



INFORMES TÉCNICOS

Ministério da Saúde
Coordenação Nacional de DST/AIDS

MANUAL: TESTES DE SENSIBILIDADE À PENICILINA

Setembro/1997

ANETE SEVCIOVIC GRUMACH¹, ÂNGELA TAYRA², HELOISA HELENA SOUZA MARQUES³,
LUIZA HARUNARI MATIDA⁴, MARIA GOMES VALENTE⁵

I. APRESENTAÇÃO

O recrudescimento da Sífilis Adquirida, observado nas últimas décadas, tem como consequência o aumento do número de casos de Sífilis Congênita. E esta 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 1992, o Programa Nacional de DST/AIDS estabelece como prioridade a "eliminação da Sífilis Congênita". Em função desta prioridade, foram iniciadas várias atividades des-

tinadas à avaliação e ao controle da Sífilis Congênita. Em um levantamento realizado pelo Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo, em 390 casos notificados de Sífilis Congênita, no ano de 1996, constatou-se que entre 54,3% (146/269) de mães "tratadas" e com pré-natal, somente 10,3% (28/269) apresentava um tratamento adequado, 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. E esta 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 são 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, através 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.

1 - Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança da Departamento de Pediatria - FMI ISP; CNillite de via e Imunologia da Sociedade Paulista de Pediatria.
2 - Grupo de Epidemiologia Programa Estadual de DST/AIDS Paulo.
3 - Chefe do Grupo de Doenças Infecciosas - Instituto da Criança FMUSP; Comitê de Infecologia da Sociedade Paulista de Pediatria e de Brasileira de Pediatria.
4 - Grupo de Epidemiologia - Programa Estadual de DST/AIDS São Paulo.
5 - Centro de Vigilância Sanitária - Divisão Técnica de Serviços de Saúde (DT-SERSA).

A elaboração deste manual foi baseada no Documento informativo: "Penicilina x Sífilis Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo, 1996.

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 desta droga nestes casos.

Diante destas questões, o Programa Nacional de DST/AIDS, considerando indispensável a retomada e a revisão deste tema, organiza este treinamento, como mais uma das atividades desenvolvidas para a "eliminação da Sífilis Congênita".

II. 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 sua indicação para o tratamento da lues, uma vez que outras alternativas de comprovada eficácia não são disponíveis.

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 à

penicilina. Muitos destes casos, no entanto, foram incorretamente diagnosticados.

Este 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).

II.A. FATORES DE RISCO (QUADRO I):

Alguns fatores individuais têm sido relacionados ao 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 a alergia à penicilina. Apesar disto, indivíduos atópicos sensíveis à penicilina apresentam maior risco de reações anafiláticas graves, se houver produção de anticorpos IgE.

Um defeito na produção de IgE (regulado pela célula T), como é observado nas imunodeficiências, pode 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 anti-penicilina em crianças do que em adultos pode explicar seu menor risco de reações alérgicas à 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 mono-bactâmicos, ocorre com cefalosporinas e imipenem, mas, não é observada com aztreonam.

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.

II.B. ANTIGENICIDADE DA PENICILINA E TESTES CUTÂNEOS

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, através de produtos de degradação reativos que se ligam a macromoléculas, resultando em conjugados imunogênicos. 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 betalactâmico e ligação com proteínas plasmáticas e teciduais. Os anticorpos contra o grupo BPO

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

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 benzilpenilóico, etc.). Estes não induzem a formação de anticorpos IgG, capazes de bloquear a interação entre determinantes menores com 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, referidos como mistura de determinantes menores (MDM), tem sido utilizada para o teste cutâneo (mas não é disponível comercialmente).

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 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, relacionados à penicilina, contra-indicam a realização dos testes cutâneos, assim como a dessensibilização.

II.C. 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. Estas 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. Estas 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% destas 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 destas reações, anticorpos citotóxicos ou imune complexos podem estar presentes e podem contribuir para a sua patogênese (Quadro II).

III. ALERGIA À PENICILINA

III.A. FATORES DE RISCO

- fatores genéticos (atopia; feminino > masculino);
- doenças associadas (imunodeficiências; infecções pelo EBV; CMV e na leucemia linfóide aguda);
- exposição à droga parenteral > oral;
- idade 20-49 anos;
- reação prévia à penicilina.

III.B. CONTRA-INDICAÇÕES DO USO DA PENICILINA

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

III.C. TESTES CUTÂNEOS PARA PESQUISA 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

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	Doença por Imunocomplexo	Ag-Ac, Complemento	Doença do Soro, Febre por Drogas
IV	Hipersensibilidade Tardia Idiopática	Linfócitos T sensibilizados ?	Dermatite de Contato Erupções Máculo-Papulares, Síndrome de Stevens-Johnson; Dermatite Exfoliativa

* SRE - Sistema Reticulo-Endotelial
Modificado de BOGUNIEWICZ M; LEUNG YM, 1995.

predizer 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 BPL (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 falso positivos e falso 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 desta situação é determinada com a indicação e a realização dos testes cutâneos.

III.C.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. Deste 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 prescrito.

O preparo da mistura de determinantes menores (M.D.M.) pode ser realizado facilmente em serviços que dispõem de laboratório, porém o mesmo pode ser difícil em serviços de menor complexidade, assim sendo, do ponto de vista operacional opta-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 ao MDM. Será descrito a seguir o preparo dos dois reagentes (MDM e o PG).

III. C a 1 - Preparo de soluções dos testes cutâneos de penicilina:

I. Mistura de benzilpenicilina/benzilpeniciloato de sódio = Mistura de Determinantes Menores (M.D.M.)

- a) Materiais necessários (solução):
⇒ I. solução estéril de hidróxido de sódio 0,1N;
⇒ II. solução estéril de cloreto de sódio isotônica (soro fisiológico);
⇒ III. solução estoque de penicilina G potássica com 1 milhão de unidades (ver *obs1*);
⇒ IV. solução estoque de benzilpeniciloato de sódio (ver *obs2*).

b) Preparo:

- Introduzir em 1 frasco com 8,2 ml da solução de cloreto de sódio estéril (solução II): 1,0 ml de solução estoque de penicilina G na concentração de 1:100.000U (solução III) e 0,8 ml da solução estoque de benzilpeniciloato de sódio (solução IV);
- 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;
- preparo: toda manhã (duração de 24 horas);
- Manter em refrigeração (2 a 8°C);
- Rotular o frasco identificando o nome do reagente de estoque e datas de preparação e de vencimento.

Obs1 - Preparo da solução III (estoque de penicilina G potássica):

- Reconstituir um frasco de 1 milhão de unidades de penicilina G potássica com 9,6 ml de

solução de cloreto de sódio isotônica (solução II);

- A solução estoque conterá 100.000 U/ml;
- Tem duração de 7 dias;
- Manter em refrigeração (2 a 8°C);
- Rotular o frasco identificando o nome do reagente de estoque e datas de preparação e de vencimento.

Obs2 - Preparo da solução IV (estoque de benzilpeniciloato de sódio):

- Asepticamente introduzir 8,5 ml da solução de hidróxido de sódio 0,1N (solução I) e 1,5 ml da solução de cloreto de sódio (solução II) 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 datas de preparação e de vencimento.

2. Solução de penicilina G Potássica (PG) 10.000 U/ml

a) Materiais necessários:

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

b) Preparo:

b.1.) 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 (solução II);
- A solução estoque conterá 100.000 U/ml;
- Tem duração de 7 dias;
- Manter em refrigeração (2 a 8°C);
- Rotular o frasco identificando o nome do reagente de estoque e datas de preparação e de vencimento;

b.2.) solução diária (validade 24 horas):

- Para obter a solução final a ser utilizada, assepticamente aspirar 1,0 ml de penicilina G potássica com a concentração de 1:100.000 U descrita acima e diluir em 9,0ml de cloreto de sódio isotônica;
- A solução final conterá 10.000 U/ml, tem duração de 24 horas e deve ser mantida em refrigeração (2 a 8°C);
- Rotular o frasco identificando o nome do reagente de estoque e datas de preparação e de vencimento.

3. Solução do teste controle:

- cloreto de sódio isotônico (solução II).

Nota: Se a preparação da solução de penicilina cristalina à 1:10.000UI fôr com frasco de penicilina 5 milhões, então:

- injetar 8ml de soro fisiológico (II) no frasco: cada 1 ml \Rightarrow 500 000 UI;
- aspirar 2ml do frasco e diluir em 8 ml de soro fisiológico: cada 1ml \Rightarrow 100.000 UI; conservar em refrigeração por 07 dias;
- aspirar 1 ml do frasco e diluir em 9 ml de soro fisiológico: cada 1ml \Rightarrow 10.000 UI; conservar em refrigeração por 24 horas.

III. C. a.2 - Teste cutâneo com a penicilina G potássica a 1:10.000UI

1.a parte: teste de puntura ("prick test")

1. realizar antissepsia com algodão e 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 de até 2 cm na pele íntegra da face anterior do antebraço;
4. se utilizar:
 - agulha 13 x 4 ou similar,

segurar 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;

- puntor descartável, segurar em ângulo de 90° em relação a 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 a leitura.

Leitura do teste de puntura:

- *teste de puntura negativo:* quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, 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). Se a leitura do teste de puntura for positiva, encaminhar o paciente ao médico, para se tomar a conduta necessária, e se for negativo, proceder ao teste intradérmico.

2.a parte: teste intradérmico

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 com espaços até 2 cm de cada solução \Rightarrow formação de pápula com característica de "casca de laranja";

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

Leitura do teste intradérmico:

- *teste intradérmico negativo:* quando não houver alteração no local

da aplicação, quanto à cor da pele, prurido ou 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).

Se a leitura do teste intradérmico for positivo, encaminhar o paciente para o médico para se tomar a conduta necessária; e se for negativo proceder o 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 (10 U/ml ou 100 U/ml e se negativo \Rightarrow 1.000 U/ml e se negativo \Rightarrow 10.000 U/ml).

IV. 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. Esta sala deverá possuir os equipamentos e medicamentos necessários, em condições de uso imediato (estas condições deverão ser verificadas diariamente antes da primeira aplicação de penicilina).

Os pacientes com doença cardíaca congestiva ou doença arterio-esclerótica 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.

IV.A. TRATAMENTO GERAL

A epinefrina é a droga inicial de escolha. Tem efeito vasoconstritor periférico imediato, mantém a pressão sanguínea, 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 2ml 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 à 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).

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

IV.B. - TRATAMENTO ESPECÍFICO

IV.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 3 Lts (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. Neste 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.

IV.B.b. OBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES

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

IV.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 5mg/kg EV, lentamente, durante vinte minutos. A dose deverá ser reduzida à metade, se o paciente já estava em tratamento com esta 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).

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 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).
- b) medicamentos:
 - solução de epinefrina aquosa 1:1.000 (1 amp. = 1ml=1mg);
 - 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 500ml);
 - hidrocortisona;
 - aminofilina (amp. de 10ml=240mg);
 - cimetidine;

V. 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. Desta forma, estes 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 terapêuti-

Quadro III

Escore para diagnóstico de Asma

Itens	0	1	2
Cianose	Ausente	Em ar ambiente	Em FiO ₂ de 40%
paO ₂	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.

ca. Segundo esses autores, os resultados do estudo indicam que a "dessensibilização oral é uma abordagem aceitavelmente 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 estas 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.

VI. 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 \Rightarrow 400.000 U de

fenoximetilpenicilina potássica; cada 1 ml \Rightarrow 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 \Rightarrow 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 \Rightarrow 1.000 U fenoximetilpenicilina potássica.

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

Há alguns estudos (ver referências bibliográficas) que referem: "qualquer dose que, durante o processo de dessensibilização, se acompanhe 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 (Anexo IV); 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 dessensibilizado, o paciente deve iniciar, imediatamente, o tratamento indicado com penicilina, pois a dessensibilização pode ser transitória. Nas situações em que haja necessidade de aplicar uma nova dose de penicilina, algum tempo depois do processo de dessensibilização, deve-se repetir o teste de sensibilidade; caso este seja positivo, impõe-se a realização de nova dessensibilização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMATO, NETO V. & LEVI, G.C. - Efeitos Adversos dos Antibióticos. In: Antibióticos na Prática Médica, 4a. ed., Rocca, São Paulo, 1994, pp. 32-42.
- ANDERSON, J.A. - Allergic Reactions to drugs and biological Agents. *JAMA*, 268 (20):2845-2857, 1992.
- ATKINSON, T. PRESCOTT & KALINER, M.A. - Anaphylaxis. In: The Medical Clinics of North America, (76) 4:841-855.
- BOGUNIEWICZ, M. & LEUNG, Y.M. - Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J*, 14 (3):221-231, 1995.
- CDC (Centers for Disease Control) 1993. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*, 42(RR-14):27-46, 1993.
- DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS (DEF95/96). Produção Jornal Brasileiro de Medicina - Editora de Publicações Científicas Ltda.
- DORIA FILHO, U. - Anafilaxia. In: SCHVARTSMAN, S. - Pronto Socorro de Pediatria, São Paulo, 1994.
- ERFFMEYER, J.E. - Reactions to Antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Am*, 12 (3):633-648, 1992.
- GARGIA, 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: RICH, R.R. - Clinical Immunology principles and Practice. Mosby saint Louis, 1996. pp. 988-999.
- GRUMACH A.S., MACHADO, L. & CORREA, G. M. - Asma Brônquica. In: Carneiro-Sampaio, M.M.S. & Grumach, A.S. - Alergia e Imunologia em Pediatria. São Paulo, Sarvier, 1994, 1a. reimpressão.
- HENRIQUES, E.T.S. - Rotina de enfermagem na administração de teste de sensibilidade à penicilina. Trabalho datilografado apresentado no Congresso Brasileiro de Enfermagem, Florianópolis, 1988.

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	1000	0,1	100	100
2	1000	0,2	200	300
3	1000	0,4	400	700
4	1000	0,8	800	1500
5	1000	1,6	1600	3100
6	1000	3,2	3200	6300
7	1000	6,4	6400	12700
8	10000	1,2	12000	24700
9	10000	2,4	24000	48700
10	10000	4,8	48000	96700
11	80000	1,0	80000	176700
12	80000	2,0	160000	336700
13	80000	4,0	320000	656700
14	80000	8,0	640000	1296700

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.

13. HOLGATE, S.T. - Penicillin Allergy: how to diagnose and when to treat. *In: Brit. Med. Journal*, 296:1213-1214, 1988.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de DST/AIDS. Bases Técnicas para a eliminação da sífilis congênita Brasília, 1993.
15. MOODLEY, J. & HOUSEN, A.A. - Sexually transmitted diseases and urinary tract infections in pregnancy. *Current opinion in infectious Diseases*, 9:34-6, 1996.
16. MURAHOVSKI, J. - *Emergências em Pediatria*. 6a. ed., São Paulo, 1993.
17. RODRIGUES, J.C. & GRUMACH, A. - Asma Brônquica *In: SCHVATSMAN, S.* - Pronto Socorro de Pediatria, São Paulo, Sarvier, 1988.
18. SARTI, W. - Prevenção da hipersensibilidade imediata à penicilina. Uma experiência de 8 anos. *Rev. Bras. Alergia Imunopatol (SBAI)*. v.8, p.7, 1985.
19. SARTI, W. & DONADI, E.A. - Reações alérgicas à penicilina. *Medicina, Ribeirão Preto*. v.28, n.3, p. 514-28, jul./set. 1995.
20. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. Sífilis Congênita. Um desafio para a Saúde Pública. Boletim Epidemiológico, São Paulo, 1995.
21. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. Relatório de casos notificados de Sífilis Congênita - 1995 e casos notificados de DST - jun/1995 a 1987. São Paulo, 1996.
22. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS-SP. Documento Informativo. Penicilina x Sífilis. São Paulo, 1996.
23. SOGN, D.D. & VANARDEL Jr., P.P. - Drug Reactions. *In: Current Therapy Allergy*, 1991.
24. SULLIVAN, T.J. - Systemic Anaphylaxis. *In: Current Therapy Allergy*, 1991.
25. SULLIVAN, T.J., WEDNER H.J., SHATZ, G.S., YEASE, L.D., PARKER, C.W. - Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 68: 171-80, 1981.
26. TERR, A.I. - Anaphylaxis & Urticaria. *In: Stites, D. P.; Terr, A. I. and Parslow, J.G.* - Basic & Clinical Immunology. 8th. ed., Longe Medical Publication, USA, 1994.
27. WASSERMAN, S.I. & MARQUARDT, D.L. - Anaphylaxis. *In: ELLIOT MIDDLETON, Jr.* - Allergy Principles and Practice. 3rd. ed., International Edition, USA, 1988.
28. WEBER, E.A. & KNIGHTH, A. - Testing for allergy to antibiotics. *Seminars in Dermatology*, 8:204-12, 1989.
29. WEISS, M.E. & ADKINSON, N.F. - Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*, 18:515-540, 1988.
30. WENDEL G.D. Jr, STARK B.J. JAMISON R.B, MOLINA R.D, SULLIVAN T. J. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*, 312:1229-325, 1985.

Nota do Editor

Cabe lembrar que a Reação de Jarish-Herxheimer (exacerbação das lesões cutâneas exantemáticas mais artralgia, febre e cefaleia) pode ocorrer após a primeira tomada de qualquer medicação treponêmica. Tal situação com frequência simula um quadro de hipersensibilidade à penicilina.

ASSINE



Journal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

ASSINATURA ANUAL - PROMOÇÃO

R\$ 45,00: PAGAMENTO EM 3x SEM AUMENTO.

Envie cheques nominais e cruzados com endereço completo para a Sociedade Brasileira de DST.
Avenida Roberto Silveira, 123 - Niterói-RJ - CEP 24230-160