. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973; 288:1219-21.
45. Michelow IC, Wendel Jr GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346:1792-8.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51:1-78.
47. Mascola L, Pelosi R, Alexander CE. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:945-57.
48. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2002; 107:770-5.
49. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, Maginley JLL, Jones HD, Bajdik CD et al. Target mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet* 2003;361: 313-4.
50. Klausner JD, Engelman J, Lukehart SA, Berman SM, Mitchell SJ. Azithromycin treatment failures in syphilis infections - San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53:197-8.
51. Lukehart SA, Gordones C, Molini BJ, Sonett P, Hopkins S, Mulcahy F et al. Brief Report: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351-4.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano II - nº 1 - 01ª a 26ª Semana Epidemiológica de 2005; janeiro a junho de 2005. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2005. <http://www.aids.gov.br> (Acessado em 03/Mar/2006).
53. Brasil. Portaria n. 33. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. *Diário Oficial da União* 2005, 15 Jul.
54. Portaria n. 542. Inclui doenças à relação de notificação compulsória. *Diário Oficial da União* 1986, 24 Dez.8.
55. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35:26-31.
56. Boguniewicz M, Leung YM. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:221-31.
57. Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:605-6.
58. International Rheumatic Fever Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*, 1991;337:1308-10.
59. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
60. Ministério da Saúde. Testes de Sensibilidade à Penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST/AIDS, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1999.

Endereço para correspondência:**ANETE SEVCIOVIC GRUMACH**

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 500, Bloco II 3º andar

São Paulo, SP, Brasil. 05403-000

E-mail: grumach@usp.br

Recebido em: 08/08/2006

Aprovado em: 18/08/2006