Juliana Fóes Bianchini Garcia

**Algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes
com sífilis e história de alergia aos beta-lactâmicos: eficácia e
segurança**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi

Versão corrigida. Resolução CoPGr6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

São Paulo

2021

Juliana Fóes Bianchini Garcia

**Algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes
com sífilis e história de alergia aos beta-lactâmicos: eficácia e
segurança**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi

Versão corrigida. Resolução CoPGr6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Juliana Foés Bianchini

Algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia aos beta-lactâmicos : eficácia e segurança / Juliana Foés Bianchini Garcia. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Alergia e Imunopatologia.

Orientador: Pedro Francisco Giavina-Bianchi Junior.

Descritores: 1.Sífilis congênita 2.Complicações infecciosas na gravidez 3.Hipersensibilidade 4.Hipersensibilidade a drogas 5.Anafilaxia 6.Dessensibilização imunológica 7.Penicilina G benzatina 8.Diagnóstico 9.Gravidez

USP/FM/DBD-052/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico a minha tese de doutorado ao meu marido, Marcos Oliveira Garcia, e aos meus pais, Sr. Luiz Fernando Bianchini e Sra. Soraya Fóes Bianchini, que tanto me apoiaram e me estimularam ao estudo e ao conhecimento, desde os meus primeiros anos de vida e até hoje na pós graduação.

Dedico também as minhas filhas, Giovanna Bianchini Garcia e ao bebê que está a caminho, para que seja um exemplo de formação e graduação na vida delas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi que tanto me estimulou e orientou os meus estudos, publicações e a vida acadêmica; além do exemplo do exercício da medicina de maneira ímpar, sempre com muito amor, atenção e dedicação aos pacientes e aos seus alunos.

Agradeço ao Prof. Dr. Jorge Kalil por sua dedicação na Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

Agradeço aos colegas da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, médicos e não médicos, pelos bons momentos vividos e pelos conhecimentos compartilhados.

NORMALIZAÇÃO

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

1.Introdução.....	1
1.1Sífilis.....	2
1.2Sífilis Gestacional.....	5
1.2.1Definição e Epidemiologia.....	5
1.2.2Diagnóstico.....	7
1.2.3Tratamento.....	8
1.3Sífilis Congenita.....	10
1.3.1Definição, Manifestação Clínica e Epidemiologia.....	10
1.3.2Diagnostico.....	14
1.3.3Tratamento e Seguimento Clínico.....	15
1.4Anafilaxia à Penicilina.....	18
1.4.1Introdução e Epidemiologia.....	18
1.4.2Fisiopatogenia e Classificação.....	19
1.4.3Diagnóstico.....	25
1.4.4Tratamento.....	29
1.5Dessensibilização.....	30
2.Justificativa.....	34
3.Hipótese.....	36
4.Objetivo.....	38
4.1Objetivo Principal.....	39
4.2Objetivos Secundários.....	39
5.Métodos.....	40
5.1Avaliação Clínica.....	44

5.1.1 Critérios Clínicos para Diferenciar História Clínica Sugestiva ou Não Sugestiva de Alergia à Penicilia.....	45
5.2 Testes Auxiliares.....	46
5.2.1 Teste de punctura.....	46
5.2.2 Teste Intradérmico.....	48
5.3 Protocolo de Provocação Endovenoso.....	49
5.4 Protocolo de Dessensibilização.....	51
5.4.1 Protocolo de Dessensibilização Via Oral.....	53
5.4.2 Protocolo de Dessensibilização Endovenoso.....	55
5.5 Análise Estatística.....	58
6. Resultados.....	60
7. Discussão.....	71
8. Conclusão.....	79
9. Anexos.....	81
10. Referências.....	96

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma para avaliação e conduta de Reações de Hipersensibilidade aos beta-lactâmicos.....	10
Figura 2 - Classificação das Reações de Hipersensibilidade aos Medicamentos.....	21
Figura 3 - Estrutura química da Penicilina e elucidação dos Determinantes Principais e Secundários da Penicilina.....	24
Figura 4 - Algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)	44
Figura 5 - Estratificação de risco para novo evento de RHI à penicilina com base nos critérios clínicos de história de alergia à penicilina da população do estudo.....	64
Figura 6 - Manifestações clínicas das RHI iniciais à penicilina da população do estudo.....	65
Figura 7 - Pacientes incluídas no estudo – Resultados.....	70

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da sífilis conforme a manifestação clínica	4
Tabela 2 - Casos de gestantes com sífilis segundo idade gestacional por ano de diagnóstico. Brasil, 2007-2019.....	7
Tabela 3 - Tratamento da sífilis conforme estadiamento da doença.....	9
Tabela 4 - Casos de sífilis congênita segundo idade da criança por ano de diagnóstico. Brasil, 1998-2020.....	14
Tabela 5 - Classificação das Reações Imunológicas conforme Gell e Coombs e Pichler.....	22
Tabela 6 - Protocolo de Dessensibilização Oral – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).....	55
Tabela 7 - Protocolo de Dessensibilização Endovenoso – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).....	58
Tabela 8 - Comparação das características das gestantes com história clínica sugestiva e não sugestiva para alergia à penicilina.....	62
Tabela 9 - Caracterização das pacientes de alto risco para nova RHI à penicilina e teste intradérmico positivo.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

BL: Beta-lactâmico

DIHS: Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos

DRESS: Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos

DRM: Dessensibilização Rápida ao Medicamento

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PB: Penicilina Benzatina

PEGA: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

RHI: Reção de Hipersensibilidade Imediata

RHM: Reação de Hipersensibilidade ao Medicamento

SG: Sífilis Gestacional

UBS: Unidade Básica de Saúde

USP: Universidade de São Paulo

RESUMO

Garcia JFB. *Algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia aos beta-lactâmicos: eficácia e segurança* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A sífilis gestacional é subdiagnosticada e subtratada, levando a natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal e infecção dos recém-nascidos. As pacientes rotuladas como alérgicas à penicilina são frequentemente diagnosticadas de maneira equivocada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de um algoritmo para orientar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e com relato de alergia ao antibiótico. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo avaliando gestantes com sífilis e rotuladas como alérgicas à penicilina. Com base na história clínica, as pacientes foram divididas em dois grupos: alto risco e baixo risco para alergia à penicilina. Pacientes de baixo risco com teste cutâneo negativo e IgE específica para penicilina sérica negativa foram submetidas ao teste de provocação com o medicamento. As demais pacientes foram submetidas à dessensibilização. **Resultados:** Noventa e uma pacientes com sífilis e com história de reação de hipersensibilidade imediata à penicilina foram incluídas, sendo 51 pacientes (56,04%) consideradas de alto risco para alergia à penicilina e 40 pacientes (43,95%) de baixo risco. Alergia ao medicamento foi confirmada em 7,69% das gestantes; em todos os casos, o diagnóstico foi feito por meio de teste intradérmico, que também foi capaz de identificar 100% das pacientes que reagiram durante a dessensibilização rápida ao medicamento ($p < 0,001$). A estratificação de risco com base na reação clínica inicial e teste cutâneo para orientar a reintrodução da penicilina por meio de provocação ou dessensibilização ao medicamento foi segura (97,8%) e eficaz (97,8%). **Conclusão:** Desenvolvemos e demonstramos a eficácia e segurança de um algoritmo para orientar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e rotuladas como alérgicas a esse medicamento. O teste intradérmico é um excelente biomarcador no diagnóstico da reação de hipersensibilidade imediata à penicilina e para prever nova reação durante a dessensibilização rápida ao medicamento. Estudos futuros poderão confirmar a maior segurança de nosso protocolo intravenoso de dessensibilização em comparação com o protocolo oral.

Descritores: Sífilis congênita; Complicações infecciosas na gravidez; Hipersensibilidade; Hipersensibilidade a drogas; Anafilaxia; Dessensibilização imunológica; Penicilina G benzatina; Diagnóstico; Gravidez.

ABSTRACT

Garcia JFB. *Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: efficacy and safety* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Gestational syphilis is underdiagnosed and undertreated, leading to stillbirth, prematurity, low birthweight, neonatal death, and infections in newborns. Most patients labeled as allergic to penicillin are misdiagnosed. **Objective:** To assess the efficacy and safety of an algorithm to guide re-exposure to penicillin in pregnant women with syphilis and reporting allergy to the antibiotic. **Methods:** We performed a prospective study assessing pregnant women with syphilis and labelled as allergic to penicillin. Based on clinical history, patients were divided in two groups: high-risk and low-risk to penicillin allergy. Low-risk patients with negative skin testing and negative serum specific IgE to penicillin underwent drug provocation test. The remaining patients underwent desensitization. **Results:** Ninety-one patients were enrolled, 51 patients (56,04%) of whom were classified as high risk for allergy to penicillin, and 40 patients (43,95%) classified as low risk. Immediate hypersensitivity reaction to penicillin was diagnosed in 7.69% of pregnant women with syphilis and clinical history of allergy to penicillin; in all cases the diagnosis was made through intradermal testing, which predicted 100% of the breakthrough reactions observed during rapid drug desensitization ($p<0.001$). Risk stratification based on clinical history and skin testing to guide penicillin re-introduction through drug challenge or desensitization was safe (97.8%) and effective (97.8%). **Discussion:** We developed and showed the efficacy and safety of an algorithm to guide re-exposure to penicillin in pregnant women with syphilis and labelled as allergic to this drug. Intradermal test is an excellent biomarker in the diagnosis of immediate hypersensitivity reaction to penicillin and to predict breakthrough reaction during rapid drug desensitization. Further studies may confirm the greater safety of our intravenous protocol compared to the oral protocol.

Descriptors: Syphilis, congenital; Pregnancy complications, infectious; Hypersensitivity; Drug hypersensitivity; Anaphylaxis; Desensitization, immunologic; Penicillin G benzathine; Diagnosis; Pregnancy.

1. Introdução

1.1 Sífilis

Sífilis é uma infecção bacteriana, sistêmica, tratável e exclusivamente do ser humano. O agente etiológico foi isolado e descrito em 1905, bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas denominada *Treponema pallidum* (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Milanez H, 2016).

A principal via de contaminação é a sexual (aproximadamente 60%), seguida pela contaminação vertical e raramente pela transfusão de sangue e derivados. Após a infecção, o portador apresenta-se assintomático ou com sintomatologia discreta, evoluindo com períodos longos e recorrentes de latência. O período de maior infectividade e transmissão da doença ocorre pela presença da bactéria nas lesões primárias. Devido a pobre sintomatologia no início do quadro clínico, a doença pode não ser diagnosticada, logo, não tratada, e evoluir com complicações sistêmicas graves (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina, Ministério da Saúde, 1999; Scherer K e col, 2013; Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Uptodate – Syphilis in pregnancy, 2020).

A sífilis pode ser classificada conforme o tempo de infecção ou conforme a manifestação clínica apresentada. Conforme o tempo de infecção é classificada como sífilis adquirida recente, quando apresenta um período menor que um ano de evolução; ou sífilis adquirida tardia, quando apresenta mais que um ano de evolução (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Tsai S e col, 2019). Em relação à manifestação clínica, pode ser classificada em sífilis primária, caracterizada pelo cancro duro e linfonodomegalia regional; secundária, lesões cutâneas, linfadenopatia

generalizada, envolvimento ocular, hepático e/ou neurológico; latente recente e tardia, assintomáticas; terciária, envolvimento cardiovascular, neurológico, ósseo e/ou neurosífilis, acometendo o sistema nervoso central (**Tabela 1**) (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Tsai S e col, 2019).

Tabela 1: Classificação da sífilis conforme a manifestação clínica

Evolução	Estágios da Sífilis Adquirida	Manifestações Clínicas
Sífilis recente: menos de um ano de evolução	<ul style="list-style-type: none"> • Primária 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancro duro (úlceras genitais) e linfonodos regionais
	<ul style="list-style-type: none"> • Secundária 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões cutâneas, linfadenopatia generalizada, envolvimento ocular, hepático e neurológico
	<ul style="list-style-type: none"> • Latente recente 	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomática
Sífilis tardia: mais de um ano de evolução	<ul style="list-style-type: none"> • Latente tardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomática
	<ul style="list-style-type: none"> • Terciária 	<ul style="list-style-type: none"> • Doença cardiovascular, neurológica e óssea (gomas sífilíticas)

Fonte: Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015.

1.2 Sífilis Gestacional

1.2.1 Definição e Epidemiologia

A infecção na gestação é denominada Sífilis Gestacional (SG) e pode resultar em danos graves ao feto, levando ao abortamento ou morte neonatal, em 30 a 50% dos casos (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Tsimis ME e col, 2017).

Infelizmente, a incidência de Sífilis Gestacional aumentou no Brasil nos últimos anos, como observado nos dados epidemiológicos do Departamento de Doenças e Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Brasil (**Tabela 2**) (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

O controle epidemiológico realizado em nosso país mostra aumento do diagnóstico da doença no primeiro trimestre de gestação, totalizando 33% dos casos registrados; a idade das gestantes diagnosticadas prevalece entre 20 a 29 anos, correspondendo a 52,5% dos diagnósticos; a predominância do grau de escolaridade dessas pacientes é entre a quinta e oitava série incompleta, em torno de 20% das gestantes; a cor parda predomina nos casos confirmados, 48% das pacientes; e 80 a 90% dos casos receberam penicilina benzatina (PB) como tratamento da doença. (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Levando em consideração a evolução da doença, 30,4% das pacientes foram classificadas como sífilis primária; 5,9% como sífilis secundária; 9,8% como sífilis terciária; 26,6% como sífilis latente; e 27,4% dos casos registrados ignoraram a classificação clínica da doença. (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Um dos fatores que contribuiu para o aumento da incidência de sífilis gestacional no ano de 2018 foi a indisponibilidade da Penicilina Benzatina no Sistema Único de Saúde por problema de abastecimento da medicação, diminuindo a taxa de tratamento da doença e aumentando a taxa de transmissão da mesma na população. (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Tabela 2: Casos de gestantes com sífilis segundo idade gestacional por ano de diagnóstico. Brasil, 2007-2019

Idade Gestacional	Total	2007 - 2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
1º Trimestre	105.694	2.834	1.750	2.181	3.170	3.808	5.351	7.690	10.559	14.207	19.792	24.390	9.962
2º Trimestre	91.739	4.507	2.706	3.297	4.314	5.097	6.648	8.162	9.767	11.000	13.897	15.771	6.573
3º Trimestre	100.241	4.922	3.246	3.817	5.157	6.190	7.372	8.867	10.469	10.751	13.388	18.530	7.532
Idade gestacional ignorada	20.667	1.300	674	764	1.107	1.338	1.541	1.901	1.975	2.235	2.554	3.612	1.666

Fonte: MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

1.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da sífilis é realizado através de testes laboratoriais: provas diretas e sorológicas. As provas diretas comprovam a presença do patógeno em amostras de lesões, confirmando o diagnóstico. As provas sorológicas evidenciam a presença de anticorpos anti-*Treponema pallidum* e são subdivididos em treponêmicos e não treponêmicos. A ordem de realização dos testes fica a critério de cada serviço de saúde e todos os testes confirmam a infecção (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina. Ministério da Saúde, 1999; Tsimis ME e col, 2017; Tsai S e col, 2019).

No caso de gestantes, o tratamento deve ser iniciado imediatamente após um teste reagente, independente do teste utilizado e do valor encontrado, caso a paciente não apresentar tratamento adequado da infecção documentado. Entretanto, mesmo que a paciente tenha realizado tratamento adequado anteriormente, caso o VDRL esteja $\geq 1:4$ ou em títulos crescentes, a gestante e o parceiro devem ser tratados novamente e adequadamente de acordo com a fase clínica da doença (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina. Ministério da Saúde, 1999; Scherer K e col, 2013; Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Uptodate – Syphilis in pregnancy, 2020).

1.2.3 Tratamento

O único tratamento eficaz para sífilis gestacional envolve o uso da PB devido à biodisponibilidade da medicação para o feto, garantindo o tratamento do binômio mãe-filho (**Tabela 3**). É importante ressaltar que o tratamento preconizado para sífilis em pacientes não gestantes também envolve o uso da penicilina. Além do uso exclusivo da PB nas doses recomendadas para cada fase clínica da doença, o tratamento adequado inclui a conclusão do tratamento num período mínimo de 30 dias antes do parto e o tratamento do parceiro concomitantemente ao tratamento da gestante (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Uptodate – Syphilis in pregnancy, 2020).

Tabela 3: Tratamento da sífilis conforme estadiamento da doença

Estadiamento	Esquema terapêutico	Alternativa – Exceto para gestantes
Sífilis primária, secundária e latente recente	Penicilina G Benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única	Doxiciclina 100mg, 12/12horas, via oral, por 15 dias
Sífilis latente tardia ou latente com duração ignorada ou sífilis terciária	Penicilina G Benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas seguidas	Doxiciclina 100mg, 12/12horas, via oral, por 30 dias
Neurossífilis	Penicilina G Cristalina 18-24 milhões UI ao dia, EV, fracionada em 3-4 milhões UI, 4/4horas ou por infusão contínua, por 14 dias.	Doxiciclina 100mg, 12/12horas, via oral, por 28 dias

Fonte: Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015

No caso de gestantes comprovadamente alérgicas à PB, o Ministério da Saúde no Brasil, recomenda o encaminhamento da paciente a serviço terciário especializado para realizar dessensibilização rápida a medicamentos, de acordo com protocolos existentes (**Figura 1**). É importante salientar que existe um superdiagnóstico de alergia às penicilinas. Dada a indicação absoluta do tratamento de SG ser realizado com penicilina e a contraindicação de dessensibilização na gestante ser apenas relativa, o procedimento deve ser indicado para garantir o tratamento definitivo, com riscos controlados e baixa

taxa de falência (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina. Ministério da Saúde, 1999; Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015).

Figura 1: Fluxograma para avaliação e conduta de Reações de Hipersensibilidade aos beta-lactâmicos

sIgE: IgE sérica específica

BAT: testes de ativação de basófilos

Fonte: Giavina-Bianchi P, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:593-9.

1.3 Sífilis Congênita

1.3.1 Definição, Manifestações Clínicas e Epidemiologia:

Sífilis congênita é a infecção do conceito pelo *Treponema pallidum* de uma gestante infectada por tal microorganismo e não tratada adequadamente. É uma doença de notificação compulsória, para fins de vigilância epidemiológica, por meio da portaria 542 de 22 de dezembro de 1986 (Brasil. Portaria no 542/1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de dezembro de 1986, Seção 1, p. 19827)

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf;

Hussain AS e col, 2020).

A taxa de infecção da transmissão vertical em gestantes não tratadas é de 70 a 100% nas fases primárias da doença e de 30% nas fases tardias da doença materna (latente tardia e terciária); porém, transmissão vertical pode ocorrer em qualquer idade gestacional ou estágio clínico da doença materna. Pode ocorrer a contaminação fetal por contato direto durante a passagem pelo canal de parto e durante o aleitamento materno, caso haja lesões maternas genitais ou mamárias, respectivamente

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf;

Hussain AS e col, 2020).

Aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal ocorre em aproximadamente 40% das crianças infectadas a partir de mães não-tratadas. Mais de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, com surgimento dos primeiros sintomas, geralmente, nos primeiros 3 meses de vida. A sífilis congênita apresenta, para efeito de classificação, dois estágios: precoce, diagnosticada até dois anos de vida; e tardia, após esse período

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf;

Bezerra MLMB e col, 2019).

Na sífilis congênita precoce, além da prematuridade e do baixo peso ao nascer, as principais características são: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como por exemplo, pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada (principalmente epitrocLEAR). Outras características clínicas incluem: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica,

hidropsia, edema, convulsão e meningite. Entre as alterações laboratoriais incluem-se: anemia, trombocitopenia, leucocitose (pode ocorrer reação leucemóide, linfocitose e monocitose) ou leucopenia

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf;

Milanez H, 2016).

Na sífilis congênita tardia, as principais características são: tibia em “Lâmina de Sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf;

Milanez H, 2016).

Aborto por sífilis é definido como toda perda gestacional ocorrida antes de 22 semanas de gestação ou que gerou um feto com peso menor do que 500 gramas, cuja mãe é portadora de sífilis gestacional e não foi tratada ou foi tratada de forma inadequada. Considera-se óbito fetal ou natimorto por sífilis, quando o feto morre após 22 semanas de gestação ou com peso igual ou maior a 500 gramas, cuja mãe portadora de sífilis gestacional não foi tratada ou foi tratada de forma inadequada (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

Dados epidemiológicos apontam que só no ano de 2019 foram diagnosticados 24.227 casos de sífilis congênita em nosso país, 96,5% dos casos com diagnóstico até 7 dias de vida, conforme elucidado na **Tabela 4**. Foram registrados 899 abortos por sífilis congênita e 611 natimortos pela doença no ano de 2019. Vale lembrar que o aumento do número de casos no ano de 2018 esteve associado à indisponibilidade de Penicilina Benzatina no Sistema Único de Saúde por problema de abastecimento da medicação,

diminuindo a taxa de tratamento da doença e aumentando a taxa de transmissão da mesma na população. (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Conforme elucidação epidemiológica do ano de 2019, a sífilis congênita é mais prevalente em mães pardas, com idade entre 20 e 29 anos e com escolaridade entre quinta e oitava série incompleta. Geralmente, essas pacientes realizaram pré-natal e tiveram o diagnóstico de sífilis gestacional no pré-natal, e o principal motivo de evolução para sífilis congênita é a não realização do tratamento da sífilis gestacional de maneira adequada. (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Tabela 4: Casos de sífilis congênita segundo idade da criança por ano de diagnóstico.**Brasil, 1998-2020**

Idade da Criança	1998 - 2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Menos de 7 dias	47.391	6.646	9.153	11.234	13.498	15.755	18.997	20.529	24.218	25.662	23.396
7 a 27 dias	3.134	162	188	207	231	270	337	355	376	439	468
28 a 364 dias	2.122	138	146	193	243	285	306	370	368	340	266
1 ano	147	7	13	21	27	18	35	36	34	27	42
2 a 4 anos	123	5	9	12	5	18	28	28	20	19	28
5 a 12 anos	102	5	7	11	4	7	9	12	15	25	22
Ignorado	348	-	-	-	-	-	-	-	3	5	5

Fonte: MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

1.3.2 Diagnóstico:

Quatro situações compõem a definição de caso de sífilis congênita:

- Primeira: todo recém-nascido, ou aborto, ou natimorto de mãe com evidência clínica para sífilis e/ou com sorologia não treponêmica reagente para sífilis com qualquer titulação, na ausência de teste treponêmico confirmatório, realizado no pré-natal ou no momento do parto ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado;

- Segunda: todo indivíduo com menos de 13 anos de idade com as seguintes evidências sorológicas: titulações ascendentes (testes não-treponêmicos) e/ou testes não-treponêmicos reagentes após seis meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico) e/ou testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade e/ou títulos de teste não-treponêmico maiores do que os da mãe;

- Terceira: Todo indivíduo com menos de 13 anos, com teste não treponêmico reagente e evidência clínica ou líquórica ou radiológica de sífilis congênita;

- Quarta: toda situação de evidência de infecção pelo *Treponema pallidum* na placenta ou no cordão umbilical e/ou em amostras de lesão, biópsia ou necropsia de criança, produto de aborto ou natimorto, por meio de exames microbiológicos. (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf)

Deve-se realizar radiografia de ossos longos, hemograma e análise líquórica em todos recém nascidos com VDRL reagente ou suspeita clínica de sífilis congênita ou ausência de tratamento materno adequado

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

1.3.3 Tratamento e Seguimento Clínico:

Nos recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, se houver alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas sugestivas de infecção, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina na dose de 50.000 UI/Kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/Kg, dose única diária, IM, durante 10 dias. Se houver alteração líquórica, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina, na dose de 50.000 UI/Kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias

de vida), durante 10 dias. Se não houver alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas, e a sorologia for negativa, deve-se proceder o tratamento com penicilina G benzatina por via intramuscular na dose única de 50.000 UI/Kg. O sangue do cordão umbilical não deve ser utilizado para fins de diagnóstico sorológico devido à presença de sangue materno e ocorrência de atividade hemolítica, o que pode determinar resultados falsos

(http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

Nos recém-nascidos de mães adequadamente tratadas, realiza-se o VDRL em amostra de sangue periférico e, se este for reagente com titulação maior do que a materna, e/ou na presença de alterações clínicas, solicita-se hemograma, radiografia de ossos longos e líquido cefalorraquidiano. O tratamento deve ser feito como nos casos de recém nascidos de mães não tratadas ou tratadas de forma inadequada, como descrito acima (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

Nos recém-nascidos de mães adequadamente tratadas que estejam assintomáticos e com VDRL no sangue periférico não reagente, procede-se apenas com seguimento clínico-laboratorial. Na impossibilidade de garantir o seguimento, deve-se proceder o tratamento com penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/Kg. Caso o recém nascido seja assintomático e tiver VDRL reagente, com título igual ou menor que o materno, está indicado o acompanhamento clínico. Na impossibilidade do seguimento clínico, investigar e tratar conforme o tratamento de recém nascido de mães não tratadas ou tratadas de forma inadequada

(http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

No período pós-neonatal, após 28 dias de vida, lactentes com quadros clínicos e sorológicos sugestivos de sífilis congênita devem ser cuidadosamente investigados, obedecendo-se as situações descritas acima. Confirmando-se o diagnóstico, proceder o

tratamento conforme preconizado, observando-se o intervalo das aplicações de penicilina, que deve ser de 4 em 4 horas para a penicilina G cristalina e de 12 em 12 horas para a penicilina G procaína, mantendo-se os mesmos esquemas de doses recomendados. (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf)

Os dados da literatura científica nacional e internacional, disponíveis até o momento, não permitem a recomendação de uso de outro antimicrobiano, que não seja a penicilina. Um curso de 10 dias de penicilina por via parenteral deve ser realizado, mesmo quando a ampicilina é inicialmente prescrita para o tratamento de sepse. No caso de interrupção do tratamento por mais de 1 dia, esse deverá ser reiniciado no esquema preconizado. Em relação às ações de biossegurança, são recomendadas as precauções-padrão de contato para todos os casos de sífilis congênita por até 24 horas do início do tratamento com a penicilina

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

O seguimento clínico envolve a realização de VDRL em amostra de sangue periférico de todos os recém-nascidos cujas mães apresentaram VDRL reagente na gestação ou no parto, ou em caso de suspeita clínica de sífilis congênita. Deve-se realizar consultas ambulatoriais mensais até o sexto mês de vida e bimensais do sexto ao décimo segundo mês de vida. A realização do VDRL deve ser realizada com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo-se o seguimento com dois exames consecutivos de VDRL negativos. Deve-se realizar FTA-Abs para sífilis após os 18 meses de idade para a confirmação do caso. Caso sejam observados sinais clínicos compatíveis com a infecção treponêmica congênita, deve-se proceder à repetição dos exames sorológicos, ainda que não esteja no momento previsto acima. Diante de elevação do título sorológico ou da sua não negatificação até os 18 meses de idade, reinvestigar o paciente e proceder ao tratamento. Recomenda-se o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico

semestral por dois anos. Nos casos com alterações líquóricas, deve ser realizada uma reavaliação do líquido a cada 6 meses até a normalização do mesmo. Nos casos de crianças tratadas de forma inadequada, em relação a dose e/ou tempo do tratamento preconizado, deve-se convocar a criança para reavaliação clínico-laboratorial e reiniciar o tratamento, obedecendo aos esquemas anteriormente descritos

(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf).

1.4 Anafilaxia à Penicilina

1.4.1 Introdução e Epidemiologia

Em 1928, Alexander Fleming descobriu a presença de um componente do fungo *Penicillium* que era capaz de matar bactérias e o denominou de penicilina. Em 1945, Fleming, Florey e Chain receberam o Prêmio Nobel em Medicina pela descoberta da penicilina e pelo seu impacto no controle de doenças infecciosas e diminuição da mortalidade de milhões de pacientes, incluindo crianças, gestantes, pacientes com sepse, meningite e endocardite, entre outras infecções (Castells M e col, 2019).

O primeiro caso de anafilaxia à penicilina foi descrito em 1945 e o primeiro levantamento epidemiológico feito pela Organização Mundial de Saúde, em 1968, confirmou a taxa de morte por anafilaxia à penicilina de 0,002% dos casos (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis, Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015; Castells M e col, 2019). Dados epidemiológicos mundiais apontam para a diminuição da incidência de alergia à penicilina nos últimos 60 anos e confirmam a hipótese da perda da sensibilização imunológica com o passar dos anos (Castells M e col, 2019; Shenoy ES e col, 2019). As reações de hipersensibilidade imediata (RHI) aos beta-lactâmicos apresentam incidência

de 0,04 a 0,2% e taxa de letalidade de 0,001% (Idsoe O e col, 1968; Khan DA e col, 2010).

Aproximadamente 10% da população em todo mundo refere ter alergia à penicilina ou outro beta-lactâmico. Entretanto, apenas 5% desses pacientes têm a alergia a beta-lactâmicos comprovada. O sobrediagnóstico de alergia à penicilina resulta em aumento da morbi/mortalidade dos pacientes, do número, tempo e custo de internações, de reinternações, da resistência bacteriana aos antibióticos e falha terapêutica (Macy E e col, 2009; Shenoy ES e col, 2019; Wolfson AR e col, 2020).

A anafilaxia na gravidez é um evento raro com incidência estimada de 1 a 3 pacientes para cada 100.000 casos. A reação anafilática pode causar hipoperfusão placentária e sofrimento fetal, incluindo anoxia cerebral fetal. Os recém-nascidos podem sofrer graves danos cerebrais no caso de anafilaxia materna, mesmo nos casos leves, e apesar da produção de diamina oxidase pela placenta durante a gestação, enzima capaz de degradar a histamina. Estudos evidenciam morbidade materna em 19% dos casos de anafilaxia e letalidade de 5%, além da necessidade de internação do recém-nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em 41% dos casos. Uma das principais causas de anafilaxia durante a gestação são os antibióticos do grupo das penicilinas, pois são amplamente utilizados para tratamento de bacteriúria assintomática, infecção do trato urinário e para a prevenção de contaminação neonatal pelo estreptococo beta hemolítico do grupo B (Maintz L e col, 2008; Mulla ZD e col, 2010; McCall SJ e col, 2018; Shenoy ES e col, 2019).

1.4.2 Fisiopatogenia e Classificação

Reações de hipersensibilidade ao medicamento (RHM) constituem um importante subgrupo das reações adversas a medicamentos caracterizadas por reações que são

imprevisíveis, com sinais e sintomas objetivos e reproduzíveis após a administração de doses habituais de medicamentos e que são toleradas por indivíduos não predispostos (Johansson SG e col, 2004; Demoly P e col, 2014). As reações de hipersensibilidade à penicilina envolvem reações imediatas e reações não imediatas, em função do tempo entre a administração do medicamento e início dos sintomas. Reações imediatas ocorrem dentro de 6 horas, geralmente na primeira hora, após a exposição ao antígeno, enquanto as reações não imediatas ocorrem após esse período (Simons FER e col, 2011; Castells M e col, 2019).

As reações de hipersensibilidade também são classificadas em relação a sua fisiopatologia em reações alérgicas e reações não alérgicas. Reações alérgicas envolvem a ativação do sistema imune com respostas específicas; já as reações não alérgicas ocorrem quando o próprio medicamento ou metabólito dele age diretamente no sistema imunológico causando sintomas. Nas reações imediatas alérgicas há envolvimento de IgE específica e desgranulação de mastócitos e basófilos. Já as reações não imediatas alérgicas incluem reações mediadas pelos anticorpos IgM e IgG e células T (**Figura 2**). Ou seja, as reações de hipersensibilidades alérgicas à penicilina envolvem os quatro tipos de reações descritas por *Gell e Coombs* (**Tabela 5**); porém, a mais frequente e de maior relevância clínica é a de hipersensibilidade tipo I, com formação de anticorpo IgE específico culminando em reação clínica do tipo anafilática, com ativação e desgranulação de basófilos e mastócitos, caracterizada pelo quadro clínico de urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo, queda de pressão arterial, sintomas gastrointestinais e anafilaxia (Johansson SG e col, 2004; Aun MV e col, 2011).

Figura 2: Classificação das Reações de Hipersensibilidade aos Medicamentos

Fonte: Adaptado de Johansson SG, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-6.

Tabela 5: Classificação das Reações Imunológicas conforme Gell e Coombs e Pichler

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV a	Tipo IV b	Tipo IV c	Tipo IV d
Reagente Imune	IgE	IgG	IgG	IFN- γ TNF- α Células Th1	IL-5, IL-4/IL-13 Células Th2	Enzimas perforinas e granzimas CTL	CXCL8, IL-17, GM-CSF Células T
Antígeno	Antígeno solúvel	Celular ou Matriz celular associada a antígeno	Antígeno solúvel	Antígenos presentes nas células ou Ativação direta de células T		Células associadas aos antígenos ou Ativação direta de células T	Antígeno solúvel ou Ativação direta de células T
Efector	Ativação de mastócitos	Ativação dos receptores FcR presentes em células fagocíticas e Natural Killer	Ativação dos receptores FcR, Sistema Complemento	Ativação de macrófagos	Eosinófilos	Células T	Neutrófilos
Exemplo da reação de hipersensibilidade	Anafilaxia, Broncoespasmo	Anemia hemolítica, Trombocitopenia	Doença do Soro, Reação de Arthus	Reação tuberculínica, Dermatite de contato	Exantema maculopapular com eosinofilia	Dermatite de contato, Exantema maculopapular e bolhoso, Hepatite	Pustulose exantemática aguda generalizada (PEGA)

Fonte: Adaptado de Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004 Aug;24(3):373-97

As alergias à penicilina envolvem a formação de anticorpos ou resposta imunológica celular ao anel beta lactâmico ou às cadeias laterais, ou ainda aos metabólitos da medicação (**Figura 3**). A penicilina e seus metabólitos envolvem substâncias de baixo peso molecular, que agem como haptenos e precisam se ligar a proteínas carreadoras para formar um antígeno completo e, então, ser capaz de induzir resposta imunológica. São classificados em determinantes antigênicos principal e secundários. O determinante antigênico principal, grupo benzilpeniciloil (BPO) que resulta da degradação do anel beta-lactâmico, liga-se a proteínas plasmáticas e teciduais e corresponde à 95% dos antígenos penicilínicos. Já os determinantes antigênicos secundários correspondem à 5%

dos antígenos penicilínicos e incluem a própria penicilina e mais de 10 metabólitos (Uptodate – Syphilis in pregnancy, 2020).

Nas reações de hipersensibilidade tipo I, IgE mediadas, as células apresentadoras de antígenos, como por exemplo as células dendríticas, internalizam o antígeno penicilínico e o processam para apresentar aos linfócitos T CD4+ *naive*. Na presença da interleucina (IL) 4, as células T CD4 *naive* se diferenciam em células Th2, que também produzem IL4 e IL13 e induzem a diferenciação dos linfócitos B em células produtoras de anticorpos IgE específicos para a penicilina. Tais anticorpos específicos se ligam pela fração Fc nos receptores de alta afinidade para IgE na superfície de basófilos e mastócitos. Após a fase descrita acima, fase de sensibilização imunológica, na reexposição à penicilina, os antígenos penicilínicos se conectam a dois anticorpos específicos já presentes na superfície dos basófilos e mastócitos, ativando tais células que desgranulam. A ativação de basófilos e mastócitos libera mediadores inflamatórios pré-formados e neoformados, como histamina, triptase, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas, culminando no quadro clínico de anafilaxia (Simons FER e col, 2011; Castells M e col, 2019).

Figura 3: Estrutura química da Penicilina e elucidação dos Determinantes Principais e Secundários da Penicilina

Fonte: Adaptado de Castells M, Khan AD, Phillips E. Penicillin Allergy. N Engl J Med 2019; 381:2338-51.

Alguns fatores de risco foram relacionados às reações de hipersensibilidade à penicilina, como por exemplo: ligação do hapteno à proteína do hospedeiro, mecanismos imunológicos de regulação de células T, imunodeficiências, infecções pelo vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, leucemia linfóide aguda, dentre outros. Alguns fatores como sexo feminino e idade adulta também foram descritos como fatores de risco (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina, Ministério da Saúde, 1999).

Outro fator relacionado a sensibilização é a via de exposição ao medicamento, sendo a via parenteral com maior predisposição em relação à via oral. Porém, tanto a via subcutânea, via oral e via parenteral de administração da penicilina são capazes de induzir a sensibilização do sistema imune. É importante salientar que as sensibilizações à PB podem ocorrer através de outras vias de exposição, como inalação de partículas de

penicilina em suspensão no ar, ingestão de leite ou carnes contaminados com penicilina natural, ou infecções fúngicas cujos produtos induzem reação cruzada com a penicilina (Sancho-Serra MDC e col, 2011). Foi descrito reação de hipersensibilidade cruzada da penicilina com outros antibióticos beta-lactâmicos como as cefalosporinas e, raramente, monobactams e carbapenêmicos (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina, Ministério da Saúde, 1999).

1.4.3 Diagnóstico

A investigação de alergia à penicilina, envolve a avaliação da história clínica apresentada, pois o diagnóstico depende da caracterização detalhada do quadro clínico, levando a suspeita do mecanismo imunológico envolvido. Nos casos de reações IgE mediadas, o paciente geralmente apresenta sintomas dentro de uma hora até seis horas após a exposição ao alérgeno e o quadro clínico pode envolver o sistema cutâneo: urticária, angioedema; sistema respiratório: broncoespasmo, queda de saturação; sistema gastrointestinal: cólica, diarreia, vômitos; sistema cardiovascular: queda de pressão arterial; e sistema nervoso central: alteração ou perda de consciência. Diante de um alérgeno provável, devemos ter o acometimento de dois sistemas para confirmar a anafilaxia. Quando a exposição envolve um alérgeno conhecido, a hipotensão arterial confirma a reação anafilática (Sampson HA e col, 2006).

A história natural de reações de hipersensibilidade IgE mediadas à penicilina tem sido extensamente estudada. Na população adulta, estudos nos Estados Unidos e Espanha evidenciaram queda da sensibilização após 10 anos do evento inicial. A incidência de alergia à penicilina IgE mediada e não IgE mediada vem caindo nos últimos 50 anos. Entretanto, um grande número de pacientes é rotulado como alérgicos à penicilina e deste grupo, 95% poderiam receber a medicação com segurança. As consequências prejudiciais

do falso diagnóstico de alergia à penicilina já foram referidas acima (Sullivan TJ e col, 1981; Blanca M e col, 1999; Furness A e col, 2019).

A melhor maneira de detalhar a história clínica e identificar os pacientes de alto risco e de baixo risco para alergia IgE mediada à penicilina vem sendo estudada em todo mundo (Shenoy ES e col, 2019). Dentre os relatos de alergias à penicilina, 26% são descritos como reações inespecíficas e desconhecidas, ou seja, os pacientes não sabem referir o quadro clínico apresentado. A presença de rash cutâneo é observado em 38% dos pacientes, urticária em 18%, angioedema em 9%, sintomas gastrointestinais em 6%, anafilaxia em 5% e prurido em 5% (Mill C e col, 2016; Blumenthal KG e col, 2018; Mohamed OE e col, 2018; Shenoy ES e col, 2019). Pacientes com história clínica de baixo risco envolvem reações com sintomas não sugestivos de alergia, rash e prurido há mais de 10 anos, quadros clínicos desconhecidos, ou apenas história familiar referida de alergia à penicilina. Pacientes de risco moderado, envolvem sintomas sugestivos de reação IgE mediada como urticária, porém sem evolução para anafilaxia. Pacientes com história de alto risco envolvem quadro clínico de anafilaxia, reações recorrentes, ou reações a múltiplos betalactâmicos (Shenoy ES e col, 2019; Brown SGA, 2004). Diversos fluxogramas de atendimentos para avaliar a história de alergia à penicilina e classificar a sua gravidade, bem como guiar a reexposição a mesma foram desenvolvidos (Blumenthal KG e col, 2015; Chen JR e col, 2017; Leis JÁ e col, 2017; Blumenthal KG e col, 2017). A combinação da avaliação da história clínica e avaliações *in vivo* e *in vitro* é a conduta mais segura para guiar a reexposição a penicilina (Shenoy ES e col, 2019).

Nos casos suspeitos de reações imediatas, seguimos com a investigação clínica para confirmar ou afastar a hipótese diagnóstica e com o fluxograma de atendimento, conforme elucidado na **Figura 1**. Após a avaliação clínica, devemos prosseguir para testes *in vivo* e *in vitro* para confirmar ou afastar a hipótese diagnóstica; porém, tais testes

apresentam valor preditivos discutíveis para o diagnóstico e não predizem a gravidade de possíveis reações. (Garcia JFB e col, 2016; Adkinson NF e col, 2018; Sousa-Pinto B e col, 2021).

Testes *in vivo* compreendem os testes cutâneos de leitura imediata, de punctura e intradérmico, e, dependendo da disponibilidade, incluem um a três dos seguintes componentes: diluição da penicilina cristalina em 10.000UI/ml, determinante antigênico principal e mistura de determinantes antigênicos secundários (Garcia JFB e col, 2016; Adkinson NF e col, 2018). A solução de determinantes secundários nos Estados Unidos não envolve o uso da amoxicilina (Castells M e col, 2019; Solensky R e col, 2019; Sousa-Pinto B e col, 2021). Os testes cutâneos, dependendo do estudo e dos componentes utilizados no teste, confirmam a RHM imediata em 30 a 95% dos casos. Resultados falso positivos, 7%; e falso negativos, 3%, podem ocorrer. Reações alérgicas nos pacientes com história clínica sugestiva e teste cutâneo positivo ocorrem em torno de 65 a 73% dos casos. O valor preditivo negativo dos testes cutâneos realizados com o kit completo contendo os três componentes é estimado em 98%, com 2 a 3% de falsos negativos. É importante salientar que a ocorrência de RHM sistêmicas graves devido a realização de testes cutâneos é extremamente baixa, tornando o procedimento seguro. (Sousa-Pinto B e col, 2021)

Nos Estados Unidos, os testes cutâneos feitos com soluções do determinante principal e dos secundários, seguidos do procedimento de provocação apresentaram valor preditivo negativo acima de 95%. Na Europa e Austrália, a taxa de sensibilização a penicilinas nos pacientes avaliados com o determinante principal e os secundários é maior que a referida nos Estados Unidos, porém, a solução de determinantes secundários inclui a presença da amoxicilina, o que pode aumentar a sensibilidade do teste nessa população (Castells M e col, 2019). Uma série de estudos avaliou e confirmou a eficácia e segurança

dos testes cutâneos para guiar a reexposição à penicilina através da provocação, nos casos de testes cutâneos negativos. Tais estudos envolveram populações adultas e pediátricas, porém sempre excluindo pacientes com história clínica sugestiva de anafilaxia (Pedersen-Bjergaard J e col, 1967; Fox SJ e col, 2014; Ibáñez MD e col, 2018). Não há dados robustos avaliando os testes cutâneos de leitura imediata em gestantes com suspeita da alergia à penicilina (Sousa-Pinto B e col, 2021).

Testes *in vitro* envolvem a detecção de IgE sérica específica para penicilina G, penicilina V e ampicilina; porém apresentam baixa sensibilidade, em torno de 45% (Hjortlund J e col, 2014; White KD e col, 2015). Estudos genéticos para descobrir a associação de HLA com reações de hipersensibilidade à penicilina foram realizados e mostram associação apenas com reações tardias (Daly AK e col, 2009; Lucena MI e col, 2011; White KD e col, 2015; Garon SL e col, 2017).

História clínica compatível com reação imediata e testes *in vivo* ou *in vitro* positivos confirmam a alergia à penicilina. Caso a paciente precise novamente da medicação, sem terapia alternativa de tratamento, a mesma deve ser encaminhada para o procedimento de dessensibilização ao medicamento. História clínica duvidosa de hipersensibilidade imediata, com avaliação *in vivo* e *in vitro* negativas, envolve a realização do procedimento de provocação para confirmar ou afastar o diagnóstico de alergia à penicilina (Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina, Ministério da Saúde, 1999).

A provocação com a medicação é reservada para os casos em que a história clínica não é sugestiva de história de hipersensibilidade imediata ou tardia aos medicamentos. Para algumas medicações, como no caso da penicilina, há exames *in vivo* e *in vitro* para complementar a investigação clínica, os quais devem ser realizados, sempre que possível, antes de proceder para o procedimento de provocação. Diversos protocolos de provocação

são descritos na literatura, envolvendo todas as vias de administração da penicilina: via oral, via intra muscular e via endovenosa. A base para elaboração de tais protocolos envolve uma primeira fase com placebo, seguido de 1, 2 ou até 3 fases da administração da medição, em dose total ou fracionada, sob supervisão médica e em local com recursos adequados disponíveis para tratamento de reações alérgicas, caso necessário (Aun MV e col, 2011).

Para penicilina e para reações de hipersensibilidade imediata, o procedimento de provocação está indicado no caso de pacientes que nunca receberam a medicação pois referem alergia familiar à penicilina, ou no caso de nunca terem sido exposto à medicação por terem apresentado um teste cutâneo positivo, ou por apresentarem sintomas não sugestivo de alergia após a administração da medicação, como, por exemplo, cefaleia ou prurido cutâneo (Simons FE e col, 2015; Inglis JM e col, 2017). Alguns autores indicam a provocação mesmo no caso de história sugestiva, caso a reação tenha ocorrido há mais de 10 anos, devido a evidência científica de que a maioria dos pacientes perdem a sensibilização específica ao medicamento após esse período. Apesar da falta de padronização para avaliação clínica da história de alergia à penicilina, a grande maioria dos autores concorda que a presença de história pregressa de anafilaxia ou reação de hipersensibilidade a mais de um beta-lactâmico, deve ser considerada caso de alto risco e o procedimento de provocação, independente dos testes complementares, deve ser contraindicado e, quando necessário, a dessensibilização deve ser indicada (Castells M e col, 2019; Shenoy ES e col, 2019).

1.4.4 Tratamento

O tratamento da reação alérgica à penicilina depende do quadro clínico apresentado e mecanismo imunológico envolvido. Nos quadros IgE mediados e com

anafilaxia, o tratamento envolve a administração de adrenalina intramuscular, expansão volêmica, anti-histamínicos parenterais, corticoide sistêmico para prevenção de reações bifásicas, além de broncodilatadores e sintomáticos se necessários. Vale ressaltar que anafilaxia é uma emergência médica com incidência e prevalência crescente em todo o Mundo, podendo levar a morte. Medicamentos são a causa mais frequente de anafilaxia fatal no Mundo, sendo a penicilina e outros beta-lactâmicos a principal causa (Jerschow E e col, 2014; Simons FE e col, 2015; Inglis JM e col, 2017; Vyles D e col, 2017; Castells M e col, 2019).

1.5 Dessensibilização

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) tornou-se uma pedra angular no manejo de RHM, indicada para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e melhorando o prognóstico dos pacientes (Giavina-Bianchi P e col, 2015). A DRM é um processo seguro e eficaz no qual ocorre a indução de um estado de tolerância transitória do sistema imunológico que se torna tolerante a administração da medicação causadora da reação inicial. DRM consiste na administração consecutiva e progressiva de pequenas doses do medicamento até que a dose terapêutica completa seja atingida. O objetivo do procedimento é administrar doses subótimas ao paciente que promoverão estimulação de mastócitos e basófilos, induzindo mecanismos inibitórios, tornando essas células hiporresponsivas. O desafio da DRM é gradualmente aumentar a dose do medicamento sem atingir um limiar de concentração que desencadeie nova reação alérgica, embora os mastócitos e basófilos possam liberar quantidade de mediadores durante o procedimento (Giavina-Bianchi P e col, 2015).

Várias hipóteses para explicar os mecanismos de hiporresponsividade celular subjacente foram propostas, como a exaustão dos mediadores armazenados em

decorrência de repetidas estimulações (taquifilaxia), consumo de Syk e Lyn, internalização dos receptores FcεRI e ativação de receptores inibitórios. Foi estabelecido que sinais de ativação são contrabalanceados por sinais de inibição e foram identificados receptores inibitórios em mastócitos. A duração de ação da DRM dependente da meia vida do medicamento administrado e seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos bem sucedidos (Castells MC e col, 2008; Andrews NL e col, 2009; Brennan PJ e col, 2009; Sancho-Serra MDC e col, 2011; Novak N e col, 2012; Oka T e col, 2013; Giavina-Bianchi P e col, 2017).

DRM deve contemplar um protocolo inicial de atendimento ao paciente para estratificar o risco de que a RHM venha a se repetir em futuras exposições. A história clínica apresentada na RHM inicial deve ser elucidada, bem como o esclarecimento do mecanismo envolvido na reação, sendo ele imunológico ou não, e a gravidade do quadro clínico. A realização de testes alérgicos específicos *in vivo* e *in vitro* deve ser utilizada para confirmação diagnóstica e estratificação do risco do paciente. Também deve ser realizada a avaliação de risco/benefício mostrando que os benefícios do tratamento através da DRM superam seus riscos (Cernadas JR e col, 2010; Mezzano V e col 2014; Castells MC e col 2015).

As indicações de DRM são: não existe medicamento alternativo; ou o medicamento envolvido na RHM é mais eficaz e/ou associado a menor taxa de efeitos colaterais do que os medicamentos alternativos. As contra-indicações envolvem reações imunológicas de hipersensibilidade do tipo II, ou do tipo III, ou celulares graves (tipo IV), como: síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de hipersensibilidade induzida por

medicamentos (DIHS), erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, dermatite bolhosa, reações imunocitotóxicas grave e vasculites (Giavina-Bianchi P e col, 2015).

Protocolos clássicos envolvem o aumento da dose, dobrando-as a cada 15 a 20 minutos ao longo de várias horas até a dose terapêutica ser alcançada. O paciente deve ser examinado antes do início do procedimento e a cada 15 a 20 minutos, ao longo do procedimento, até 1 hora após a conclusão do mesmo. Caso ocorra reações anafiláticas durante o protocolo de DRM, as mesmas devem ser tratadas como qualquer RHM (Castells MC e col, 2008; Brennan PJ e col, 2009; Cernadas JR e col, 2010; Giavina-Bianchi P e col, 2013; Madrigal-Burgaleta R e col, 2013).

A RHM imediata induzida por beta-lactâmicos (BL) é um modelo clássico de reação mediada por mecanismos imunológicos específicos, mediada por anticorpos IgE. Esses antibióticos se ligam covalentemente a proteínas carreadoras, podendo ser reconhecidos pelo sistema imunológico, embora os detalhes de como isso ocorra ainda não sejam totalmente esclarecidos (Doña I e col, 2014). Os BL continuam sendo a causa mais comum de RHM mediada por mecanismos imunológicos específicos. Caso a alergia ao BL for confirmada, e não for possível substituir o antibiótico, a DRM deve ser indicada (Torres MJ e col, 2010; Doña I e col, 2014; Mirakian R e col, 2015; Furness A e col, 2019).

Desde 1946, quando foi publicado a primeira DRM com BL, a maioria das séries de casos publicadas descreve pacientes com reações imediatas, usando protocolos via oral ou parenteral (endovenoso e intramuscular). A DRM com BLs é um procedimento eficaz e seguro, e nenhuma morte foi relatada nos últimos 15 anos. Não há publicação de grandes estudos comparativos entre as vias oral e parenteral de dessensibilização e ambos foram utilizados com sucesso em DRM com BLs. A via oral apresenta reações alérgicas de início mais lento e potencialmente mais graves, quando comparadas com a via

endovenosa, na qual ocorre identificação das reações mais precocemente. Na prática, como a via oral é mais rápida e fácil de ser aplicada, e é um protocolo seguro e eficaz para ser utilizado, acaba sendo o mais comumente aplicado para DRM com BLs, mesmo quando o antibiótico terapêutico deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, como, por exemplo, no uso da penicilina benzatina para tratamento da sífilis gestacional. Até o momento, não existe um protocolo de dessensibilização universal ou consensual a medicamentos para reações de hipersensibilidade com BLs. Todas as dessensibilizações para BLs devem ser aplicadas por equipes especializadas, médicos especialistas em alergia e imunologia, em ambiente hospitalar, na presença de estrutura de ressuscitação (Borish L e col, 1987; Torres MJ e col, 2010; Scherer K e col, 2013; Castells Guitart MC e col, 2014; Mirakian R e col, 2015; Garcia JFB e col, 2017).

2. Justificativa

Estudos que envolvam a sífilis gestacional são de extrema importância e relevância, pois sua incidência vem aumentando e a infecção está associada à alta morbidade da mãe e do feto, além de representar uma causa prevenível de mortalidade fetal e neonatal. O diagnóstico e, consequentemente, manejo equivocados da alergia à penicilina têm altas prevalências, prejudicando a abordagem da sífilis gestacional. Não há estudos bem desenhados e com número adequado de participantes avaliando o manejo da sífilis gestacional em mulheres com história de alergia à penicilina.

3. Hipótese

A administração da penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia ao antibiótico através de algoritmo que estratifica o risco das pacientes serem reexpostas à penicilina, utilizando informações clínico-laboratoriais, é eficaz e segura.

4. Objetivo

4.1 Objetivo Principal:

1. Avaliar a eficácia e a segurança de algoritmo de administração da penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina.

4.2 Objetivos Secundários:

1. Estratificar os riscos para orientar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina através da anamnese, testes cutâneos (teste de punctura e intradérmico) e IgE sérica específica.
2. Avaliar a eficácia e segurança dos protocolos de dessensibilização para penicilina, comparando os protocolos oral e endovenoso.
3. Avaliar os testes cutâneos (teste de punctura e intradérmico) e a IgE sérica específica como testes auxiliares no diagnóstico de alergia à penicilina e como biomarcadores do desfecho da dessensibilização

5. Métodos

Estudo experimental prospectivo que avaliou a eficácia e segurança de algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina. As participantes foram submetidas a algoritmo que estratificou os riscos para orientar a reexposição à penicilina através da anamnese, testes cutâneos de leitura imediata e IgE sérica específica. O estudo também avaliou a eficácia e segurança dos protocolos de dessensibilização para penicilina, comparando os protocolos via oral e endovenoso (**Figura 4**).

O estudo foi realizado na cidade de São Paulo, no Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no período de 2015 a 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas FMUSP (CAPPesq, protocolo 28897219.0.0000.0068) (**Anexo A**) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e a Conferência Internacional sobre Diretrizes de Harmonização para Boas Práticas Clínicas. Todas as participantes assinaram o Consentimento Livre e Esclarecido por escrito (**Anexo B**), antes de serem incluídas na pesquisa.

A população estudada e atendida envolveu as gestantes com sífilis e história de alergia a penicilina encaminhadas das Unidades Básicas de Saúde (UBS) da Cidade e Estado de São Paulo ao Serviço Terciário “Ambulatório Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP” para serem avaliadas por especialista. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que gestantes com histórico de alergia à penicilina e sífilis gestacional sejam encaminhadas a serviço terciário para atendimento especializado. A Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP é um centro de referência no tratamento de pacientes com RHM.

As gestantes com história clínica de reação de hipersensibilidade imediata à penicilina, diagnóstico confirmado de sífilis e que não tinham sido adequadamente

tratadas foram incluídas no estudo. A anamnese incluiu um questionário clínico específico desenvolvido no estudo (**Anexo C**) que detalhou a gravidez, a sífilis e a história de alergia imediata à penicilina. Os critérios de exclusão envolveram pacientes sem sífilis gestacional confirmada e/ou sem manifestações clínicas compatíveis com reações de hipersensibilidade imediata à penicilina.

O diagnóstico de sífilis gestacional envolveu a positividade em qualquer teste diagnóstico para sífilis disponibilizado nas UBS - teste rápido para sífilis, testes treponêmicos e não treponêmicos - em títulos crescentes quando o teste possibilitar comparação em relação ao exame anterior e quando houver exame anterior para comparação, ou qualquer teste positivo na ausência de tratamento adequado para a doença. O tratamento considerado adequado para sífilis gestacional envolveu o uso de Penicilina Benzatina, doses determinadas de acordo com o estadiamento clínico da doença conforme já elucidado na **Tabela 3**, concluído pelo menos 30 dias antes do parto e com a realização do tratamento do parceiro sexual da gestante concomitante ao tratamento da mesma.

A avaliação e abordagem das pacientes incluídas no estudo seguiu o algoritmo proposto pelo estudo (**Figura 4**). Primeiramente foi realizada anamnese clínica detalhada (**Anexo C**), com atenção especial aos aspectos relacionados à reação de hipersensibilidade imediata relatada, a sífilis e a gravidez. Então, as pacientes foram submetidas aos testes cutâneos de leitura imediata e colheram sangue para a realização da dosagem de IgE sérica específica para penicilina.

O algoritmo estratifica o risco para alergia à penicilina, considerando o risco associado exclusivamente à história clínica, o resultado dos testes cutâneos e da dosagem sérica de IgE sérica específica. Portanto, pacientes com história clínica sugestiva de alergia à penicilina, e/ou teste cutâneo de leitura imediata positivo (teste de punctura e/ou

intradérmico), e/ou IgE sérica específica positiva foram consideradas de alto risco para nova RHI à penicilina e a dessensibilização foi indicada.

Pacientes que apresentaram história clínica não sugestiva de alergia à penicilina e testes cutâneos e IgE sérica específica para penicilina negativos foram consideradas de baixo risco para alergia à penicilina e então submetidas ao teste de provocação com o antibiótico sob supervisão médica. Optou-se pelo procedimento de provocação endovenoso pelo início das reações, quando presentes, serem mais rápidas em relação aos protocolos de provocação via oral, que dependem do tempo de absorção do trato gastrointestinal para atingir nível sérico suficiente e então desencadear sintomas.

Figura 4: Algoritmo para guiar a reexposição a penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

5.1 Avaliação clínica

Todas as pacientes foram avaliadas clinicamente de maneira detalhada e padronizada, através de um questionário clínico específico desenvolvido pelos pesquisadores do presente estudo, ilustrado no **Anexo C**. Tal questionário contém a data do atendimento no serviço terciário realizado em nosso ambulatório, dados de identificação das pacientes, telefone, e-mail, endereço, procedência, idade, estado civil, escolaridade, profissão, idade gestacional no momento do diagnóstico de sífilis gestacional e no momento do atendimento no serviço terciário. Dados da história da doença atual, como o diagnóstico da sífilis gestacional, tratamento realizado, com qual medicação e doses recebidas, tratamento do parceiro atual e do momento da infecção. Contempla também informações detalhadas sobre a reação de hipersensibilidade imediata inicial à penicilina, como por exemplo: idade da paciente no momento da reação, qual

(quais) medicação (medicações), dose (doses) e via de administração da mesma, que a paciente recebeu por ocasião da reação, tempo de início dos sintomas após aplicação da medicação, sintomas apresentados, tratamento realizado, se a reação foi assistida por atendimento médico, tempo entre tratamento e estabilização clínica, se precisou de tratamento nos dias seguintes a reação, se no momento da reação estava em uso de outros medicamentos, se recebeu penicilina ou outros beta-lactâmicos após o evento inicial, e se repetiu reação de hipersensibilidade aos beta-lactâmicos ou a outros medicamentos após o evento inicial. Tal questionário aborda a história mórbida pregressa do paciente, indagando sobre passado de outras alergias, doenças atópicas, comorbidades pessoal ou gestacional e hábitos de vida. Foi elucidado também a história mórbida familiar de alergias e doenças atópicas.

No estudo, desenvolvemos critérios para definir e diferenciar a história clínica sugestiva ou não sugestiva para alergia à penicilina, estratificando o risco de apresentar nova RHI à penicilina na reexposição ao medicamento para o tratamento de sífilis gestacional. As gestantes que apresentavam 2 dos 3 critérios abaixo eram consideradas com história clínica sugestiva de alergia à penicilina.

5.1.1 Critérios Clínicos para Diferenciar História Clínica Sugestiva ou Não Sugestiva de Alergia à Penicilia

1. Reação com manifestações clínicas compatíveis com reação de hipersensibilidade imediata: anafilaxia e/ou manifestações cutâneas (urticária, angioedema), respiratórias (falta de ar, broncoespasmo, queda de saturação, cianose de extremidades), cardiovasculares (queda de pressão arterial, alteração de consciência),

gastrointestinais (dor abdominal, vômitos, diarreia) e outros sintomas (desmaio, crise convulsiva, fraqueza).

2.RHI inicial há 10 anos ou menos da data atual;

3.Sem reexposição aos beta-lactâmicos após a reação inicial ou sem reexposição aos beta-lactâmicos com tolerância após a reação inicial. Exemplo: a paciente recebeu algum beta-lactâmico (amoxicilina, amoxicilina e ácido clavulânico, cefalexina, dentre outros) após a reação inicial e não tolerou o uso desse beta-lactâmico, ou seja, apresentou também reações alérgicas ao uso de outro beta-lactâmico. Ou, se a paciente não recebeu outro beta-lactâmico após a reação alérgica inicial.

5.2 Testes auxiliares

As pacientes foram submetidas a testes de avaliação *in vivo* e *in vitro*. Foram realizados testes cutâneos de leitura imediata (prick test e teste intradérmico) com penicilina G potássica e IgE sérica específicas para penicilina G e penicilina V, aferidas pelo sistema ImmunoCap, Thermo Fisher Scientific.

5.2.1 Teste de Punctura

Antes da realização dos testes cutâneos, certificou-se que a paciente não estava fazendo uso de outras medicações, como anti-histamínicos, que possam interferir na resposta do teste. O teste cutâneo deve ser realizado imediatamente antes da administração da medicação envolvida na reação (Castells M e col, 2019; Shenoy ES e col, 2019).

Materiais necessários:

- Solução estéril de cloreto de sódio isotônico – Soro Fisiológico 0,9% - controle negativo

- Solução de Histamina, 10 mg/ml – controle positivo
- Frasco de penicilina G potássica com 5 milhões UI - reagente

Preparo das soluções:

Solução estoque: validade de 7 dias sob refrigeração de 2 a 8°C.

Realizamos a diluição da Penicilina Cristalina 5.000.000UI (conferir data de fabricação e validade) correspondente a 2ml, acrescentando 8ml de Soro Fisiológico 0,9% (conferir data de fabricação e validade) ao próprio frasco de penicilina. Então, somamos os 10ml de solução gerada no frasco de penicilina G à 90ml de SF0,9%. Dessa maneira, a nova solução terá a concentração de 50.000 UI/ml de penicilina G. Deve-se realizar o procedimento em dupla checagem, ou seja, duas pessoas acompanham e realizam o preparo das soluções checando todos os passos das diluições em conjunto, e identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento. Essa solução será identificada como **Solução Estoque**.

Solução diária para realização do teste cutâneo: validade de 24h sob refrigeração de 2 a 8°C.

Aspirar 2ml da **solução estoque** e diluir em 8ml de SF0,9%. A nova solução terá concentração de 10.000 UI/ml de penicilina G. Deve-se realizar as diluições em dupla checagem e identificar o frasco, com nome do reagente, concentração, data de preparo e validade.

Metodologia:

Realizar assepsia da pele com algodão e álcool 70%.

Aspirar 1ml da solução diária com 10.000UI/ml de penicilina G – reagente.

Aspirar em outra seringa 1ml de SF 0,9% - controle negativo.

Separar o frasco de histamina para realizar o teste de punctura – controle positivo

Pingar 1 gota do controle positivo, 1 gota do controle negativo e 1 gota do reagente (10.000UI/ml de penicilina G) em locais distintos da pele, com distância mínima de 2 cm entre eles, em pele íntegra, como, por exemplo, na face anterior do antebraço. Realizar a punctura com punctor descartável (ângulo de 90 graus em relação a pele e realizar movimento de rotação) ou agulha (segurar quase paralelamente à pele, com bisel para cima, realizar pequena pressão através da gota e elevar ligeiramente a ponta da agulha sem provocar sangramento), utilizar material exclusivo em cada controle e no reagente. Enxugar a gota com algodão ou papel absorvente exclusivo para cada uma das soluções, com cuidado para não encostar ou misturar as soluções. Aguardar junto ao paciente por 15 minutos para a leitura.

Proceder à leitura:

Teste negativo: não houve formação de lesão endurecida, pápula, no local da aplicação, nem alteração na cor da pele, prurido ou qualquer outro sintoma.

Teste positivo: houve formação de lesão endurecida, pápula, no local da aplicação da solução de penicilina G, de maior intensidade e diâmetro da observada no teste controle negativo, com pelo menos 3mm de diferença entre elas.

5.2.2 Teste Intradérmico

Utilizar o mesmo material do teste de punctura.

Injetar 0,02 ml a 0,05 ml de SF 0,9% (solução controle negativo) e da solução de penicilina G 10.000 UI/ml (solução reagente) via intradérmica, utilizando agulha 13X4 ou similar na face anterior do antebraço, com pele íntegra, em locais distintos da pele e com distância mínima de 2 cm entre cada solução, com a formação de pápula característica em ‘casca de laranja’.

Aguardar junto ao paciente por 15 min e proceder à leitura:

Teste negativo: não houve formação de lesão endurecida, pápula, no local da aplicação, nem alteração na cor da pele, prurido ou qualquer outro sintoma.

Teste positivo: houve formação de lesão endurecida, pápula, no local da aplicação da solução de penicilina G, de maior intensidade e diâmetro da lesão inicial observada na aplicação do reagente e no teste controle com SF 0,9%, com pelo menos 3 mm de diferença entre elas.

Se a leitura do teste de punctura ou intradérmico for positiva, o diagnóstico de alergia à penicilina é confirmado e a paciente foi encaminhada para realizar dessensibilização à penicilina cristalina, a fim de garantir o tratamento seguro e adequado para a doença.

5.3 Protocolo de Provocação Endovenosa

A provocação endovenosa foi realizada nos pacientes com história clínica de hipersensibilidade imediata à penicilina não sugestiva, segundo os critérios clínicos, IgE sérica específica para penicilina negativas (Penicilina G, Penicilina V) e testes cutâneos de leitura imediata (Prick teste e teste Intradérmico) para penicilina negativos.

Se a paciente apresentou todos os passos do algoritmo descritos acima negativos, realizamos o protocolo de provocação da medicação sob supervisão médica. O protocolo de provocação envolve a administração da Penicilina Cristalina 5.000.000UI em 3 passos, 1%, 9% e 90% da dose total. A Provocação é realizada em 3 etapas, conforme a descrição a seguir:

Preparo e diluição das soluções:

Realizamos a diluição da Penicilina Cristalina 5.000.000UI (correspondente a 2ml) acrescentando 8ml de Soro Fisiológico 0,9% ao próprio frasco de penicilina. Então, somamos os 10ml de solução gerados no frasco de penicilina cristalina a 90ml de SF0,9%,

gerando a **Solução I de 50.000UI/ml**. Então, diluímos 10ml da Solução I em 90ml de SF0,9%, gerando a **Solução II de 5.000UI/ml**. E, diluímos 10ml da Solução II em 90ml de SF0,9%, gerando a **Solução III de 500UI/ml**.

A **primeira etapa da provocação** envolve a administração da **Solução III**, a solução mais diluída ou menos concentrada, administrada de maneira endovenosa, por 30 minutos, em bomba de infusão contínua na velocidade de 200ml/h. O paciente deve ser examinado clinicamente e ter o controle dos sinais vitais antes da realização da provocação, 15 minutos após o início do procedimento e ao término do mesmo. Caso o paciente não apresente sintomas e mantenha o exame físico e os sinais vitais estáveis, devemos prosseguir para a segunda etapa da provocação.

A **segunda etapa da provocação** envolve a administração da **Solução II**, administrada de maneira endovenosa, por 30 minutos, em bomba de infusão contínua na velocidade de 200ml/h. O paciente deve ser examinado clinicamente e ter o controle dos sinais vitais antes da realização da provocação, 15 minutos após o início do procedimento e ao término do mesmo. Caso o paciente não apresente sintomas e mantenha o exame físico e os sinais vitais estáveis, devemos prosseguir para a terceira etapa da provocação.

A **terceira etapa da provocação** envolve a administração da **Solução I**, administrada de maneira endovenosa, por 30 minutos, em bomba de infusão contínua na velocidade de 200ml/h. Alguns pacientes apresentam dor ou desconforto ao longo da administração dessa solução devido à concentração do medicamento. Caso isso ocorra, podemos diminuir a velocidade de infusão para 100ml/h. O paciente deve ser examinado clinicamente e ter o controle dos sinais vitais antes da realização da provocação, 15 minutos após o início do procedimento e ao término do mesmo.

Ao final do procedimento, se o paciente não apresentar sintomas e manter o exame físico e os sinais vitais estáveis, a provocação foi concluída com sucesso e o seu resultado

foi negativo, ou seja, a alergia a Penicilina foi descartada. Nesse caso, as pacientes receberam em nosso serviço a primeira dose do tratamento de sífilis gestacional com 2.400.000UI de penicilina benzatina IM e foram encaminhadas a UBS de origem para completar o tratamento de sífilis gestacional com mais 2 doses semanais de penicilina benzatina 2.400.000UI, IM, conforme o estadiamento clínico da doença (**Tabela 3**).

Caso a paciente tenha apresentado sintomas ou alterações no exame físico ou no controle dos sinais vitais, o procedimento foi interrompido imediatamente e a paciente assistido clinicamente, recebendo todo tratamento necessário para controle clínico. E então, encaminhada para realização do protocolo de dessensibilização por apresentar provocação positiva e ter o diagnóstico de alergia à penicilina confirmado. Foi considerado reação leve ao procedimento de provocação quadro clínico limitados a pele como prurido, eritema, urticária, angioedema; reação moderada, vômito, pré-síncope, dispneia, estridor, sibilo ou outros sintomas IgE mediados sem evolução para anafilaxia; reação grave, hipotensão, hipóxia e quadro clínico de anafilaxia.

5.4 Protocolo de Dessensibilização

Caso a paciente tenha apresentado alguma das avaliações descritas anteriormente positiva, a mesma foi considerada de alto risco para nova reação de hipersensibilidade imediata à penicilina, e então, encaminhada para realizar o procedimento de dessensibilização, conforme já elucidado no algoritmo da **Figura 4**. A dessensibilização é reservada para situações clínicas nas quais não há alternativa terapêutica eficaz e deve ser realizada em ambiente hospitalar. O paciente deve estar estável clinicamente e com comorbidades, como asma e cardiopatias, controladas. Se houver tratamento com betabloqueador, tal medicação deve ser suspensa, pois pode interferir na ação terapêutica da adrenalina, caso ela seja necessária. Não há indicação para realizar pré-medicação

antes do procedimento, com anti-histamínicos e corticoides, pois tais medicamentos não necessariamente evitam as reações anafiláticas e podem mascarar o início dos sintomas de tais reações. A paciente deve estar com acesso venoso preparado e com as medicações necessárias para o tratamento de uma possível reação anafilática prescritas. Deve-se aplicar a dose de penicilina recomendada para a fase clínica da sífilis que a paciente se encontra após o término da dessensibilização.

Foi considerado reação leve ao procedimento de dessensibilização quadro clínico limitados a pele como prurido, eritema, urticária, angioedema; reação moderada, vômito, pré-síncope, dispneia, estridor, sibilo ou outros sintomas IgE mediados sem evolução para anafilaxia; reação grave, hipotensão, hipóxia e quadro clínico de anafilaxia.

No início do estudo, todas as pacientes estavam sendo dessensibilizadas por meio de protocolo de dessensibilização por via oral. Após a observação de algumas reações durante os procedimentos de dessensibilização via oral, os pacientes passaram a ser randomizados para serem submetidos à dessensibilização por meio dos protocolos oral ou endovenoso. Para evitar fator de confusão, nenhuma pré-medicação foi administrada antes dos procedimentos de dessensibilização. Porém, em uma análise intermediária, notamos um índice preocupante de reações anafiláticas durante o protocolo de dessensibilização oral, uma delas com contrações uterinas, e nenhuma reação anafilática nas pacientes submetidas ao protocolo de dessensibilização endovenosa. Nesse momento, foi decidido interromper a randomização e aplicar apenas o protocolo de dessensibilização endovenoso.

5.4.1 Protocolo de Dessensibilização Oral – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O protocolo de dessensibilização oral para Pen-V-oral está descrito na **Tabela 6** abaixo. O intervalo entre as doses administradas é a cada 15 minutos e o tempo total do procedimento é de 3 horas. A dose cumulativa final é de aproximadamente 1,2 milhões de UI de fenoximetilpenicilina potássica.

Deve-se observar o paciente por 15 minutos após o término do protocolo de dessensibilização e então administrar a penicilina na dose recomendada para o tratamento da sífilis. Deve-se reavaliar o paciente 20 minutos e 1 hora após a administração da medicação.

Caso o paciente necessite de doses subsequentes da medicação, a mesma pode ser administrada num período de até 28 dias, visto que, a dessensibilização gera um estado de tolerância imunológica transitória com duração proporcional a meia vida do medicamento em questão. Após tal período, caso o paciente precise da medicação novamente, é necessário realizar outro procedimento de dessensibilização.

Caso o paciente apresente sintomas leves durante o procedimento, conforme descrito anteriormente, os mesmos devem ser tratados adequadamente e o procedimento deve continuar após controle da reação, até que o paciente tolere receber a dose alvo. Para reações moderadas a graves, deve ser realizado o tratamento adequado para controle dos sintomas e dar continuidade ao procedimento apenas com o paciente estabilizado clinicamente e reduzir a dose em pelo menos 10 vezes para dar continuidade à dessensibilização.

Ao completar o procedimento de dessensibilização, as pacientes receberam em nosso serviço a primeira dose do tratamento de sífilis gestacional com 2.400.000UI de penicilina benzatina IM e foram encaminhada a UBS de origem para completar o

tratamento de sífilis gestacional com mais 2 doses semanais de penicilina benzatina 2.400.000UI, IM, conforme estadiamento clínico da doença (**Tabela 3**). Após receber a primeira dose de penicilina benzatina em nosso serviço, as pacientes permaneceram em observação por mais 1 hora, e então receberam alta com o resultado dos testes cutâneos negativos e o procedimento de dessensibilização negativo.

Preparo das soluções de pen-V-oral para o Protocolo de Dessensibilização

Via oral:

Preparo da Solução I: Separar 3 comprimidos de Pen-V-oral (1 comprimido = 500.000UI de fenoximetilpenicilina potássica) e diluir em 30ml de água filtrada. A nova solução terá concentração de **50.000UI/ml** de fenoximetilpenicilina potássica. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Preparo da Solução II: Aspirar 1ml da solução de 50.000UI/ml de fenoximetilpenicilina potássica e adicionar 9ml de água filtrada. A nova solução terá concentração de **5.000UI/ml** de fenoximetilpenicilina potássica. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Preparo da Solução III: Aspirar 2ml da solução de 5.000UI/ml de fenoximetilpenicilina potássica e adicionar 8ml de água filtrada. A nova solução terá concentração de **1.000UI/ml** de fenoximetilpenicilina potássica. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Tabela 6: Protocolo de Dessensibilização Oral – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Dose	Solução	Volume administrado em ml	Dose administrada em UI	Dose cumulativa
Placebo	0	0,5	0	0
1	III	0,1	100	100
2	III	0,3	300	400
3	III	0,6	600	1.000
4	II	0,3	1.500	2.500
5	II	0,7	3.500	6.000
6	I	0,1	5.000	11.000
7	I	0,3	15.000	26.000
8	I	0,6	30.000	56.000
9	I	2,0	100.000	156.000
10	I	4,0	200.000	356.000
11	I	8,0	400.000	756.000
12	I	8,0	400.000	1.156.000

Fonte: Adaptado do protocolo descrito por Wendel et al. N Engl J Med 1985; 312:1229-

32.

5.4.2 Protocolo de Dessensibilização Endovenoso - Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

O protocolo de dessensibilização endovenoso para a penicilina G potássica está descrito na **Tabela 7** abaixo. As doses são administradas durante 15 minutos. Apenas o último passo da etapa III, que envolve a administração da solução III, é realizada em um intervalo de tempo maior, aproximadamente 40min, até concluir a administração total da solução III. Lembrar de preencher o equipo, entre a bolsa de solução a ser administrada e o acesso venoso do paciente, com a solução a ser administrada. Alguns equipos podem

conter até 25ml ou mais de solução. O tempo total do procedimento é de aproximadamente 4 horas. A dose cumulativa final é de 1 milhão de UI de penicilina G potássica.

Deve-se observar o paciente por 30 minutos após o término do protocolo de dessensibilização e então administrar a medicação na dose recomendada, no caso, a primeira dose para o tratamento de sífilis gestacional. Caso o paciente necessite de doses subsequentes da medicação, a mesma pode ser administrada num período de até 28 dias, sem a necessidade de nova dessensibilização, visto que, a dessensibilização gera um estado de tolerância imunológica transitória com duração proporcional a meia vida do medicamento em questão. Após tal período, caso o paciente precise da medicação novamente, é necessário realizar outro procedimento de dessensibilização.

Caso o paciente apresente sintomas leves durante o procedimento, conforme descrito anteriormente, os mesmos devem ser tratados adequadamente e o procedimento deve continuar após controle da reação, até que o paciente tolere receber a dose alvo. Para reações moderadas a graves, deve ser realizado o tratamento adequado para controle dos sintomas e dar continuidade ao procedimento apenas com o paciente estabilizado clinicamente e reduzir a dose em pelo menos 10 vezes para dar continuidade à dessensibilização. Vale lembrar que é muito comum o paciente apresentar tontura ou fraqueza ao se levantar do leito após ou durante o procedimento por resposta vagal ao período prolongado de repouso.

Ao completar o procedimento de dessensibilização, as pacientes receberam em nosso serviço a primeira dose do tratamento de sífilis gestacional com 2.400.000UI de penicilina benzatina IM e foram encaminhadas a UBS de origem para completar o tratamento de sífilis gestacional, conforme estadiamento clínico da doença (**Tabela 3**). Após receber a primeira dose de penicilina benzatina em nosso serviço, as pacientes

permaneceram em observação por mais 1 hora, e então receberam alta com o resultado dos testes cutâneos negativos e o procedimento de dessensibilização negativo.

Preparo das soluções para o Protocolo de Dessensibilização Endovenoso:

Solução Estoque: Penicilina G Potássica 50.000UI/ml, que já foi preparada para realizar a diluição do medicamento para a realização dos testes cutâneos.

Preparo da solução I: Deve-se aspirar 0,2ml da **solução estoque**, de 50.000UI/ml de penicilina, e diluir em uma bolsa de 249,8ml de SF 0,9%. Assim, a nova solução terá 10.000UI em 250ml de solução, correspondente à concentração de **40UI/ml**. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Preparo da solução II: Deve-se aspirar 2ml da **solução estoque** de 50.000UI/ml de penicilina, e diluir em 248ml de SF0,9%. Assim, a nova solução terá 100.000UI em 250ml de solução, correspondente à concentração de **400UI/ml**. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Preparo da solução III: Deve-se aspirar 20ml da **solução estoque** de 50.000UI/ml de penicilina, e diluir em 230ml de SF0,9%. Assim, a nova solução terá 1.000.000UI em 250ml de solução, correspondente à concentração de **4.000UI/ml**. Deve-se identificar o frasco com o nome do reagente, nova concentração, data de preparo e vencimento e realizar tal procedimento em dupla checagem.

Tabela 7: Protocolo de Dessensibilização Endovenoso – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Dose	Solução	Vel. infusão	Vol. infundido	Dose administrada	Dose cumulativa
1	1	2ml/h	0,5ml	20 UI	20 UI
2	1	5ml/h	1,25ml	50 UI	70 UI
3	1	10ml/h	2,5ml	100 UI	170 UI
4	1	20ml/h	5ml	200 UI	370 UI
5	2	5ml/h	1,25ml	500 UI	870 UI
6	2	10ml/h	2,5ml	1.000 UI	1.870 UI
7	2	20ml/h	5ml	2.000 UI	3.870 UI
8	2	40ml/h	10ml	4.000 UI	7.870 UI
9	3	10ml/h	2,5ml	10.000 UI	17.870 UI
10	3	20ml/h	5ml	20.000 UI	37. 870 UI
11	3	40ml/h	10ml	40.000 UI	77. 870 UI
12	3	80ml/h	20ml	80.000 UI	157.870 UI
13	3	160ml/h	40ml	160.000UI	317.870 UI
14	3	320ml/h	172,5ml	690.000UI	1.007.870UI

Fonte: Adaptado do protocolo descrito por Castells MC et al. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 574-80(20).

5.5 Análise Estatística

Todas as variáveis contínuas foram expressas em médias e seus intervalos. As comparações entre 2 grupos foram feitas com o teste *t student* de amostra não pareada. As variáveis categóricas foram apresentadas em números e porcentagens, sendo analisadas pelo teste exato de Fisher.

Os grupos com histórias clínicas consideradas de risco alto ou baixo para nova RHI foram comparados quanto a idade (teste *t student*), idade gestacional (teste *t student*),

porcentagem de testes cutâneos positivos (teste exato de Fisher) e porcentagem de anafilaxia como RHI inicial (teste exato de Fisher).

O teste cutâneo e a IgE sérica específica foram avaliados como potenciais biomarcadores para prever o desfecho dos testes de provocação e dessensibilização (teste exato de Fisher). O estudo também comparou o protocolo de dessensibilização endovenoso com o protocolo via oral (teste exato de Fisher).

A eficácia do algoritmo foi determinada como a porcentagem de pacientes cuja sífilis pode ser tratada com penicilina; e a segurança, como a porcentagem de tratamentos administrados sem a ocorrência de novas RHI moderada/grave. A eficácia da dessensibilização foi determinada pela porcentagem das pacientes que completaram a dessensibilização; e a segurança dos protocolos de dessensibilização, através das porcentagens das pacientes que realizaram a dessensibilização sem apresentar nova RHI moderada/grave.

A análise foi realizada com o software GraphPad Prism (versão 6.0a) e valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

6. Resultados

No estudo, foi desenvolvido um algoritmo para orientar a reexposição das gestantes à penicilina por meio de teste de provocação ou de dessensibilização rápida a medicamentos. O algoritmo que estratifica o risco das pacientes apresentarem nova RHI à penicilina durante a reexposição ao antibiótico foi analisado quanto a sua eficácia e segurança.

Incluímos 91 gestantes com sífilis confirmadas por exames laboratoriais e história de RHI à penicilina. Como as pacientes não apresentavam tratamento prévio adequado para sífilis documentado, a penicilina foi indicada para o tratamento de todas as gestantes.

As médias das idades e das idades gestacionais no momento da avaliação inicial das pacientes foram 25,1 anos (variação, 14 a 42 anos) e 19,8 semanas (variação, 5 a 38 semanas), respectivamente (**Tabela 8**). Treze pacientes chegaram em nosso Serviço para receber atendimento médico especializado com 31 semanas de gestação ou mais. Apesar da idade gestacional avançada para a conclusão do tratamento de sífilis gestacional de maneira adequada - completar todas as doses de penicilina benzatina indicadas de acordo com o estadiamento da doença em até 30 dias antes do parto - essas pacientes também foram tratadas. Nesses casos, mesmo que o tratamento não fosse considerado adequado para sífilis gestacional, optou-se por garantir nível sérico de penicilina benzatina para o feto ainda no período intra-útero a fim de iniciar o tratamento para sífilis congênita o quanto antes e diminuir os riscos de sequelas neonatais.

Tabela 8: Comparação das características das gestantes com história clínica sugestiva e não sugestiva para alergia à penicilina

Características	População total	História clínica sugestiva para alergia à penicilina	História clínica não sugestiva para alergia à penicilina	Significância estatística (p<0,05)
Idade média em anos (intervalo)	25,1 (14 a 42)	25,2 (15 a 42)	25 (14 a 42)	Sem significância estatística
Idade gestacional média em semanas (intervalo)	19,8 (5 a 38)	18,4 (6 a 33)	21,6 (5 a 38)	Sem significância estatística
≥ 2 critérios clínicos para história clínica de alto risco	56%	100%	0%	Crítérios de definição
Primeiro critério para história clínica de alto risco	49,5%	100%	25%	Com significância estatística p<0,01
Segundo critério para história clínica de alto risco	67%	74,5%	17,5%	Com significância estatística p<0,01
Terceiro critério para história clínica de alto risco	47,3%	70,6%	17,5%	Com significância estatística p<0,01
Teste Intradérmico positivo	7,7%	13,72%	0%	Com significância estatística p=0,02
Anafilaxia como apresentação da RHI inicial	46,2%	56,9%	17,5%	Com significância estatística p<0,01

Primeiro critério: História sugestiva de RHI à Penicilina

Segundo critério: RHI à Penicilina nos últimos 10 anos

Terceiro critério: Sem reexposição tolerada aos beta-lactâmico após evento inicial de RHI

Estratificamos nossas pacientes de acordo com o risco de apresentarem novo evento de RHI à penicilina durante a reexposição ao medicamento. As pacientes relataram RHI inicial, em média, 13,8 anos (variação, 1 a 40 anos) antes de serem incluídas no

estudo, 49,5% delas tendo a reação nos últimos dez anos. Em 61 das 91 pacientes (67,03%), as RHM iniciais eram compatíveis com reações do tipo IgE mediada e 47,3% dessas pacientes não tinham sido reexpostas a um antibiótico beta-lactâmicos após a reação inicial ou foram expostas e não toleraram. As pacientes que tinham dois dos três critérios clínicos (manifestação clínica da reação inicial compatível com RHI; RHI à penicilina nos últimos 10 anos; nenhuma reexposição tolerada a antibióticos beta-lactâmicos após a reação inicial) foram consideradas como tendo história clínica sugestiva para alergia à penicilina e também por constituírem uma população de gestantes, foram classificadas como pacientes de alto risco para reação de hipersensibilidade imediata à penicilina e então submetidas à dessensibilização, independentemente do testes complementares realizados (**Figura 5**).

A comparação das gestantes com história clínica sugestiva ou não sugestiva para alergia à penicilina não mostrou diferenças estatísticas quanto a idade e idade gestacional das pacientes no momento da inclusão no estudo. As pacientes com história clínica sugestiva para alergia à penicilina apresentaram maior positividade ($p=0,02$) no teste intradérmico do que as pacientes com história clínica não sugestiva. Esse grupo também apresentou maior taxa de anafilaxia como RHI inicial ($p<0,01$) (**Tabela 8**).

Figura 5: Estratificação de risco para novo evento de RHI à penicilina com base nos critérios clínicos de história de alergia à penicilina da população do estudo

As RHI iniciais à penicilina da população do estudo envolveram 43% de quadros clínicos compatíveis com anafilaxia, 51% com manifestações cutâneas (urticária, angioedema), 34% respiratórias (falta de ar, broncoespasmo, queda de saturação, cianose de extremidades), 19% cardiovasculares (queda de pressão arterial, alteração de consciência), 4% gastrointestinais (dor abdominal, vômitos, diarreia) e 3% com outros sintomas (desmaio, crise convulsiva, fraqueza), conforme detalhado **na Figura 6**.

Figura 6: Manifestações clínicas das RHI iniciais à penicilina da população do estudo

Nenhuma gestante apresentava outras infecções (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou HIV) no momento do atendimento em nosso serviço. De todas as gestantes avaliadas, 14 (15,4%) gestantes referiam outras RHMs, no caso, aos anti-inflamatórios não esteroidais, mas negavam o uso de tais medicamentos no momento da RHI inicial à penicilina. Nenhuma paciente apresentava urticária aguda ou crônica espontânea ou desencadeada por outros fatores.

Todas as gestantes com história não sugestiva para alergia à penicilina apresentaram IgE sérica específica para penicilina e testes cutâneos de leitura imediata (punctura e intradérmico) para penicilina negativos. Tais pacientes foram consideradas de baixo risco para alergia à penicilina no momento da reexposição ao medicamento e submetidas ao nosso protocolo de provocação endovenoso, com 5.000.000 UI de

Penicilina Cristalina administrada em 3 etapas: 1%, 9% e 90% da dose total, conforme já detalhado em **Métodos**. Todas as pacientes completaram o teste de provocação à penicilina sem ter RHI, ou seja, procedimento de provocação negativo. Apenas uma gestante apresentou reação 24 horas após o término do protocolo de provocação, caracterizada por erupção na face e tronco e foi considerada reação tardia e não imediata à penicilina. Tal paciente foi tratada com corticosteroide sistêmico por 3 dias e a reação clínica foi resolvida em 48 horas. Essa paciente recebeu tratamento medicamentoso alternativo para sífilis gestacional, seu bebê nasceu sem intercorrências e sífilis neonatal foi excluída. As demais pacientes completaram o tratamento da sífilis gestacional com penicilina benzatina e não apresentaram reações.

Todas as pacientes com história sugestiva para alergia à penicilina foram consideradas de alto risco para nova RHI à penicilina no momento da reexposição e foram dessensibilizadas. Elas tiveram ambos os testes de punctura e medidas de IgE séricas específicas para penicilinas negativas.

Das 51 pacientes com história sugestiva, 44 (86,27%) apresentaram testes intradérmicos negativos. Oito (18,18%), foram submetidas ao protocolo de dessensibilização oral e 36 (81,81%), ao protocolo de dessensibilização endovenoso. Todas as pacientes completaram a dessensibilização sem reações; ou seja, o procedimento de dessensibilização foi silencioso.

Entretanto, sete das 51 (13,72%) pacientes com história sugestiva tiveram testes intradérmicos positivos. Quatro dessas sete gestantes com teste intradérmico positivo apresentavam a RHI inicial à penicilina há mais de 10 anos e três nos últimos 10 anos. Todas apresentavam quadro clínico inicial compatível com RHI, envolvendo manifestação cutânea (urticária e/ou angioedema); seis pacientes apresentavam quadro clínico respiratório associado (falta de ar, broncoespasmo, queda de saturação ou cianose

de extremidades) e duas pacientes também apresentavam quadro clínico cardiovascular (queda de pressão arterial e desmaio). Todas as sete pacientes não tinham sido reexpostas aos beta-lactâmicos após o evento inicial (**Tabela 9**).

Três delas foram submetidas ao protocolo de dessensibilização via oral e reagiram durante o procedimento. As 3 pacientes reagiram no terceiro passo do protocolo de dessensibilização via oral, ou seja, com a solução I, a mais concentrada, já detalhada em **Métodos**. Duas pacientes completaram a dessensibilização após controle da RHI; porém, uma paciente não completou o procedimento pois apresentou reação anafilática, que incluiu contrações uterinas e necessitou de administração de adrenalina intramuscular. O procedimento de dessensibilização foi então suspenso, a paciente recebeu tratamento medicamentoso alternativo para sífilis gestacional e seu bebê nasceu sem intercorrências, sendo a sífilis neonatal excluída. As quatro pacientes restantes com testes intradérmicos positivos foram submetidas ao protocolo de dessensibilização endovenoso e apenas uma reagiu durante o procedimento. Tal paciente apresentou sintoma de broncoespasmo na segunda fase do protocolo de dessensibilização endovenosa, ou seja, com a solução II, a de concentração intermediária, que foi controlado apenas com o uso de broncodilatador. Apesar desta paciente apresentar asma não controlada no momento da realização do procedimento de dessensibilização endovenosa, ou seja, diagnosticada antes do início do mesmo, o tratamento não pode ser postergado pela idade gestacional avançada da paciente, com o objetivo de se concluir o tratamento da sífilis gestacional de forma adequada, 30 dias antes do parto. Embora o broncoespasmo pudesse ser uma crise de asma não relacionada ao procedimento de dessensibilização, o mesmo foi considerado RHI à penicilina. Essa paciente apresentava história prévia de reação de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais, com quadro clínico de urticária, mas não estava em uso de tais medicamentos no momento da dessensibilização. Todas as

pacientes submetidas à dessensibilização endovenosa completaram o procedimento e o tratamento para sífilis gestacional.

Tabela 9: Caracterização das pacientes de alto risco para nova RHI à penicilina e teste intradérmico positivo

Paciente	Tempo da RHI inicial	Quadro clínico da RHI inicial	Reexposição aos beta-lactâmicos	Dessensibilização	Reação durante a dessensibilização
Paciente 1	Nos últimos 10 anos	Urticária, dispnéia	Nega	Endovenosa	Não
Paciente 2	Há mais de 10 anos	Urticária, dispnéia	Nega	Endovenosa	Não
Paciente 3	Nos últimos 10 anos	Urticária, dispneia, queda de pressão arterial	Nega	Endovenosa	Não
Paciente 4	Nos últimos 10 anos	Urticária, dispneia,	Nega	Via Oral	Reação grave - Anafilaxia, dessensibilização interrompida
Paciente 5	Há mais de 10 anos	Urticária, angioedema, queda de pressão arterial e desmaio	Nega	Endovenosa	Reação moderada - asma. Apresentava asma descontrolada antes do início do procedimento
Paciente 6	Há mais de 10 anos	Urticária, dispnéia	Nega	Via oral	Reação leve - Urticária
Paciente 7	Há mais de 10 anos	Urticária, dispnéia	Nega	Via oral	Reação leve - Urticária

Conforme a avaliação de todos os critérios - história clínica, testes cutâneos e IgE sérica específica para penicilinas - identificamos 43,95% (40/91) das pacientes como baixo risco e 56,04% (51/91) como alto risco para nova RHI à penicilina. Não houve diferenças estatísticas na idade e idade gestacional entre os dois grupos de risco (**Tabela 8 e Figura 7**). Testes intradérmicos positivos foram observados apenas no grupo de história sugestiva de RHI à penicilina. Houve uma associação estatisticamente significativa entre teste intradérmico positivo e reação imediata durante a dessensibilização ($p < 0,001$) e houve maior incidência de reação no protocolo de dessensibilização via oral em comparação ao protocolo intravenoso ($p = 0,016$).

O algoritmo analisado no presente estudo foi 97,8% eficaz e 97,8% seguro, uma vez que 89 das 91 gestantes com sífilis puderam ser tratadas com penicilina. Duas pacientes não completaram o tratamento devido a reações moderadas/graves; uma teve uma RHM imediata grave durante o procedimento de dessensibilização via oral e a outra, desenvolveu RHM tardia moderada após o procedimento de provocação ao medicamento, conforme detalhado acima.

Figura 7: Pacientes incluídas no estudo – Resultados

7. Discussão

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2018, 1% ou mais das gestantes realizando atendimento pré-natal foram diagnosticadas com sífilis, em metade dos países notificadores. A sífilis na gravidez é a segunda principal causa de natimortos em todo o mundo e também resulta em prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal e infecção em recém-nascidos. A sífilis gestacional deve ser tratada o mais rápido possível e o bebê ao nascer não precisa ser tratado se o tratamento da mãe for concluído há pelo menos 30 dias antes do parto. A gestante com infecção pelo *Treponema pallidum* e história clínica de alergia à penicilina deve ser encaminhada da atenção básica para um serviço de saúde secundário ou terciário para ser atendida por médico especialista em alergia e imunologia clínica (Khan DA e col, 2010; Knight Me e col, 2015; World Heath Organization. www.who.int/gho/sti/en/, 2020).

No Brasil, a incidência de sífilis congênita é superior à taxa de detecção da sífilis gestacional, evidenciando a falta de diagnóstico e tratamento inadequado. Em um estudo, 17,2% das gestantes com sífilis não compareceram ao pré-natal. Embora a adequação da assistência pré-natal às gestantes com sífilis nas capitais brasileiras, medida pelo índice de Kotelchuck modificado, ter sido de 82,4% em média, apenas 27,3% das unidades básicas de saúde relataram “sempre” ter disponível o teste rápido de sífilis e apenas 67,7% possuíam penicilina benzatina para tratamento das pacientes (Benzaken AS e col, 2019). A proporção de sífilis congênita causando óbito fetal variou de 6,2% a 17,2%, mostrando a necessidade de uma abordagem mais próxima e personalizada dessa população, a fim de compensar sua vulnerabilidade (MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

No presente estudo, 91 pacientes nos procuraram com idade gestacional de 19,8 semanas em média, permitindo a conclusão do tratamento em até 4 semanas antes do parto, mas representando um atraso no atendimento médico e uma exposição fetal

prolongada indesejada à infecção pelo *Treponema pallidum*. Devem ser feitos esforços para garantir que, após a confirmação do diagnóstico de sífilis gestacional, uma paciente com suspeita de alergia à penicilina tenha acesso rápido a atendimento médico especializado para permitir o melhor tratamento para a mãe e para o feto, o mais rápido possível.

O diagnóstico de alergia à penicilina foi confirmado em apenas 8,79% de nossas pacientes previamente rotulados como alérgicas, sete por testes intradérmicos positivos e em uma que apresentou reação tardia durante um teste de provocação ao medicamento. As RHM imediatas podem ser subdiagnosticadas como observado com os anti-inflamatórios não esteroides, ou sobrediagnosticadas como é o caso das reações à penicilina. Embora cerca de 10% dos pacientes hospitalizados sejam rotulados como alérgicos à penicilina, apenas cerca de 5% destes terão o diagnóstico confirmado em teste de provocação ao medicamento (Aun MV e col, 2014; Benzaken AS e col, 2019; Blumenthal KG e col, 2020). Esse rótulo equivocado é prejudicial, pois pacientes erroneamente designados como alérgicos à penicilina têm internações prolongadas, com maior morbidade e maior custo. A maioria dos pacientes com alergia à penicilina referida não é submetida a nenhuma avaliação para determinar a precisão ou persistência deste diagnóstico (Jerschow E e col, 2014; Macy E e col, 2014; Sacco KA e col, 2017). A avaliação formal de alergia à penicilina tem sido recomendada por várias entidades, incluindo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), e a Infectious Disease Society of America, entre outros. Nesse cenário, tem havido um aumento da conscientização e implementação de programas para desrotular os pacientes que estão erroneamente referidos como alérgicos à penicilina e diversos estudos têm demonstrado a importância e eficácia desses programas (MacFadden DR e col, 2016; Blumenthal KG e col, 2017).

O presente estudo estratificou o risco de 91 gestantes com sífilis e história de RHI à penicilina por meio de um algoritmo para orientar a reexposição ao medicamento. A história clínica detalhada e precisa é fundamental no diagnóstico de RHI à penicilina mediada por IgE. A melhor forma de definir uma história clínica sugestiva para alergia à penicilina é incerta, justificando o desenvolvimento de algoritmos práticos para classificar os pacientes em alto e baixo risco. Desenvolvemos um questionário específico, que inclui três critérios clínicos. O primeiro critério é verificar se a RHM é clinicamente consistente com uma reação imediata induzida por desgranulação de mastócitos/basófilos. RHM com envolvimento de sintomas cutâneos (urticária e angioedema) foram relatadas por 56,0% das nossas pacientes, sendo as reações mais comuns. Esse achado está de acordo com a literatura (Blumenthal KG e col, 2017; Mohamed OE e col, 2019). Destacamos o alto índice de anafilaxia, 47,3%, observado como RHM inicial. No entanto, muitos pacientes têm outra causa para explicar uma manifestação clínica que eles pensam representar reação alérgica à penicilina, como uma infecção viral concomitante (Mill C e col, 2016). O segundo critério é a ocorrência de RHI à penicilina nos últimos 10 anos. Cerca de 80% dos pacientes com RHM mediada por IgE demonstrável perderão completamente sua sensibilização dentro de 10 anos após evitar a classe de medicamento envolvida (Chovel-Sella A e col, 2013). O último critério é a ausência de uma reexposição tolerada à penicilina ou cefalosporinas ou outros betalactâmicos após a reação inicial. Nossos pacientes atenderam ao primeiro, segundo e terceiro critério em 67,03%, 49,45% e 47,25% das vezes, respectivamente.

Cinquenta e uma das 91 pacientes (56,04%) apresentaram dois ou três critérios e, portanto, foram designadas como pacientes com história clínica sugestiva e de alto risco para nova RHI à penicilina e foram submetidas à dessensibilização, independentemente dos demais exames realizados na investigação diagnóstica. As 40 pacientes restantes com

um ou nenhum critério positivo foram consideradas pacientes com história clínica não sugestiva e de baixo risco para nova RHI à penicilina. Elas concluíram a investigação com testes cutâneos e aferição de IgE sérica específica, os quais foram negativos. Posteriormente foram submetidas a provocação e nenhuma delas teve novo evento de RHI após o evento inicial.

Infelizmente, a dosagem da triptase sérica não foi realizada durante o RHM inicial em nenhum de nossos casos. Embora o diagnóstico de anafilaxia seja baseado em critérios clínicos, o conhecimento do nível de triptase sérica pode auxiliar no diagnóstico de casos difíceis e duvidosos. No Brasil, assim como em muitos países, os médicos desconhecem a dosagem da triptase e não costumam solicitar o exame; além disso, o teste não está disponível na maioria dos serviços emergenciais públicos e privados, criando um círculo vicioso. Durante o nosso atendimento, foi coletado sangue de todas as pacientes que realizaram o procedimento de dessensibilização antes do início do mesmo e coletado novamente nas pacientes que reagiram durante o procedimento para realizar a dosagem de triptase sérica, porém não tivemos disponibilidade da dosagem laboratorial da mesma.

Outra barreira para o diagnóstico de alergia à penicilina é a baixa sensibilidade dos testes de IgE sérica específica para penicilina V, penicilina G e amoxicilina. A sensibilidade varia de acordo com o estudo da literatura, variando de 0 a 45%, e os valores preditivos positivo e negativo da IgE sérica específica para o diagnóstico de alergia a penicilinas não estão bem estabelecidos (Macy E e col, 2010; Trubiano JA e col, 2017). Nenhuma das pacientes avaliadas no presente estudo apresentou IgE sérica detectável para penicilina. Esses achados não se devem apenas a falhas intrínsecas do teste, mas também porque a resposta alérgica com síntese de IgE à penicilina é frequentemente um fenômeno transitório. A maioria dos pacientes com sensibilização por IgE à penicilina demonstrada no momento da reação inicial apresenta IgE indetectável se o teste for feito

mais de um ano após a ocorrência do incidente (Fontaine C e col, 2007; Macy E e col, 2010; Trubiano JA e col, 2017). Portanto, a maneira como o teste de IgE sérica específica para penicilina tem sido utilizado não auxilia positivamente aos algoritmos de abordagem de alergia à penicilina. Há necessidade de avaliação imediata e adequada de todos os pacientes com RHI à penicilina, com dosagem de triptase no período de 30 minutos a duas horas após o início da reação e dosagem de IgE sérica específica após pelo menos 4 a 6 semanas do evento, mas dentro do período de um ano (Fontaine C e col, 2007; Macy E e col, 2010; Trubiano JA e col, 2017).

O teste cutâneo intradérmico com penicilina foi positivo em 7,69% de nossas pacientes e 13,73% daquelas com história clínica sugestiva para alergia à penicilina, confirmando o diagnóstico de alergia à penicilina nesses casos. Nenhuma paciente com história clínica não sugestiva para alergia à penicilina apresentou teste cutâneo intradérmico positivo ($p = 0,017$). O teste foi um excelente biomarcador para identificar pacientes com tendência a reagir durante a dessensibilização, uma vez que não houve reações nas participantes com testes negativos ($p < 0,001$). As RHI às penicilinas envolvem a resposta de IgE ao anel beta lactâmico ou às cadeias laterais da molécula do antibiótico, ou aos metabólitos da droga, que são classificados em determinantes antigênicos principal e secundários. Continua o debate sobre a necessidade ou não de realização de teste cutâneo com um kit diagnóstico completo constituído por penicilina G, benzilpeniciloil-poli-L-lisina e mistura de determinantes secundários (MDM). No presente estudo, apenas a penicilina G estava disponível para os testes cutâneos, mas a inclusão de outros determinantes não teria aumentado o valor preditivo positivo do teste para prever as pacientes que reagiriam durante a dessensibilização, conforme elucidado na literatura (Fontaine C e col, 2007; Macy E e col, 2010; Trubiano JA e col, 2017).

Existem dois objetivos no procedimento de dessensibilização: 1) Administrar a dose completa do medicamento envolvido na RHM imediata inicial; 2) Concluir o procedimento de dessensibilização sem um novo episódio de RHI, ou seja, realizar uma dessensibilização silenciosa. Concluímos a dessensibilização em 98,0% das nossas pacientes de alto risco, com dessensibilização silenciosa em 92,2% delas. O protocolo de dessensibilização rápida por via endovenosa foi mais seguro do que o protocolo oral ($p = 0,016$). Existem três possibilidades para justificar as pacientes que concluíram a dessensibilização de forma silenciosa, sem reações: ou elas não eram alérgicas, ou deixaram de ser alérgicas com o passar do tempo, ou as pacientes eram alérgicas e a dessensibilização foi bem sucedida e atingiu ambos seus objetivos.

O presente estudo considerou a gravidez por si só um fator isolado para definir uma população de risco e utilizou critérios clínicos rígidos para definir as 51 pacientes com história clínica sugestiva de RHI à penicilina, que foram submetidas à dessensibilização, incluindo 44 pacientes com testes cutâneos negativos. É provável que algumas dessas pacientes não fossem alérgicas, o que constituiu uma limitação do estudo, tornando nossos resultados superestimados. Contudo, a necessidade urgente de completar o tratamento com penicilina para sífilis gestacional foi atingido em 97,8% das nossas pacientes com segurança.

Não foram medidos esforços para assegurarmos acesso a população que precisava de assistência terciária para garantir sua saúde, ampliando não só o atendimento para as Unidades Básicas de Saúde de nossa cidade, mas também para as cidades vizinhas. Dessa forma, o número total de pacientes tratadas e estudadas foi superior ao estimado no início do estudo. Garantimos uma abordagem padronizada das pacientes, oferecendo um tratamento inédito desenvolvido por nossa equipe de estudo, a dessensibilização endovenosa para penicilina, com sucesso terapêutico.

Alergia imediata à penicilina foi diagnosticada em 7,69% das gestantes com sífilis e história clínica de alergia à penicilina; em todos os casos, o diagnóstico foi feito por meio de teste intradérmico, que previu 100% das reações durante a dessensibilização ao medicamento. O algoritmo com estratificação de risco com base na reação clínica inicial e no teste cutâneo para orientar a reintrodução da penicilina por meio de provocação ou dessensibilização foi 97,8% seguro e 97,8% eficaz. A dessensibilização rápida à penicilina deve ser realizada preferencialmente por meio de um protocolo endovenoso.

Temos como meta ampliar e divulgar os resultados do presente estudo, com a estruturação de um grupo de estudo multicêntrico em prol da comprovação científica da eficácia e segurança do tratamento adequado de gestantes alérgicas à penicilina e com sífilis gestacional.

Outro objetivo é realizar uma segunda fase do estudo, convocando as gestantes consideradas de alto risco e com testes cutâneos negativos após o término da gestação para realizar nova avaliação clínica, repetir os testes cutâneos e indicar o procedimento de provocação. Dessa forma, poderemos confirmar ou excluir o diagnóstico de alergia à penicilina e reavaliar a eficácia do algoritmo desenvolvido no presente estudo.

8. Conclusão

Desenvolvemos um algoritmo para orientar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina

Confirmamos a eficácia e a segurança do algoritmo para guiar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia ao antibiótico

O teste intradérmico é um excelente biomarcador no diagnóstico de alergia à penicilina e para prever reação durante o procedimento de dessensibilização ao medicamento.

A dessensibilização via oral e endovenosa à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia ao antibiótico é eficaz e segura.

A dessensibilização à penicilina deve ser realizada preferencialmente por meio de protocolo endovenoso.

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (CAPPesq, protocolo 28897219.0.0000.0068)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de protocolo de estratificação de risco para a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de hipersensibilidade à penicilina

Pesquisador: Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 28897219.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.197.026

Apresentação do Projeto:

Pacientes com diagnóstico confirmado de sífilis gestacional não tratada ou com tratamento realizado de forma inadequada e que apresentem história de alergia a penicilina serão incluídas no estudo. As pacientes serão avaliadas através da anamnese clínica, testes cutâneos (teste de punctura, intradérmico) e IgE sérica específica. Será considerada história clínica sugestiva de alergia à penicilina as gestantes que apresentarem 2 dos 3 seguintes critérios: reação clínica há 10 anos ou menos, manifestação clínica sugestiva de reação IgE mediada e não exposição à betalactâmicos após o evento de reação alérgica. Também realizaremos avaliação in vitro e in vivo das pacientes:

IgE sérica específica para penicilina G e penicilina V e Testes cutâneos (prick test e teste intradérmico com Penicilina Cristalina 10.000UI/ml). As pacientes que apresentem história clínica não sugestiva de alergia ao medicamento, associado a testes cutâneos e sorológicos negativos, serão submetidas ao protocolo de provocação da medicação sob supervisão médica. O protocolo de provocação envolve a administração da Penicilina Cristalina 5.000.000UI em três passos: 1% da dose, 9% da dose e 90% da dose. Por outro lado, caso a paciente apresente alguma das avaliações descritas anteriormente positiva, a mesma será considerada de alto risco e encaminhada para realizar o procedimento de dessensibilização. Como desfechos primários do estudo, determinaremos a eficácia e segurança do protocolo de estratificação de risco para reexposição à

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 4.197.026

penicilina. A eficácia será avaliada pela taxa das pacientes que completarem o tratamento para sífilis gestacional com penicilina. A segurança será indicada pela taxa de pacientes que completarem o protocolo sem reações moderadas ou graves, segundo a classificação de Brown. Os desfechos secundários do estudo envolvem a avaliação dos possíveis biomarcadores preditores de reação durante a dessensibilização, testes cutâneos e IgE sérica específica, e a comparação da eficácia e segurança dos protocolos de dessensibilização via oral e endovenoso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia e segurança de protocolo de estratificação de risco para orientar a reexposição à penicilina em gestantes com sífilis e história de alergia à medicação. **Objetivo Secundário:** 1. Identificar possíveis biomarcadores do desfecho da dessensibilização, como os testes cutâneos de leitura imediata e a IgE sérica específica; 2. Comparar a eficácia e segurança dos protocolos de dessensibilização por via oral e endovenosa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Após a coleta de sangue a paciente pode apresentar dor no local de coleta se sangue. Ocasionalmente, poderá aparecer uma mancha roxa no local da coleta do sangue que deverá sumir em cerca de 15 dias. Durante e após a realização dos testes cutâneos, a paciente pode apresentar dor, desconforto ou coceira local. Os sintomas tendem a desaparecer em menos de 1 hora. A paciente pode apresentar sintomas alérgicos como lesões na pele, coceira na pele, sintomas nasais, falta de ar e até mesmo anafilaxia ao longo do tratamento, por isso, todo procedimento será realizado em ambiente hospitalar e com profissional treinado e capacitado para tratar as possíveis reações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo bem desenhado para responder a pergunta a que se propõe.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados à legislação vigente

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 4.197.026

solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1362346.pdf	14/07/2020 11:37:54		Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciadepclin.pdf	14/07/2020 11:37:15	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Outros	CartaObst.pdf	26/05/2020 15:22:54	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CartaPeniAss.pdf	26/05/2020 15:22:26	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Outros	RespostaEtica.docx	15/04/2020 22:34:06	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Outros	DepartPeni.pdf	31/03/2020 04:28:54	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Outros	TermoEletron.pdf	11/02/2020 10:17:03	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPeniDetalhado.docx	06/02/2020 00:39:25	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAPeni.pdf	23/10/2019 14:13:45	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaJuliana.pdf	23/10/2019 14:13:17	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Cronograma	CronioPeni.pdf	23/10/2019 14:10:00	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Orçamento	CustoPeni.pdf	23/10/2019	Pedro Francisco	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 4.197.026

Orçamento	CustoPeni.pdf	14:09:19	Giavina Bianchi Junior	Aceito
Outros	QuestionarioPeni.docx	23/10/2019 14:07:25	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoPeni.pdf	23/10/2019 11:42:49	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEPenicilina.docx	22/05/2019 01:00:00	Pedro Francisco Giavina Bianchi Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Agosto de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA**1. TÍTULO DA PESQUISA:**

Dessensibilização à penicilina em gestantes com sífilis e história de hipersensibilidade à beta-lactâmicos é segura e eficaz

2. PESQUISADOR PRINCIPAL:

Dra. Juliana Fóes Bianchini Garcia.

Cargo/função: Médica pós-graduanda, pediatra e especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), graduada pela Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

3. DEPARTAMENTO/INSTITUTO:

Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo – Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC)

Convidamos o(a) senhor(a) para participar dessa pesquisa, de forma totalmente

gratuita e voluntária, para avaliar os riscos para realizar o tratamento para a sua doença, sífilis gestacional, visto que, você possui história de alergia a penicilina. Após essa avaliação inicial, será decidido se a senhora irá receber a medicação em doses fracionadas e crescentes ou através dos protocolos específicos de dessensibilização para a penicilina por via oral ou endovenoso. Você apresenta indicação absoluta para receber a medicação pois é a única medicação capaz de atravessar a barreira placentária e tratar o seu bebê. Você pode apresentar sintomas alérgicos e até mesmo anafilaxia ao longo do tratamento, por isso, todo procedimento será realizado em ambiente hospitalar e com profissional treinado e capacitado para tratar as possíveis reações.

1. Justificativa e os Objetivos da pesquisa:

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que tem o objetivo de identificar fatores de risco para realizar o tratamento de sífilis gestacional com penicilina em pacientes alérgicas a tal medicamento e avaliar a eficácia e segurança de tal tratamento.

2. Procedimentos que serão utilizados, propósitos e métodos que serão empregados:

Você será entrevistado e responderá perguntas que podem identificar fatores de risco para o seu tratamento. Serão coletadas 3 amostras de sangue e realizaremos testes cutâneos com penicilina para avaliar a sua alergia. E então, você receberá o tratamento indicado para a sua doença, com penicilina, garantindo o tratamento do bebê.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Após a coleta de sangue você pode apresentar dor no local de coleta se sangue. Ocasionalmente, poderá aparecer uma mancha roxa no local da coleta do sangue que deverá sumir em cerca de 15 dias. Durante e após a realização dos testes cutâneos você pode apresentar dor, desconforto ou coceira local. Os sintomas tendem a desaparecer em menos de 1 hora. Você pode apresentar sintomas alérgicos como lesões na pele, coceira na pele, sintomas nasais, falta de ar e até mesmo anafilaxia ao longo do tratamento, por isso, todo procedimento será realizado em ambiente hospitalar e com profissional treinado e capacitado para tratar as possíveis reações.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Garantia do tratamento da sífilis gestacional e da sífilis congênita.

5. Acompanhamento e assistência para os participantes da pesquisa:

Caso você seja selecionada para realizar o protocolo de tratamento através da dessensibilização, você continuará em seguimento no Ambulatório de Reações a Medicamentos do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas e será encaminhada para avaliação com a equipe de Obstetrícia do Hospital das Clínicas. Caso necessário, também terá acesso a equipe de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas.

6. Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias dos participantes da pesquisa:

Serão dadas, a qualquer tempo, informações sobre os testes de laboratório, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer quaisquer dúvidas.

- a) O(a) paciente poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo ou penalização.

Caso o(a) senhor(a) não queira continuar participando do estudo, terá total liberdade de desistir do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo do seu acompanhamento médico.

- b) Haverá confidencialidade, sigilo e privacidade sobre as informações e resultados de exames.

Seus dados pessoais e resultados de exames serão guardados em segredo, deixando a sua privacidade assegurada, mesmo que o(a) senhor(a) venha a desistir do estudo.

- c) O(a) senhor(a) receberá uma via deste termo de consentimento.

O termo de consentimento será feito em duas vias que serão rubricadas e assinadas pelo pesquisador e pelo participante, ficando uma via com cada um.

- d) Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

- e) Os materiais biológicos (sangue) obtidos para esta pesquisa serão armazenados, podendo ser utilizados para pesquisas futuras.

**INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS
RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA**

CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

Principal investigadora:

Dra. Juliana Fóes Bianchini Garcia

Endereço Hospital das Clínicas - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 5º andar bloco 4B. Prédio dos Ambulatórios – Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia.

Telefone(s) 3069-6098.

Email: jufbianchini@hotmail.com

Orientador: Dr. Pedro Giavina-Bianchi

Endereço: Hospital das Clínicas. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 8º andar.

Prédio dos Ambulatórios – Secretaria de Imunologia Clínica e Alergia.

Telefone: (11) 2661-9571 e (11) 2662-6225, E-mail: pbianchi@usp.br

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Estratificação de risco para a dessensibilização à penicilina em gestantes com sífilis e história de hipersensibilidade à beta-lactâmicos”.

Eu discuti as informações acima com os pesquisadores responsáveis e sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do participante / responsável legal
estudo

Assinatura do responsável pelo

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M () F ()

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

ENDEREÇO: _____ Nº: _____

ATPO: _____

BAIRRO: _____

CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONES:

DDD _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M () F ()

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

ENDEREÇO: _____ Nº: _____

ATPO: _____

BAIRRO: _____

CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONES:

DDD _____

- Tratamento realizado; se sim, qual?:
- Tempo entre início dos sintomas e estabilização clínica:
- Uso concomitante de outras medicações? Quais: Beta bloqueador ()/ anti histamínico ()/ IECA()/ CCE ()/ outras:
- Recebeu novamente a penicilina após o evento descrito acima? Se sim, quando?
- Apresentou outro episódio de reações de hipersensibilidade à penicilina após o evento descrito acima? Se sim, quando?
- Apresentou outro episódio de reações de hipersensibilidade após o evento descrito acima? Se sim, quando?

HMP:

A paciente apresenta alguma comorbidade? Qual/ Qual tratamento realizado? Cardiopatia ()/Pneumopatia ()

História prévia de outras RAM, quais?

História de alergia ao látex?

História prévia de alergia alimentar?

História prévia de alergia ao veneno de insetos?

História prévia de atopias (DA, asma, rinite)? Qual tratamento?

História prévia de outras comorbidades ou infecções gestacionais?

História prévia de doenças psiquiátricas (exemplo: transtorno de ansiedade, pânico, depressão, dentre outros) Qual? Qual tratamento?

Hábitos de vida: Tabagismo () / uso de substâncias ilícitas () Qual?

HMF:

História familiar de RAM ou Atopias?

Avaliação Clínica: História sugestiva: _____ Sim _____ Não

Resultado de teste cutâneo: Prick: _____ Positivo _____ Negativo / ID: _____ Positivo
_____ Negativo

Resultado de IgE sérica específica para penicilinas: _____ Positivo _____ Negativo

Conduta: Provocação / Dessensibilização Oral / Dessensibilização Endovenosa

Resultado:

10. Referências

1. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):537-44.
2. Andrews NL, Pfeiffer JR, Martinez AM, Haaland DM, Davis RW, Kawakami T, et al. Small, mobile FcεRI receptor aggregates are signaling competent. *Immunity.* 2009;31:469–79.
3. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, Kalil J, Motta AA, Giavina-Bianchi. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc.* 2011 Jul-Aug;32(4):301-6.
4. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):414-20.
5. Benzaken AS, Pereira GFM, Cunha ARCD, Souza FMA, Saraceni V. Adequacy of prenatal care, diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy: a study with open data from Brazilian state capitals. *Cad Saude Publica.* 2019;36(1):e00057219.
6. Bezerra MLMB, Fernandes FECV, de Oliveira Nunes JP, de Araújo Baltar SLSM, Randau KP. Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(8):1469-1476.
7. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam anti-biotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 918-24.
8. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting

- penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):294-300.e2.
9. Blumenthal KG, Shenoy ES, Wolfson AR, Berkowitz DN, Carballo VA, Balekian DS, et al. Addressing Inpatient Beta-Lactam Allergies: A Multihospital Implementation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):616-25.e7.
 10. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):329-336.
 11. Blumenthal KG, Shenoy ES. Penicillin Allergy in Pregnancy. *JAMA.* 2020;323(12):1216.
 12. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(3Pt1):314–9.
 13. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1259– 66.
 14. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6
 15. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:72–9.
 16. Castells M, Khan AD, Phillips E. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381:2338-51.
 17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:574–80.

18. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:335–48.
19. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357–66.
20. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):686-693.
21. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-7.
22. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major de-terminant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; 41: 816-9.
23. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
24. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:143–53.
25. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47-52.
26. Fox SJ, Park MA. Penicillin skin test-ing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 439-44.

27. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin skin testing, challenge, and desensitization in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-1261
28. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Giavina-Bianchi P, Kalil J, Motta AA. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis In: EAACI, 2016, Vienna. *European Acad Allergy & Clin Immunol.* Vienna: Allergy, 2016;71:146.
29. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Kalil J, Motta AA, Giavina-Bianchi P. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis In: AAAAI, 2017, Atlanta. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:31.
30. Garon SL, Pavlos RK, White KD, Brown NJ, Stone CA Jr, Phillips EJ. Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1896-911.
31. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy.* 2015; 2:268–285.
32. Giavina-Bianchi P, Caiado J, Picard M, Pur Ozyigit L, Mezzano V, Castells M, et al. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy.* 2013;68:1482–4.
33. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):728-736.

34. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:34.
35. [Http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf)
36. Hussain AS, Vaidya R. Congenital Syphilis. StatPearls Publishing. 2020; PMID: 30725772
37. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(2): 235-244.e3.
38. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38(2):159-88.
39. Inglis JM, Caughey GE, Smith W, Shakib S. Documentation of penicillin adverse drug reactions in electronic health records: inconsistent use of allergy and intolerance labels. *Intern Med J*. 2017;47(11):1292-1297
40. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1318-28.e7.
41. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
42. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S126-37.

43. Knight Me, Nair Me, Tuffnell De, Shakespeare Je, Kenyon Se, Kurinczuk JJe. Saving lives, improving mothers' care : lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15.
44. Leis JA, Palmay L, Ho G, et al. Point-of-care β -lactam allergy skin testing by antimicrobial stewardship programs: a pragmatic multicenter prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1059-1065.
45. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by mul-tiple HLA class I and II alleles. *Gastroen-terology* 2011; 141: 338-47.
46. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-10.
47. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
48. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):136-41.
49. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J*. 2009;13(2):12-18.
50. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, AngelPereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*. 2013;68:853–61.

51. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):485-95.
52. Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina. Ministério da Saúde, 1999
53. McCall SJ, Bunch KJ, Brocklehurst P, D'Arcy R, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, et al. The incidence, characteristics, management and outcomes of anaphylaxis in pregnancy: a population-based descriptive study. *BJOG*. 2018;125(8):965-71.
54. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs*. 2014;28:133–44.
55. Milanez H. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis: why can we not yet face this problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(9):425-427.
56. Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
57. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
58. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:300–27.

59. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, et al. A retrospective critical analysis and risk stratification of penicillin allergy de-labelling in a UK specialist regional allergy service [published online June 5, 2018]. *J Allergy Clin Immunol Pract*.
60. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, et al. A Retrospective Critical Analysis and Risk Stratification of Penicillin Allergy Delabeling in a UK Specialist Regional Allergy Service. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):251-8.
61. MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.
62. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):55-9.
63. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1153– 1158.e2.
64. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigenspecific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2013;;1–27.
65. Pedersen-Bjergaard J, Bond MC, Scha-belman E, Hayes BD. Cephalothin in the treatment of penicillin sensitive patients. *Acta Allergol* 1967; 22: 299-306.
66. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Aug;24(3):373-97.
67. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015.

68. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(9):1288-96.
69. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report -Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391-7.
70. Sancho-Serra MDC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol*. 2011;41:1004–13.
71. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity. *Allergy* 2013; 68: 844-852.
72. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
73. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et. al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):587-93.e1-22.
74. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32.
75. Solensky R, Jacobs J, Lester M, et al. Penicillin allergy evaluation: a prospective, multicenter, open label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1876-1885.e3.

76. Sousa-Pinto B, Tarrio I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, Fonseca JA. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(1):296-308.
77. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Ye-cies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
78. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94:805–20.
79. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017;318(1):82-3.
80. Tsai S, Sun MY, Kuller JA, Rhee EHJ, Dotters-Katz S. Syphilis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(9):557-564.
81. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on pyphilis and pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):347-352.
82. Uptodate – Syphilis in pregnancy.
83. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170471.
84. White KD, Chung WH, Hung SI, Mal-lal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 219-34.
85. Wolfson AR, Mancini CM, Banerji A, Fu X, Bryant AS, Phadke NA, Shenoy ES, Arman W, Zhang Y, Blumenthal KG. Penicillin allergy assessment in pregnancy: safety and impact on antibiotic use. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; S2213-2198(20): 31219-8.

86. World Health Organization. www.who.int/gho/sti/en/. Last accessed 17 of September of 2020.