



UNIRIO – UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

Liandra Monize Oliveira da Silva

**Avaliação da investigação e dessensibilização das gestantes com sífilis
alérgicas à penicilina**

RIO DE JANEIRO

2024

Liandra Monize Oliveira da Silva

**Avaliação da investigação e dessensibilização das gestantes com sífilis
alérgicas à penicilina**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de médica no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Orientadora: Prof. Dra. Albertina Varandas Capelo

RIO DE JANEIRO

2024

Liandra Monize Oliveira da Silva

**Avaliação da investigação e dessensibilização das gestantes com sífilis
alérgicas à penicilina**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora.

Rio de Janeiro, 20 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Norma Helena Perloth, Doutorado, UNIRIO

Regina Rocco, Doutorado, UNIRIO

Marcos Davi Gomes de Sousa, Prof. Me.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que manteve a minha fé e nunca me deixou passar dificuldades porque sempre colocou pessoas que cuidassem de mim pelo caminho. A minha mãe Dionéia por doar tanto da sua vida pela minha e me fazer quem sou. Ao meu padrasto Ruimar por prover o que eu precisava para chegar até aqui e sempre confiar na minha capacidade. À minha avó Amélia por ser amor genuíno e colo tranquilo. Ao meu irmão Wallacy que sempre acreditou em mim e por muitas vezes me fez reerguer a cabeça quando achava que não aguentava mais. À minha tia Luciana que me deu recordações tão boas de infância e que foram necessárias para ser quem sou, mas também ajudou aos meus pais sempre que precisávamos. A todos os meus primos e tios pela torcida sincera e abraços orgulhosos.

Agradeço ao meu melhor amigo e companheiro Daniel e sua família que sempre estiveram ao meu lado e cuidaram de mim como família. Às minhas amigas Tamires, Eliza, Muriell, Thays e Letícia que foram apoio, alicerce e garantia das melhores risadas. Aos meus amigos Tomas, Vinícius, Larissa, Larissa Strelniek, Isabela kegele, Juliane, Isabela Pyrrho, Mylena, Nathasha, Adriano, Paulo, Ligia, Luiza e Luiz que foram companhia boa nesse caminho e são memórias de dias bem vividos.

Agradeço a Dra. Albertina Capelo, minha orientadora, por ser gentileza e exemplo de médica que quero ser um dia. A todos os professores que passaram pela minha vida acadêmica e compartilharam seu saber com paciência. A todas as mulheres que permitiram compartilhar parte de suas histórias para que esse trabalho fosse feito. A todos os pacientes que contribuíram para minha formação. Por fim, agradeço a Unirio – Escola de Medicina e Cirurgia por me permitir pertencer e ao HUGG por ser minha casa durante o sonho vivido ao longo desses seis anos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sífilis gestacional tem aumentado, sendo a penicilina benzatina o único tratamento capaz de prevenir sífilis congênita, demandando dessensibilização rápida das gestantes com risco de alergia a penicilina. **OBJETIVOS:** Descrever os fatores associados a dessensibilização das gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia do HUGG. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo realizado entre 2015 e 2024. Foram realizadas análises bivariadas e modelos de regressão. **RESULTADOS:** Foram atendidas 270 mulheres e incluídas 205, segundo os critérios de exclusão, das quais 91 fizeram teste de provocação oral e 114 dessensibilização. Média de idade $24,80 \pm 6,67$ anos, idade gestacional $15,93 \pm 8,16$ semanas, idade da reação aos $12,82 \pm 9,17$ anos, tempo entre a reação e a consulta de $10,84 \pm 9,72$ anos. A história de asma foi relatada por 13,7% e a maioria era reação imediata. A média do PEN-FAST foi de $1,34 \pm 1,52$. Teste cutâneo foi positivo em 3,4% dos casos. O acometimento cutâneo-mucoso, seguido do sistema respiratório, foram mais relatados, com quatro casos de anafilaxia. Uma paciente apresentou reação tardia no teste de provocação e dessensibilizou. Onze gestantes apresentaram reação durante a dessensibilização, sendo quatro anafilaxias e uma reação bifásica. O modelo de regressão logística mostrou que a reação na dessensibilização não se associou à positividade do teste cutâneo, PEN-FAST, e às outras variáveis analisadas. Porém, reação anafilática na dessensibilização se associou à anafilaxia na reação índice. **CONCLUSÃO:** A dessensibilização foi considerada segura, devendo-se avaliar a gravidade da reação índice como fator de risco na dessensibilização. Acreditamos que a dosagem da triptase e teste de ativação de basófilos possam ajudar a diagnosticar e identificar os pacientes alérgicos à penicilina.

Palavras-chave: Sífilis, gravidez, reação de hipersensibilidade, penicilina, dessensibilização.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gestational syphilis has been increasing, with benzathine penicillin being the only treatment capable of preventing congenital syphilis, requiring rapid desensitization of pregnant women at risk of penicillin allergy. **OBJECTIVES:** To describe the factors associated with desensitization of pregnant women with syphilis and a history of penicillin allergy, treated in the Allergy and Immunology outpatient clinic of HUGG. **METHODS:** Retrospective study conducted between 2015 and 2024. Bivariate analyses and regression models were performed. **RESULTS:** 270 women were attended and 205 were included, according to exclusion criteria, of which 91 underwent oral provocation testing and 114 underwent desensitization. Mean age was 24.80 ± 6.67 years, gestational age 15.93 ± 8.16 weeks, age of reaction 12.82 ± 9.17 years, time between reaction and consultation 10.84 ± 9.72 years. 13.7% reported a history of asthma and the majority had an immediate reaction. The mean PEN-FAST was 1.34 ± 1.52 . Skin testing was positive in 3.4% of cases. Cutaneous-mucosal involvement, followed by the respiratory system, were most reported, with four cases of anaphylaxis. One patient had a late reaction in the provocation test and desensitized. Twelve pregnant women had a reaction during desensitization, with four cases of anaphylaxis and one biphasic reaction. The logistic regression model showed that reaction during desensitization was not associated with positive skin test, PEN-FAST, and other analyzed variables. However, anaphylactic reaction during desensitization was associated with anaphylaxis in the index reaction. **CONCLUSION:** Desensitization was considered safe, with the severity of the index reaction being evaluated as a risk factor in desensitization. We believe that measuring tryptase levels and basophil activation testing may help diagnose and identify patients allergic to penicillin.

Keywords: Syphilis, pregnancy, hypersensitivity reaction, penicillin, desensitization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura Molecular dos Betalactâmicos	14
Figura 2: Recomendação para o fluxograma da reação de hipersensibilidade à betalactâmicos em adultos.	25
Figura 3: Fluxograma de atendimentos.....	34
Figura 4: Fluxograma de atendimentos das gestantes com risco para RH	36
Figura 5: Fluxograma da dessensibilização	38

LISTA DE TABELAS

Quadro 1: Tipos de reações de hipersensibilidade segundo a classificação de Gell e Coombs	16
Quadro 2: Manifestações clínicas segundo o tempo de início desde a administração.	17
Quadro 3: Classificação da intensidade das reações alérgicas proposto por WAO em 2019	18
Quadro 4: Manifestações da Anafilaxia	19
Quadro 5: Critérios da WAO para o diagnóstico de Anafilaxia	20
Quadro 6: Estratificação de risco quanto a alergia a beta lactâmicos	22
Quadro 7: Escore PEN-FAST	22
Quadro 8: Protocolo de dessensibilização oral de Wendell et al	30
Quadro 9: Protocolo de dessensibilização venosa de Castells	31
Tabela 1: Distribuição da Frequência de risco calculado pelo PEN-FAST na amostra	35
Tabela 2: Características demográficas e clínicas das gestantes submetidas ao teste de provocação oral e dessensibilização	35
Tabela 3: Variáveis analisadas na dessensibilização com e sem reação	38
Tabela 4: Modelo de regressão logística stepwise mostrando razão de chance e intervalo de confiança para as variáveis associadas à indicação de dessensibilização e da reação durante a dessensibilização	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AINE:** Anti-inflamatório não estereoidal
- ASBAI:** Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
- BL:** Betalactâmicos
- CID:** Classificação Internacional de Doenças
- CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa
- DRESS:** Síndrome da farmacodermia com eosinofilia e sintomas sistêmicos
- EAACI:** Academia Europeia de Alergia e Imunologia clínica
- ELISPOT:** Enzyme-linked Immunosorbent Spot
- HUGG:** Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
- ID:** Teste intradérmico
- IgE:** Imunoglobulina E
- IgG:** Imunoglobulina G
- IgM:** Imunoglobulina M
- IM:** Intramuscular
- NaCl:** Cloreto de sódio
- NET:** Necrólise Epidérmica Tóxica
- OMS:** Organização Mundial da Saúde
- OPAS:** Organização Pan-Americana da Saúde
- OR:** Odds ratio
- PA:** Pressão arterial
- PEGA:** Pustulose exantemática generalizada aguda
- PEN-FAST:** Escore de avaliação de risco de alergia a penicilina
- PFE:** Pico de Fluxo Expiratório
- RH:** Reação de hipersensibilidade
- RPA:** Recuperação pós anestésica
- SISREG:** Sistema de Regulação do município do Rio de Janeiro
- SPSS:** Software estatístico
- SSJ:** Síndrome de Stevens-Johnson
- SUS:** Sistema Único de Saúde
- TR:** Teste rápido
- TP:** Teste de provocação
- TPO:** Teste de provocação oral

UNIRIO: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory. Exame laboratorial utilizado para o diagnóstico e seguimento do paciente com sífilis

WAO: Organização mundial de alergia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. SÍFILIS NA GESTAÇÃO	12
1.2. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À BETALACTÂMICOS	12
1.2.1. TIPOS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE	13
1.2.2. Classificação da gravidade das reações.....	
1.2.3. Anafilaxia	14
1.3. INVESTIGAÇÃO DE ALERGIA À BETALACTÂMICOS	16
1.3.1. Testes in vitro	19
1.3.2. Testes in vivo.....	19
• Testes cutâneos.....	
• Teste de provocação oral.....	
1.4. DESSENSIBILIZAÇÃO	24
2. OBJETIVOS.....	27
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	27
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3. MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1. TIPO DE ESTUDO	28
3.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
3.3. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	28
3.3.1. Prontuários das pacientes	28
3.3.2. Instrumentos para realização dos testes diagnósticos <i>in vivo</i>	28
3.3.3. Testes cutâneos	29
3.3.4. Teste de provocação oral (TPO).....	30
3.3.5. Instrumentos para realização da Dessensibilização.....	30
3.3.6. Avaliação clínica de risco aos testes cutâneos e/ou dessensibilização	

utilizando escore PEN-FAST	31
3.4. QUESTÕES ÉTICAS.....	32
3.5. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	32
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
APÊNDICE A: Planilha utilizada na realização dos testes cutâneos e do teste de provocação oral	52
APÊNDICE B: Planilha utilizada na realização da dessensibilização	53
APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido para teste de provocação oral (TPO).....	54
APÊNDICE D: Termo de consentimento livre e esclarecido para a investigação de alergia à penicilina e dessensibilização com penicilina	56
ANEXO A: Escore de risco para alergia à penicilina – PEN-FAST	58
ANEXO B: Parecer consubstanciado do CEP	59

1. INTRODUÇÃO

1.1. SÍFILIS NA GESTAÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa de caráter sistêmico causada pela bactéria gram - negativa *Treponema pallidum*. Ela se propaga por meio do contato sexual (cerca de 60%), transfusão sanguínea e pode ser transmitida verticalmente durante a gravidez, chamada de Sífilis Congênita (SC) (1,2).

A sífilis congênita ocorre quando uma gestante infectada não recebe o tratamento adequado. Sua transmissão acontece via transplacentária (80% dos casos) ou pelo canal do parto, se houver lesão ativa. Embora possa ocorrer em qualquer fase da gravidez, é mais comum nas fases iniciais. É considerada um agravo de elevada morbidade e mortalidade intrauterina e perinatal, gerando impactos econômicos e de saúde pública, sendo uma doença prevenível e controlável, desde que haja diagnóstico e tratamento adequado (1,2).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan), no Brasil, em 2022 foram registrados 213.129 casos de sífilis adquirida, 83.034 de sífilis em gestantes e 26.468 de sífilis congênita com 200 óbitos. Em 2012 a taxa de detecção de sífilis adquirida, em gestante e congênita era de 14,1; 5,7 e 4,0 por 100.000 respectivamente. Em 2022, essas taxas aumentaram para 99,2; 32,4 e 10,3. A região sudeste é o local com maior detecção de sífilis gestacional e congênita (3).

A sífilis em gestante deve ser rastreada durante o pré-natal. Em grávidas sem história prévia de sífilis utilizamos o Teste rápido (TR) na primeira consulta, no segundo trimestre, no terceiro e no momento do parto. Já em gestantes com história prévia ou com TR positivo, solicitamos o VDRL tanto para avaliar o nível de infecção quanto para seguimento terapêutico. A confirmação em gestantes é de notificação compulsória desde 2005 (2).

O tratamento de escolha é a penicilina G Benzatina, sendo recomendado a administração de três doses de 2.400.000 UI durante três semanas consecutivas. O tratamento deve ser completado até 30 dias antes do parto para ser considerado adequado. Na gestação, a administração pela via parenteral é a única terapia com eficácia documentada, além de prevenir a transmissão vertical, já que esta medicação é a única capaz de atravessar a barreira placentária e tratar a sífilis

congénita (1,2).

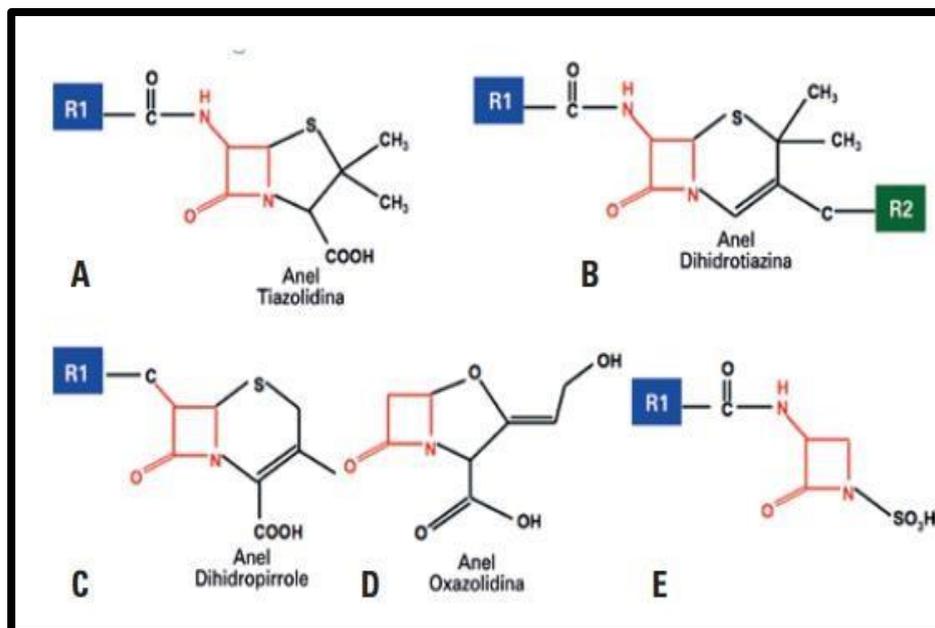
O tratamento inadequado ou a falta dele em gestantes pode acarretar consequências graves, como abortamento, prematuridade, natimortalidade, sífilis congênita com manifestações precoces ou tardias e/ou morte do recém-nascido (1).

Portanto, mulheres grávidas com alergia comprovada à penicilina devem passar por dessensibilização em um centro de saúde de nível terciário, seguindo os protocolos estabelecidos para evitar a transmissão vertical da sífilis. É importante destacar que os betalactâmicos são empregados não apenas no tratamento da sífilis durante a gravidez, mas também na prevenção da infecção neonatal pelo *Estreptococo* do grupo B e na profilaxia cirúrgica na cesariana (1,3,4).

1.2. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À BETALACTÂMICOS

As penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos e monobactâmicos, são antibióticos pertencentes aos betalactâmicos, caracterizados por um anel betalactâmico, um anel adjacente e uma ou duas cadeias laterais (R1 e/ou R2). No caso das penicilinas, há um anel tiazolidina adjacente e uma cadeia lateral R, conforme representado na (Figura 1) (5,6)

Figura 1: Estrutura molecular dos beta-lactâmicos



Fonte: Morelo M, Felix R, Vivolo Aun M, Pádua De Menezes U, Reis G, De Queiroz S, et al. Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. *o Inst Isr Ensino e Pesqui Albert Einstein*. 2021;19:1–13.

Legenda: A) Penicilinas; B) Cefalosporinas; C) Carbapenens; D) Monobactams e E) Ácido clavulânico.

A penicilina é a alergia medicamentosa mais comumente registrada, com uma prevalência que varia de 6 a 25% em diversas regiões (5). Na América Latina, a reação a esses medicamentos fica atrás apenas dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (6,7).

A reação ocorre devido aos produtos de degradação desses antibióticos, conhecidos como determinantes antigênicos. Esses determinantes podem ser maiores ou menores, dependendo da quantidade produzida. Esses se ligam a proteínas próprias desencadeando uma resposta imune imediata dependente da imunoglobulina E (IgE). Isso resulta na degranulação de mastócitos e na liberação de mediadores inflamatórios como a triptase, histamina, prostaglandinas e leucotrienos culminando nas manifestações clínicas de anafilaxia (4,5,6).

A degradação do anel betalactâmico forma o grupo benzilpeniciloil (maiores) e responsáveis por 95% de reações. Já as cadeias laterais degradam e formam derivados da benzilpenicilina (menores), a penicilina e seus metabólitos, que são responsáveis por 5% das reações (6,7).

Devido à similaridade estrutural existente das cadeias laterais R dos diferentes betalactâmicos, pode ocorrer a reatividade cruzada desses antibióticos, sendo a intensidade determinada tanto pela similaridade, quanto pela estabilidade dos produtos intermediários (8,9,10). Por outro lado, existe a reatividade seletiva, em que o paciente desenvolve alergia a um agente específico da classe das penicilinas, enquanto tolera os demais, como observado nas aminopenicilinas (amoxicilina e ampilina) (4,11).

1.2.1 Tipos de reações de hipersensibilidade

Os antibióticos podem desencadear reações alérgicas ou imunológicas, bem como reações não alérgicas e de mecanismos distintos do sistema imunológico.(12,13)

Nas reações aos betalactâmicos, estão envolvidas quatro tipos de hipersensibilidade imunológica que são descritas pela classificação de Gell e Coombs, especificamente do tipo I - imediatas ou tipo IV- tardias, conforme **Quadro 1** (14,15,16)

Quadro 1. Tipos de reações de hipersensibilidade segundo a classificação de Gell e Coombs revisada.

	Reagente Imunológico	Antígeno	Efetores	Exemplo
Tipo I	IgE	Solúvel (Hapteno)	Mastócitos	Urticária, anafilaxia
Tipo II	IgG	Associado a células ou a matriz	Células FcR+ (fagócitos, células NK)	Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia
Tipo III	IgG (imunocomplexos)	Solúvel	Células FcR+ e complemento	Doença do soro, reação de Arthus (vasculite)
Tipo Iva	INF γ , TNF α (Linfócitos TH1)	Apresentado por APC ou estimulação direta das Células T	Macrófagos	Reação tuberculínica, dermatite de contato (com IVc)
Tipo Ivb	IL-5, IL-4/IL-3 (Linfócitos TH2)	Apresentado por APC ou estimulação direta das Células T	Eosinófilos	MEP, DRESS
Tipo Ivc	Perforina, granzima B (Linfócitos T citotóxicos)	Associado a células ou estimulação direta das Células T	Células T	Dermatite de contato, SJS/TEN, hepatite, DIHS
Tipo V	CXCL8, GM-CSF (Linfócito T)	Solúvel apresentado por APC ou estimulação direta das Células T	Neutrófilos	AGEP

Fonte: Adaptado de Prichler WJ. Drug Hypersensitivity; 2007:168-189.

Além da classificação de Gell e Coombs, as reações são divididas de acordo com o tempo em que ocorre a alergia após administração das drogas. As reações imediatas ocorrem de 1 a 6 horas após administração e são geralmente IgE-mediadas, enquanto as não imediatas ou tardias ocorrem após 6 horas ou durante o tratamento que exige várias aplicações. Essas últimas envolvem um amplo espectro e doenças, sendo geralmente mediadas por células T. (15,16) .

As manifestações clínicas segundo o tempo de administração estão ilustradas no **quadro 2.** (29)

Quadro 2. Manifestações clínicas segundo o tempo de início desde a administração

Reações imediatas	Reações não imediatas
<ul style="list-style-type: none"> • Prurido generalizado • Urticária <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pápulas eritematosas pruriginosas, transitórias e disseminadas pelo corpo • Angioedema <ul style="list-style-type: none"> ◦ Edema da derme profunda, acompanhada de dor e calor • Dispneia com broncoespasmo • Coriza • Disfonia ou disfagia • Hipotensão • Taquicardia • Perda da consciência • Náusea e vômitos • Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema maculopapular ou morbiliforme • Máculas e pápulas eritematosas • Urticária de aparecimento tardio • Dermatite de contato • Eritema fixo, difuso ou bolhoso • Exantema palmar • Exantema intertriginoso e flexural • Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Febre, leucocitose neutrofílica, exantema generalizado e pústulas. • Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Exantema macular eritematoso ou purpúrico, com lesões em alvo atípicas que evoluem para bolhas • Síndrome da Farmacodermia com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Febre, exantema macular, edema, linfadenopatia, eosinofilia, linfocitose atípica e acometimento de alguns órgãos • Vasculite sistêmica

Fonte: Adaptado de Romano A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position.

1.2.2 Classificação da gravidade das reações

A gravidade das reações alérgicas são influenciadas por fatores como dose, limiar individual de reação, via de exposição, alérgeno, idade, comorbidade e cofatores. A manifestação varia desde sintomas locais até manifestações sistêmicas, sendo o quadro mais grave o choque anafilático. (13,15)

A Organização Mundial de Alergia (WAO), classificou clinicamente em 5 graus a gravidade das reações alérgicas baseada nos sinais e sintomas associados. (16) A anafilaxia é descrita como grau II, IV e V, como listado na (**Quadro 3**) abaixo (15).

Quadro 3: Classificação da intensidade das reações alérgicas proposto por WAO em 2020.

Grau I	Grau II	Anafilaxia		
		Grau III	Grau IV	Grau V
Sinais/sintomas de um único sistema	Sinais/sintomas de ≥ 2	1 ou mais dos sinais/sintomas abaixo	1 ou mais dos sinais/sintomas abaixo	1 ou mais dos sinais/sintomas abaixo
Cutâneo: - Urticária e/ou eritema e/ou prurido em local diferente da injeção e/ou; - Formigamento nos lábios ou prurido; - Angioedema (não laríngeo)	sistemas listados no grau 1	Via aérea inferior: -Broncoespasmo leve (tosse, chiado, dispneia) que responde ao tratamento	Via aérea inferior: -Broncoespasmo grave que não responde ao tratamento ou piora	Via aérea inferior ou superior: - Parada respiratória ou cardiovascular - Hipotensão - Perda de consciência (excluindo vasovagal)
Trato respiratório alto: - Nasal: Espirros, rinorreia, prurido e/ou congestionamento; - Comichão na garganta e/ou - Tosse não relacionada a broncoespasmo		Gastrointestinal: - Cólicas abdominais e/ou vômito e/ou diarreia	Via aérea inferior: - Edema laríngeo com estridor	
Conjuntiva: - Eritema, prurido;		Outros: - Cólicas uterinas - Qualquer sintoma do grau 1	Outros: - Qualquer sinal ou sintoma do grau 1 ou 3	Outros: - Qualquer sinal/sintoma do grau 1, 3 ou 4
Outros: - Náusea - Gosto metálico				

Fonte: Adaptado de Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472.

1.2.3 Anafilaxia

A anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade sistêmica grave, de início agudo e com risco de vida (17,18,19). A reação anafilática tem uma incidência de 0,01 a 0,04% em pacientes internados, sendo mais comum em adultos de 20 a 49 anos.(22,23) Estima-se que a penicilina seja responsável por 0,7 a 10% das reações anafiláticas (18).

O mecanismo envolvido na anafilaxia está relacionado a degranulação de mastócitos e basófilos, resultando na liberação de mediadores como a histamina, triptase, fator ativador de plaquetas (PAF), leucotrienos cistínico, entre outros. (18)

As manifestações incluem sintomas cutâneos (90%), respiratórios (40-60%), gastrointestinais (30-35%) e/ou cardiovasculares (16,19). Além disso, pode se manifestar como uma reação bifásica que ocorre com o reaparecimento dos sintomas de 8 a 12 horas após o evento inicial, em até 10% dos casos (20).

No quadro 4 é possível observar os sinais e sintomas mais comuns e as frequências estimadas.

Quadro 4 Manifestações da anafilaxia

Sinais/sintomas	Frequência
Cutâneos	90
Urticária e angioedema (mais comumente em lábios e olhos)	85-90
Erupção cutânea (rash, eritema)	45-55
Prurido sem rash	2-5
Respiratórios	40-60
Dispneia, sibilos, tosse*	45-55
Edema de laringe (edema de glote), Espirros, coriza, obstrução, prurido nasal e/ou ocular acompanhados ou não de hiperemia conjuntival e lacrimejamento.)	50-60 45-20
<i>*Tosse e rouquidão podem preceder a obstrução das vias aéreas</i>	
Cardiovasculares	30-35
Taquicardia, tontura, síncope, dor precordial, hipotensão arterial, choque	

Digestórios Náuseas, vômitos, diarreia, cólicas	25-30
Miscelânea Cefaleia Convulsão Outros: incontinência urinária, cólicas uterinas, gosto metálico, sensação de morte iminente, desorientação	5-8 1-2

Fonte: Adaptado de Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472

O diagnóstico da anafilaxia é clínico. De acordo com os novos critérios adotados pela World Allergy Organization (WAO), a investigação leva em consideração a probabilidade da reação ser anafilática de acordo com o **quadro 5**, a seguir (20,21).

Quadro 5. Critérios da WAO para o diagnóstico de anafilaxia.

A anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos 2 critérios a seguir é preenchido:
1. Início agudo de uma doença (minutos a várias horas) com envolvimento simultâneo da pele, mucosa, ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, inchaço dos lábios-língua-úvula)
E PELO MENOS UM DOS SEGUINTE:
a. Comprometimento respiratório (por exemplo, dispnéia, chiado-broncoespasmo, estridor, PFE reduzido, hipoxemia)
b. PA reduzida ou sintomas associados de disfunção de órgãos-alvo (por exemplo, hipotonia, síncope, incontinência)
c. Sintomas gastrointestinais graves (por exemplo, cólicas abdominais intensas, vômitos repetitivos), especialmente após exposição a alérgenos não alimentares.
OU
Início agudo de hipotensão e broncoespasmo ou envolvimento laríngeo após exposição a um alérgeno conhecido ou altamente provável para aquele paciente (minutos a várias horas), mesmo na ausência de envolvimento da pele. (Os sintomas laríngeos incluem: estridor, alterações vocais, odinofagia.)

Fonte: Adaptado de Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472

Na gestação, a anafilaxia é uma ocorrência incomum com cerca de 1,6 a 2,7 casos por 100.000 partos nos Estados Unidos, sendo a reação à medicação a segunda causa mais comum e, dentre as drogas, o betalactâmico o mais associado ao quadro. (24,25)

Essa condição é potencialmente fatal para a mãe e o feto, causando hipotensão e/ ou vasoconstrição materna com redução no fluxo sanguíneo para o útero. O ambiente hipoxêmico pode causar danos irreversíveis ao sistema nervoso central do feto. (20,28)

Dessa forma, quadro de anafilaxia em gestantes, suspende-se a medicação imediatamente, monitora-se os sinais vitais, avalia-se a circulação, via aérea, respiração e o nível de consciência. Em casos graves em que há necessidade de adrenalina, coloca-se a gestante em decúbito lateral esquerdo para aplicar a medicação. As doses de adrenalina são semelhantes às pacientes não gestantes, com variação de 0,3 a 0,5 mg de aplicação intramuscular, podendo ser repetida a cada 5 a 15 minutos na persistência dos sintomas (26,27).

1.3 INVESTIGAÇÃO DE ALERGIA À BETALACTÂMICOS

Um estudo norte-americano demonstrou que dos pacientes que se declaravam alérgicos à penicilina, apenas 5% eram verdadeiramente alérgicos. (12) Assim, considerando a elevada incidência de sífiis na gestação, a investigação de alergia é de suma importância para diagnosticar essas pacientes e impedir diagnósticos falsos que podem causar consequências como a sífilis congênita.

O primeiro passo quando há suspeita clínica é a anamnese para detalhar a história clínica de forma a estratificar o risco de a paciente ser alérgica, seguida dos exames in vitro e in vivo que auxiliarão na confirmação da reação alérgica. (7,20)

Existem duas ferramentas muito utilizadas para a estratificação de risco quanto a alergia à beta-lactâmicos. Uma delas publicada pela Current Allergy and Asthma Reports (**Quadro 6**), leva em consideração as manifestações clínicas apresentadas na reação.

Tabela 6 : Estratificação de risco quanto a alergia a beta-lactâmicos

Baixo risco	Risco moderado a alto	Risco alto/muito alto
<ul style="list-style-type: none"> • Somente urticária há mais de 5 anos • Rash e prurido autolimitado • Tosse • Sintomas gastrointestinais isolados • Pouca evidência de alergia • Somente história familiar de alergia • Tolerância a penicilina 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia nos últimos 5 anos • Sintomas com início entre 1 a 6 horas • Urticária disseminado/flush/prurido • Edema dos lábios, face ou garganta • Dificuldade para respirar, sibilância, tosse • Choque 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras, vesículas em mucosa oral e olhos • Doença do soro • Lesão renal imuno-mediada (SSJ,NET, DRESS, PEGA) • Descamação cutânea • Rash doloroso • Febre/rash/alteração laboratorial • Rash febril sem explicação
<ul style="list-style-type: none"> • Outros sintomas não alérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulso fraco • Confusão e perda da consciência • Sintomas gastrointestinais graves 	

Fonte: Modificado, AJRCCM.2020;201,12:1572-15757. Current Allergy and Asthma Reports (2021)

Outra ferramenta utilizada é o acrônimo PEN-FAST (**Quadro 7**) que pontua e classifica quanto ao risco de ter reação alérgica em baixo, moderado e alto risco. Essa classificação varia de 0 a 5 pontos, em que 0 é risco muito baixo, 1 ou 2 baixo, 3 é moderado e 4 ou 5 risco elevado (34).

Quadro 7. Escore PEN-FAST

PEN-FAST: Risco de alergia à Penicilina		
PEN	História de penicilina reportada pelo paciente	Se sim, continuar
F	Cinco anos ou menos desde a última reação	2 pontos
A	Anafilaxia/angioedema	OU 2 pontos
S	Reação cutânea severa	
T	Necessidade de tratamento para reação	1 ponto

Fonte: Adaptado de Trubiano JA, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. JAMA Intern Med. 2020

Seguido da anamnese e da estratificação de risco, temos os testes in vitro

e in vivo. Nas reações imediatas, costuma-se iniciar com a dosagem de IgE específica, quando disponível, e podem ser realizados os testes cutâneos de leitura imediata, teste de provocação oral, triptase ou teste de ativação basofílica. Por outro lado a reação não imediata, realizam-se os testes cutâneos de leitura tardia, teste de provocação (TP), teste de transformação linfocítica e o ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot) (7, 20).

1.3.1 Testes in vitro

Os exames in vitro são utilizados para avaliação das células e mediadores envolvidos na fase aguda da reação (20). A dosagem da triptase, um mediador pró – inflamatório, permite confirmar a suspeita de reação anafilática se for constatado o seu aumento. A medição deve ser realizada de 30 a 120 minutos após o início dos sintomas e comparada com a concentração basal, colhida pelo menos 24 horas após a resolução da anafilaxia (20,27). É um marcador pouco utilizado devido sua baixa disponibilidade na emergência.

A análise da IgE sérica específica deve ser realizada após a resolução do quadro, preferencialmente antes dos testes cutâneos em casos de reação anafilática grave. Embora esse teste tenha sensibilidade variável, apresenta a I t a especificidade (20). No entanto, devido aos custos, é pouco disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Já o teste de ativação basofílica consiste na detecção dos basófilos ativados por IgE por citometria de fluxo (22). Tanto o teste de ativação basofílica como o de transformação linfocítica não é utilizado na rotina clínica, sendo mais utilizado em pesquisas (22).

1.3.2 Testes in vivo

- **Testes cutâneos**

Os testes cutâneos de leitura imediata incluem o teste de puntura (pricktest) e o intradérmico (ID). Esses são considerados bons métodos para avaliação de mecanismo IgE-mediado aos beta-lactâmicos. Nos quadros em que envolve anafilaxia, recomenda-se realizar após 4 a 6 semanas do episódio para evitar falsos negativos pela depleção dos mediadores mastocitários (6).

As contraindicações envolvem o uso de anti-histamínicos e beta-bloqueadores, bem como assegurar que o paciente não esteja com febre ou em vigência de quadro infeccioso ou inflamatório (30).

No teste, o principal medicamento utilizado é a penicilina G potássica na dose de 10.000 UI/ml, mas outros betalactâmicos podem ser utilizados na preparação da solução (6). Ambos os testes são feitos na superfície volar do antebraço (20).

O objetivo do pricktest é o diagnóstico de hipersensibilidade do tipo I. (15) Esse teste é realizado utilizando caneta/puntores ou agulhas de aplicação subcutânea para aplicar a medicação diluída em solução salina em uma concentração máxima não irritativa. Além disso, a solução salina de cloreto de sódio 0,9% também é utilizada como controle negativo e a histamina como controle positivo (20). A leitura é feita após 15 a 20 minutos da aplicação e a positividade do teste é dada quando o diâmetro estiver, pelo menos, 3 mm maior que o controle negativo (6,7,20). Se o resultado for negativo, é feito o teste intradérmico (ID) (7).

O teste ID é capaz de investigar reações do tipo I,II e IV. (15) Ele é realizado por meio da injeção intradérmica com solução líquida estéril em volume de 0,02 a 0,05ml, formando uma pápula, descrita como “casca de laranja”.(20) As diretrizes europeias sugerem a aplicação da injeção com volume fixo de 0,02ml, alcançando uma pápula inicial de 3 a 5 mm (6,31,32). Assim como no pricktest, o controle negativo é realizado com a aplicação de solução salina (20). Para as reações do tipo I, a leitura é feita após 20 minutos, sendo considerada positiva se a pápula dobrar de tamanho (15,20). Vale salientar que alguns autores consideram positivo se houver aumento igual ou superior a 3 mm (6,22).

- **Teste de provocação**

O teste de provocação (TP) é feito pela administração controlada da droga para diagnosticar reações imunomediadas ou não ao medicamento. Pelos consensos europeus esse teste é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de reação (7,20).

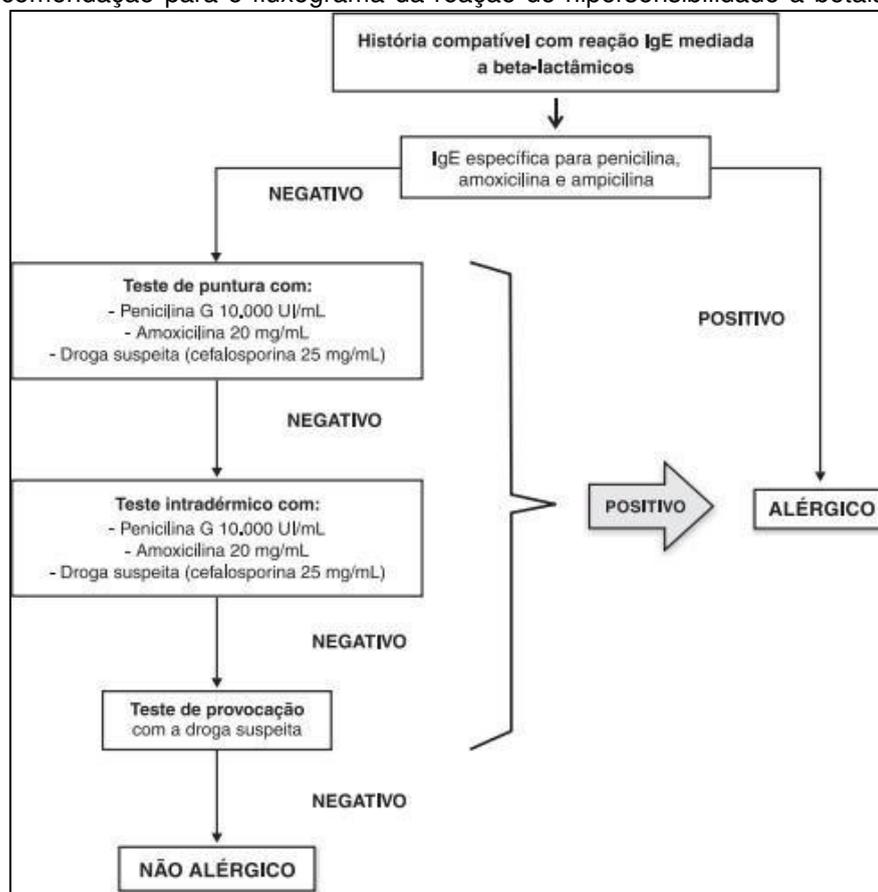
De acordo com o consenso americano, o teste deve ser feito em pacientes com história clínica pouco sugestiva de reação alérgica, por isso é importante estratificar o risco antes da sua realização (7). Além disso, é contraindicado em pacientes que apresentem asma mal controlada, urticária ativa, vasculites, exantemas bolhosos, PEGA, doença autoimune induzida por drogas, DRESS, acometimento de um órgão específico ou anafilaxia grave (15).

Embora algumas referências restrinjam a realização do teste de provocação durante a gestação devido o risco elevado de reação grave, não há um consenso universal(20). Portanto, o teste deve ocorrer em ambiente com o serviço de

obstetrícia e emergência disponíveis, e por um profissional qualificado capaz de identificar e intervir precocemente em caso de reação.

Portanto, o diagnóstico de alergia a betalactâmicos é realizado a partir da história clínica, estratificação de risco e realização de testes cutâneos e/ou teste de provocação oral de acordo com cada caso. Em pacientes com histórico de anafilaxia, a análise do IgE é fundamental para estabelecer o diagnóstico, dispensando a necessidade de submetê-las ao teste de provocação (29). O fluxograma a seguir, (**figura 2**) sintetiza os passos da investigação à alergia aos betalactâmicos:

Figura 2. Recomendação para o fluxograma da reação de hipersensibilidade a betalactâmicos em adulto.



Fonte: Malaman MF, Rodrigues AT, Felix MM, Menezes UP De, Tanno LK, Camelo-nunes. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. 2011⁶.

1.4 DESSENSIBILIZAÇÃO

A dessensibilização é um processo que envolve a administração gradual de pequenas doses da medicação até a dose final terapêutica. O objetivo é induzir um estado transitório de tolerância no sistema imunológico, estimulando a hiporresponsividade de mastócitos e basófilos por meio de estímulos que levam ao estado inibitório da reação. (20,37) Os mecanismos envolvidos nesse estado inibitório não foram totalmente esclarecidos, mas sabe-se que compreende a sinalização

de moléculas como syk e STAT6 (37).

Esse procedimento é uma ferramenta tanto para as reações imediatas, quanto para algumas não imediatas não graves e está indicado em casos de teste cutâneo positivo, estratificação de alto risco para reação alérgica, impossibilidade de realização do teste de provocação ou PEN-FAST com pontuação elevada, deve-se realizar a dessensibilização oral ou venosa à penicilina. (35,36)

As contraindicações são similares ao teste de provocação, incluindo reações tardias graves, como SSJ, NET, DRESS e vasculite, já que essas reações não são mediadas por mastócitos e IgE. (37)

Conforme relatado pela Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia, em 2015, dos pacientes submetidos a dessensibilização 1/3 desenvolveu reação alérgica durante o procedimento. (22) No entanto, um estudo de revisão sistemática demonstrou que embora as reações sejam comuns nesse procedimento, a maioria é de caráter benigno.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever os resultados da investigação e fatores associados ao tratamento das gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos sociodemográficos, idade gestacional, comorbidades, história familiar de reação à penicilina, medicamento responsável pela reação, manifestações clínicas, tipo de reação, necessidade de tratamento na urgência e necessidade de tratamento injetável na urgência, idade na reação e tempo decorrido da reação até a primeira consulta das gestantes encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia.
- Descrever os resultados dos testes na investigação das reações alérgicas à penicilina das grávidas com sífilis.
- Descrever o escore de risco (PEN-FAST) das reações alérgicas das

gestantes com sífilis.

- Descrever o resultado dos testes de provocação e dessensibilização das gestantes com sífilis alérgicas à penicilina, associando-os aos fatores de risco.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídas todas as gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia do HUGG, Centro de Referência para o atendimento destas pacientes, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2024.

Critérios de exclusão:

1. Prontuários ilegíveis.
2. Grávidas com história não compatível com reação de hipersensibilidade à penicilina.
3. Gestantes que não completaram o tratamento;
4. Anafilaxia grave

3.3 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

3.3.1 Prontuários das pacientes

Todas as informações foram obtidas dos prontuários das pacientes, preenchidos durante os atendimentos no ambulatório de Alergia e Imunologia do HUGG e reunidos em um Banco de dados usando o Microsoft® Office Excel.

Foram obtidas as seguintes informações: idade, idade gestacional, idade na primeira reação, tempo entre a reação e o primeiro atendimento, medicamento responsável pela reação, comorbidades, história familiar, manifestações clínicas da reação, resultados dos testes *in vivo* para investigação das reações adversas (*pricktest*, teste intradérmico, teste de provocação oral), além dos resultados da dessensibilização oral e venosa.

3.3.2 Protocolos dos testes cutâneos

As pacientes foram submetidas aos testes alérgicos, exceto as contraindicações descritas abaixo:

1. Pacientes em uso de betabloqueador;
2. Pacientes em uso de anti-histamínicos;
3. Pacientes com cardiopatia grave;
4. Pacientes com doença pulmonar grave;
5. Pacientes com história de citopenias, hepatite, DRESS, SSJ, NET, PEGA a beta lactâmicos;
6. Pacientes com história de anafilaxia grave.

Os testes cutâneos foram realizados em todas as pacientes desde que a reação tivesse sido há mais de 4 semanas. Foram realizados na superfície volar do antebraço, iniciando com o teste de puntura (*pricktest*). Quando o teste de puntura era negativo, indicava-se o teste intradérmico de leitura imediata.

O *pricktest* foi realizado seguindo as normas do Subcomitê de Testes Cutâneos da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica e o consenso da EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) de normatização prática para diagnóstico das alergias. A técnica de puntura na região volar do antebraço, com a penicilina G potássica na concentração de 10.000 unidades (U) por mililitro (ml), diluída segundo o protocolo da ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia), além do controle positivo com histamina na concentração de 10mg/ml, e solução salina estéril de Cloreto de Sódio a 0,9% (NaCl 0,9%) como controle negativo (40).

A leitura foi feita após 15 minutos, registrando-se o diâmetro médio da circunferência em milímetros. O teste foi considerado positivo quando a pápula formada pela introdução da penicilina foi maior ou igual a três milímetros (3mm) em relação ao controle negativo (6).

O teste intradérmico foi realizado a partir do teste de puntura negativo, também utilizando o controle negativo (soro fisiológico) e a penicilina G potássica na mesma diluição (10000U/ml), desde que não tenha havido contaminação. (6,31)

Injetou-se entre 0,02 a 0,04 ml da solução de penicilina, inicialmente, atingindo uma pápula de aproximadamente 3-5 mm e, também, do controle negativo, via intradérmica, na face anterior do braço, em locais distintos, com distância mínima de dois centímetros (2cm) entre eles, com formação de uma pápula com características de “casca de laranja”. O teste foi considerado positivo quando ocorreu aumento de pelo menos 3mm no diâmetro. (6,31,32) (Apêndice A).

3.3.3 Teste de provocação oral (TPO)

O TPO foi indicado quando a paciente apresentava baixo risco de reação alérgica, tendo ocorrido há mais de 10 anos, e que realizaram testes cutâneos com resultados negativos.

O TPO foi realizado de forma simples, não cego, na sala de aplicação de medicamentos do ambulatório de Alergia e Imunologia, locais adequados para o tratamento de reações de emergência. Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre esclarecido, no qual admitiam estar cientes de como o procedimento seria realizado e dos riscos implicados na realização do mesmo. (Apêndice A)

A droga utilizada foi a Penicilina V Oral, administrada em doses crescentes, com intervalos de 30 minutos em cada etapa. A primeira etapa foi realizada com administração de placebo, em seguida nas concentrações de 10%, 20%, 30% e 40% da dose total, dependendo da história da reação. Em casos de reação tardia, exceto nas reações tardias graves, o teste foi mantido pelo tempo relatado de início da reação. A cada nova etapa do TPO, foi realizada avaliação criteriosa da paciente, a qual incluiu exame físico completo, aferição da pressão arterial, saturação de oxigênio e medida do PFE e todas as informações preenchidas em uma planilha.

3.3.4 Dessensibilização

A dessensibilização foi reservada para as pacientes que apresentaram teste cutâneo positivo, história recente de reação imediata, incluindo anafilaxia, ou tardia, excetuando as reações tardias graves ou anafilaxia grave.

O procedimento foi realizado no ambulatório de Alergia e Imunologia ou na

sala da Recuperação Anestésica (RPA), quando havia história de anafilaxia. As pacientes, assim como no TPO, foram informadas sobre os riscos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para dessensibilização. (APÊNDICE B)

Protocolo Dessensibilização Oral

Utilizamos a Penicilina V via oral, diluída de acordo o protocolo de Wendell et al, com monitorização clínica regular da dose administrada. Foi realizada avaliação clínica basal das pacientes com medida da PA, medida do PFE, saturação de oxigênio e exame físico completo, repetidas a cada nova etapa da dessensibilização e os valores preenchidos em uma planilha.

A progressão das doses de penicilina V oral foi feita a cada 15 minutos, totalizando 3 horas e 45 minutos de duração e uma dose cumulativa de 1,3 milhão de unidades de penicilina ao final do processo. Após 30 minutos do término da dessensibilização, a paciente recebia a primeira dose de penicilina para tratamento da sífilis (Penicilina Benzatina 2.400.000U) e mantida em observação por duas horas.

Dependendo da reação durante a dessensibilização, era repetida a diluição anterior ou era suspensa caso a paciente apresentasse sinais e sintomas sugestivos de anafilaxia. Uma vez realizada a dessensibilização, a paciente ficava em observação até o dia seguinte, sendo liberada para casa. Inicialmente era prescrito Penicilina V oral, 1 comprimido de 400.000 U de 12/12 horas até a próxima dose da medicação na semana seguinte, posteriormente foi suspensa esta indicação da Pen V oral. Após o tratamento, a paciente retornava ao serviço para nova aplicação de Penicilina Benzatina 2.400.000 e era mantida em observação por duas horas. (Apêndice B)

Quadro 8. Protocolo de dessensibilização oral de Wendell et al.

Dose de suspensão de Penicilina V	Quantidade (unidade/mL)	mL	Unidades	Dose cumulativa (unidade)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	1,6	1.600	3.100
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700

11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

Obs: A gestante deve ser observada 30 minutos antes da administração parenteral da penicilina. O intervalo entre as doses é de 15 minutos. O processo demora 3 horas e 45 minutos.

Fonte: Wendel, GD.; Stark, BJ, Jamison, RB, Molina, RD, Sullivan, TJ. (1985). Penicillin Allergy and Desensitization in Serious Infections during Pregnancy. N Engl J Med, 1985. ³⁹

Protocolo de dessensibilização oral em gestantes alérgicas à penicilina de Wendell et al (Quadro 8) recomenda o início do processo com uma dose de 100 unidades/ml, que dobra a cada 15 minutos até a dose final de 1.296.700 unidades/ml.

Ao final da dessensibilização, administra-se a injeção de penicilina benzatina (39,40). Não é recomendado o uso de rotineiro de medicação para evitar ou tratar reações alérgicas durante esse procedimento (40).

3.3.4.2 Protocolo de dessensibilização venosa

A dessensibilização venosa, por sua vez, foi proposta por Castells e é realizada conforme demonstrado na Quadro 9.

Quadro 9. Protocolo de dessensibilização venosa de Castells

Passos	Solução	Taxa (mL/h)	Tempo (min)	Dose administrada (mg)	Dose acumulada (mg)
1	1	2	15	0,02	0,02
2	1	5	15	0,05	0,07
3	1	10	15	0,1	0,17
4	1	20	15	0,2	0,37
5	2	5	15	0,5	0,87
6	2	10	15	1,0	1,87
7	2	20	15	2,0	3,87
8	2	40	15	4,0	7,87
9	3	10	15	9,9213	17,7913
10	3	20	15	19,8426	37,6339
11	3	40	15	39,6852	77,3191
12	3	75	186	922,6809	1.000.000

Legenda: Solução 1: 250ml de 0,04 mg/ml; Solução 2: 250ml de 0,4 mg/ml e Solução 3: 250ml de 3,969 mg/ml.

Fonte: Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2006³⁹

O protocolo de dessensibilização em 12 etapas é fundamentado em um modelo in vitro, no qual as quantidades de antígeno são progressivamente aumentadas a cada intervalo de 15 minutos, iniciando-se com uma dose de 1/1.000 a 1/10.000 da dose final. Nesse protocolo, três soluções são administradas de forma sequencial: a primeira solução contém uma diluição de 1/100, a segunda solução apresenta uma diluição de 1/10, e a terceira concentração é calculada subtraindo-se a dose cumulativa administrada nas etapas 1 a 8 da dose total pretendida (37).

É de fundamental importância ressaltar que a tolerância obtida ao final do protocolo é de natureza transitória. Assim, a cada vez que a paciente precisar realizar tratamento com penicilina, será necessário repetir a dessensibilização (37).

O processo todo leva quase 6 horas, ao final da dessensibilização administra-se a penicilina benzatina IM e as pacientes devem ser monitorizadas por pelo menos 1 hora (39).

Todo o processo deve ser realizado dentro do hospital com serviço de obstetrícia. A paciente deve ter seus sinais vitais monitorizados continuamente e deve haver uma equipe disponível para caso haja alguma intercorrência.

3.3.5 Avaliação clínica de risco aos testes cutâneos e/ou dessensibilização utilizando escore PEN-FAST

Foi utilizado o escore PEN-FAST para avaliação da probabilidade de reações alérgicas à penicilina.

O PEN-FAST é uma ferramenta validada para a tomada de decisão na alergia a penicilina. Esta ferramenta simples parece identificar com precisão a probabilidade de risco de reação alérgica à penicilina. Ela inclui quatro aspectos principais: tempo decorrido da reação até a avaliação (se 5 anos), história de anafilaxia ou angioedema, reação cutâneas graves e necessidade de tratamento. (34) (Anexo A)

A pontuação mínima é zero e a máxima é 5. O risco é considerado muito baixo quando a pontuação é zero, risco baixo quando 1 ou 2 pontos, risco moderado quando atinge 3 pontos e risco elevado quando a soma final de 4 ou 5.

3.4 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi autorizado pelo CEP do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle / HUGG- UNIRIO em 14 de dezembro de 2021 sob o número de parecer 5.162.604. (Anexo B)

3.5 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todas as pacientes que foram submetidas aos testes cutâneos e/ou de provocação para investigação da alergia à penicilina bem como aquelas que realizaram dessensibilização foram orientadas e autorizaram os procedimentos, assinando os termos de consentimento livre e esclarecido. (Apêndice C e D)

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

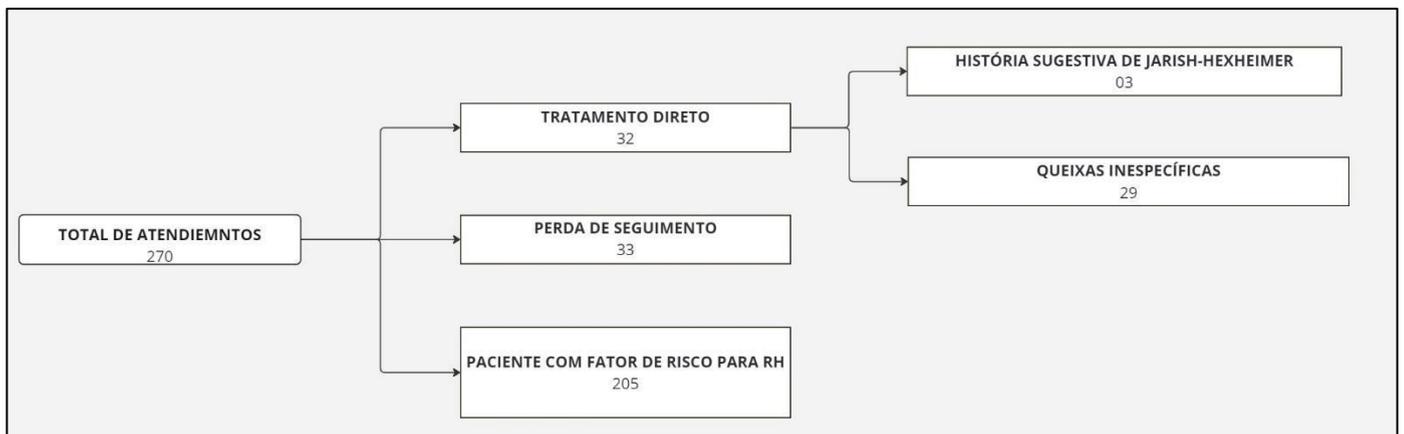
Inicialmente foi realizada análise bivariadas usando o teste t para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, associando as características clínicas e demográficas e indicação de teste de provocação e dessensibilização, e reação à dessensibilização.

Variáveis que mostram associação com o p-valor menor 0,05 nas análises bivariadas foram utilizadas nos modelos de regressão. Na regressão logística stepwise, uma variável dependente. Os resultados foram expressos como odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95%. O PEN-FAST foi utilizado como variável dependente em modelo de regressão linear stepwise. O nível de significância foi fixado em 5%. Todas as análises foram feitas usando o software estatístico SPSS, versão 17.0.

4 RESULTADOS

Foram atendidas 270 pacientes, sendo incluídas no estudo 205 gestantes. As demais pacientes encaminhadas não prosseguiram com a investigação e tratamento (32 gestantes), ou apresentaram queixas não compatíveis com sintomas alérgicos (32 gestantes), como reação local após a aplicação intramuscular de Penicilina Benzatina ou reação de Jarisch–Herxheimer (3 gestantes). **(Figura 3)**

Figura 3: Fluxograma de atendimentos



A idade variou de 13 a 47 anos, com média de $24,80 \pm 6,67$ anos. Por ocasião da primeira consulta, a média da idade gestacional foi de $15,93 \pm 8,16$ semanas. A média de idade na primeira reação foi de $12,82 \pm 9,17$ anos, variando de 0 a 42 anos de idade. A média de tempo entre a última reação e a consulta foi de $10,84 \pm 9,72$ anos.

Em relação às características das reações, dentre as pacientes que souberam relatar, 51,7% (106/205) relataram sintomas imediatos, considerando o tempo até 6 horas da exposição à penicilina. A queixa mais frequente, com 76,6% (157/205), envolvia o acometimento cutâneo-mucoso. A segunda queixa mais recorrente, 20% (41/205), acometia o sistema respiratório e 3,9% (8/205) o sistema gastrointestinal. Trinta e duas 15,6% (32/205) gestantes relataram o acometimento de pelo menos dois sistemas. Destas, cinco 2,4% relataram história compatível com anafilaxia na reação à penicilina.

Após a reação índice foram avaliadas no serviço de urgência 40% (82/205) das gestantes e 21,5% (44/205) receberam medicamento na urgência. 39,5% (81/205) das pacientes com história de reação à Penicilina relataram uso de amoxicilina sem reação.

Quando questionadas sobre o histórico pessoal de alergias, 13,7% (28/205) relataram história de asma e 33,65% (69/205) de rinite alérgica. Somente 6,8% (14/205) tinham história familiar de alergia a penicilina. Cento e setenta e nove (87,3%) gestantes encaminhadas relataram reação somente à Penicilina Benzatina, dezessete à amoxicilina (8,3%), seis a pelo menos dois betalactâmicos, incluindo ampicilina, penicilina, amoxicilina e cefalexina.

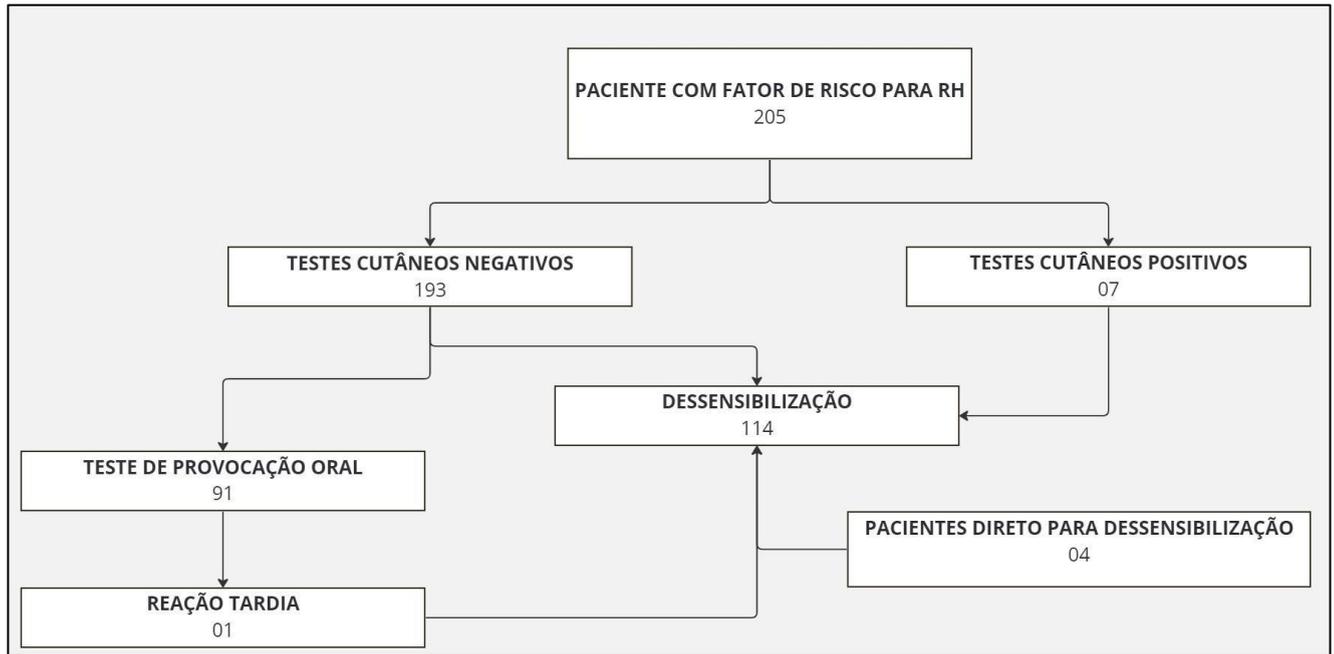
Foi calculado o PEN-FAST, que variou de 0 a 5 pontos, com média de $1,34 \pm 1,52$. (Tabela1)

Tabela 1. Distribuição da frequência de risco calculado pelo PEN-FAST na amostra

Risco	Frequência	Porcentagem
Muito Baixo (0)	96	47,4%
Baixo (1 ou 2)	67	32,6%
Moderado (3)	17	8,3%
Alto (4 ou 5)	24	11,7%
Total	205	100%

Quanto aos procedimentos, o teste cutâneo foi positivo em 3,41% dos casos (7/205). Das 205 gestantes, 44,4% foram submetidas ao teste de provocação com Penicilina oral antes da aplicação da Penicilina Benzatina. Apenas uma paciente apresentou sintomas tardios, sem necessidade de atendimento na emergência, sendo indicado dessensibilização. No total, Cento e quatorze gestantes foram dessensibilizadas. (**Figura 4**)

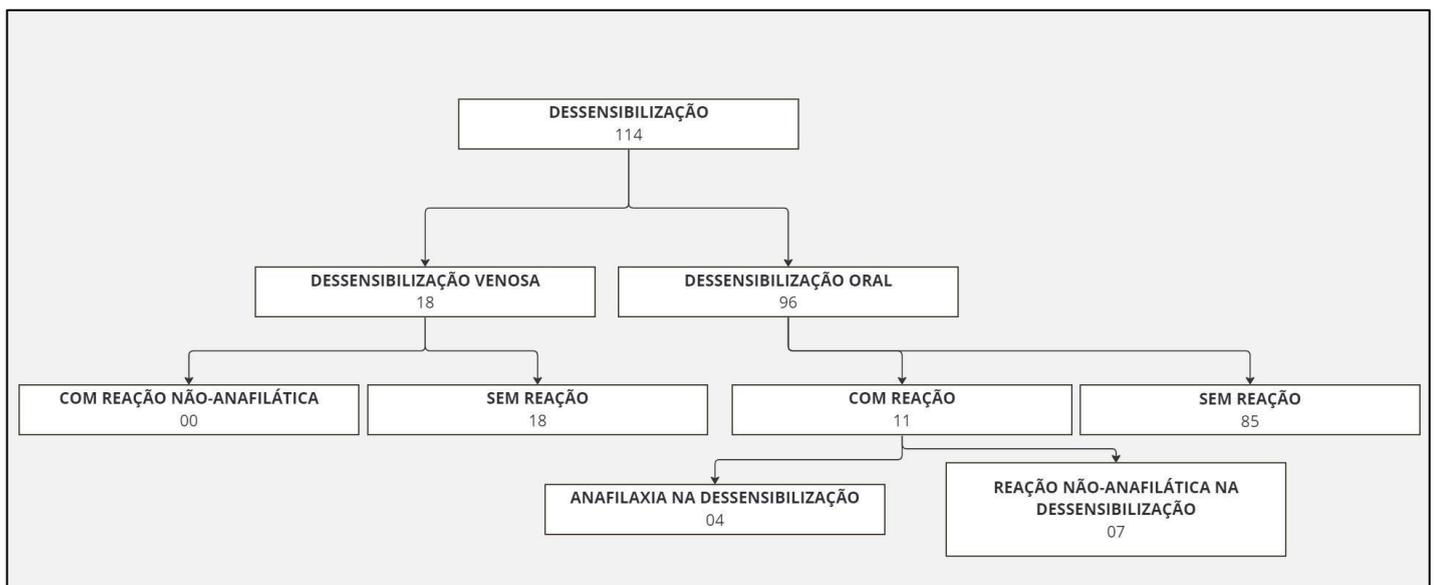
(Figura 4) Fluxograma de atendimentos das gestantes com risco para RH



Legenda: RH – Reação de hipersensibilidade

Do total de gestantes dessensibilizadas, noventa e seis foram dessensibilizadas com penicilina oral e dezoito com penicilina endovenosa. Nove gestantes foram duplicadas por terem sido dessensibilizadas em duas ocasiões diferentes, devido ao aumento do VDRL ou por segunda gestação com nova infecção por sífilis. Noventa e seis (84,21%) foram dessensibilizadas sem reação e onze (9,6%) apresentaram reação durante a dessensibilização. Das reações imediatas 4 foram anafiláticas e 7 não anafiláticas. (Figura 5)

Figura 5: Fluxograma da dessensibilização



A **tabela 2** compara os grupos de gestantes que realizaram o teste de provocação oral (TPO) e o grupo que se submeteu à dessensibilização, em relação a diferentes variáveis. As frequências em cada célula da tabela representam o número de gestantes em cada grupo com base nas variáveis estudadas.

Os resultados demonstraram que as variáveis que tiveram diferenças significativas nos perfis clínicos e sóciodemográficos foram idade na primeira reação, tempo entre a última reação e a consulta, sintomas cutâneo-mucosos, atendimento na urgência, medicamento na urgência, uso de amoxicilina sem reação, teste cutâneo positivo, PENFAST >2 e Média do PENFAST.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas das gestantes submetidas ao teste de provocação oral e à dessensibilização.

	TPO N =91	Dessensibilização N=114	P valor
Idade (anos)	25,69 ± 7,58	24,09 ± 5,78	0,093
Idade Gestacional (semanas)	15,45 ± 8,16	16,31 ± 8,17	0,752
Idade na primeira reação (anos)	11,67 ± 9,38	13,74 ± 8,93	0,033
Tempo entre reação e consulta (anos)	12,99 ± 9,68	9,17 ± 9,47	0,0003
Sintomas na reação índice			
Cutâneo-mucoso	61 (75,3%)	95 (89,6%)	0,014
Respiratório	7 (8,8%)	34 (32,1%)	1,000
Trato gastrointestinal	3 (3,9%)	5 (4,8%)	0,782
Início da reação			
<6 horas	38 (66,7%)	68 (70,8%)	0,590
>6 horas	19 (33,3%)	28 (29,2%)	
Atendimento na Urgência			
Sim	27 (33,8%)	55 (53,4%)	0,008
Não	53 (66,3%)	48 (46,6%)	
Medicamento na Urgência			
Sim	11(15,5%)	10 (55,5%)	0,009
Não	60 (84,5%)	8 (45,5%)	

	TPO N =91	Dessensibilização N=114	P valor
História familiar de alergia a penicilina Sim Não	7 (7,9%) 82 (92,1%)	7 (6,3%) 105 (93,8%)	0,655
Uso de amoxicilina sem reação Sim Não	46 (76,7%) 14 (23,3%)	35 (47,3%) 39 (52,7%)	0,000
Asma Sim Não	10 (11,1%) 80 (88,9%)	18 (15,9%) 95 (84,1%)	0,323
Teste cutâneo positivo Sim Não	0 91 (100%)	7 (6,4%) 102 (93,6%)	0,014
PEN-FAST > 2 Sim Não	4 (4,6%) 83 (95,4%)	38 (33,3%) 76 (66,7%)	0,000
PEN-FAST (média ± DP)	0,63 ± 0,96	1,98 ± 1,66	0,000

A Tabela 3 apresenta a análise dos possíveis fatores de risco associados à reação durante o processo de dessensibilização em gestantes com sífilis alérgicas à penicilina. Observamos que a presença de anafilaxia na reação índice mostrou-se, significativamente associada ao aumento do risco de anafilaxia durante a dessensibilização ($p = 0,0467$). As reações anafiláticas ocorreram em tempos diferentes da dessensibilização, uma no início e uma após a aplicação da penicilina benzatina. Além disso, não houve associação com dessensibilização oral ou venosa.

Tabela 3: Características clínicas das gestantes com e sem reação durante a dessensibilização.

	Sem reação na dessensibilização N =103	Com reação na dessensibilização N=11	P valor
Tempo entre reação e consulta > 5 anos			0,0750
Sim	47 (45,63%)	6 (54,5%)	
Não	48 (46,6%)	5(45,4%)	
Medicamento na Urgência			0,1934
Sim	30 (29,1%)	6 (54,5%)	
Não	57 (55,33%)	5 (45,4%)	
Medicação Venosa			0,612
Sim	24 (23,3%)	6 (54,4%)	
Não	22 (21,35)	4 (36,3%)	
Uso de amoxicilina sem reação			0,977
Sim	34 (33%)	2 (18,18%)	
Não	35 (33,9%)	2 (18,18%)	
Asma			0,773
Sim	14 (13,6%)	4 (36,3%)	
Não	86 (83,5%)	7 (63,6%)	
Teste cutâneo positivo			0,1518
Sim	5 (4,8%)	2 (18,18%)	
Não	91 (88,3%)	9 (81,8%)	
Anafilaxia na reação índice			0,0467
Sim	2 (1,94%)	2 (18,18%)	
Não	100 (97,08%)	9 (81,8%)	
Dessensibilização Oral			0,071
Sim	78 (75,7%)	11 (100%)	
Não	19 (18,44%)	0	

Na tabela 4, temos os resultados do modelo de regressão logística stepdown. O que foi significativamente associado ao desfecho de reação anafilática na dessensibilização foi a anafilaxia na reação índice.

Tabela 4. Modelo de regressão logística Stepdown mostrando OR e IC para reação anafilática na dessensibilização.

Variável independente	Categoria	Anafilaxia na dessensibilização Or (95%IC)	P
Anafilaxia na reação Índice	Não sim	4,27 (1,46 -12,49)	0,008

Quanto à variável PENFAST, a análise revelou que não foi significativamente associada ao desfecho de reação durante a dessensibilização (P = 0,000).

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos uma média 10 anos de intervalo entre a reação índice e o primeiro atendimento da gestante em um serviço de alergologia, o que mostra a demora na procura ou no encaminhamento para diagnóstico. A procura por especialista em Alergia para diagnóstico de hipersensibilidade a medicamentos é muito negligenciada e demorada, provavelmente pela redução de oferta do sistema público de saúde, e de profissionais habilitados para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade aos medicamentos. Essa demora dificulta o esclarecimento da história alérgica das pacientes, pois muitas não se recordam com clareza das informações o que contribui para erros nos diagnósticos e procedimentos desnecessários (44).

Em relação às gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina, por haver um elevado risco de sífilis congênita, existe uma prioridade na investigação, existindo no serviço do HUGG, um ambulatório diferenciado para atender a esta demanda, o que agiliza o diagnóstico e tratamento das pacientes.

Além disso, mesmo realizando testes, e sendo confirmado seu estado não alérgico, alguns pacientes ainda permanecem sem usar o medicamento, com medo de ocorrência de reação. Um outro estudo indicou que 12 de 29 pacientes que tiveram diagnóstico negativo para alergia ainda evitavam o uso de betalactâmicos por receio de ter reação, indicando que deve ser feito um trabalho educativo com os pacientes (48).

Observamos que metade das gestantes relataram, principalmente sintomas imediatos, ocorrendo até 6 horas após exposição ao medicamento. A literatura aponta que reação imediata, IgE mediada, é o principal tipo de reação apresentada na hipersensibilidade aos betalactâmicos (47).

É comum que as reações imediatas sejam representadas clinicamente por urticárias, acompanhadas ou não de angioedema, e anafilaxia (7). Os sintomas cutâneo-mucosos foram os mais comuns em nossa amostra, representando a maioria das queixas, seguido pelo acometimento respiratório. Além disso, uma parte das pacientes apresentaram acometimento de pelo menos 2 sistemas, consideradas reações anafiláticas. Neste caso, essas pacientes dessensibilizaram após testes cutâneos, algumas em centro cirúrgico, dependendo da gravidade da anafilaxia.

Embora 87,3% das gestantes tenham declarado serem alérgicas à penicilina benzatina, 39,5% do total investigado referiam uso de amoxicilina sem reação, isso pode ser explicado pela reatividade seletiva dos betalactâmicos que permite a tolerância a outros antibióticos da classe (8,9). Porém, o baixo risco, avaliado pelo PEN-FAST da maioria das pacientes mostra que essas gestantes não eram verdadeiramente alérgicas, tendo sido todas com baixo risco, tratadas sem reação.

Apenas 7 pacientes apresentaram testes cutâneos positivos. De acordo com a literatura, 80% dos pacientes com reação IgE mediada podem apresentar queda ou desaparecimento do anticorpo no decorrer dos anos, causando a negatividade desses testes em 10 anos (40%). Portanto, a recomendação é que os testes sejam feitos de 4 a 6 meses a partir da data da reação, com limite máximo de 1 ano (45).

Porém, uma das pacientes apresentava reação há mais de 10 anos, e se mantinha reativa no teste cutâneo, o que mostra a indicação da realização do teste a qualquer momento, uma vez que teste cutâneo positivo indica dessensibilização, independentemente do tempo da reação índice (31). Ainda podemos destacar que a sensibilidade dos testes cutâneos na literatura é baixa, variando de 7,1 a 18%, dependendo do antígeno utilizado (48).

De acordo com o fluxograma utilizado, os fatores de risco relatados, 91 gestantes fizeram teste de provocação oral, das quais apenas 1 apresentou reação tardia, sintoma cutâneo dois dias após a provocação com penicilina V oral, sendo indicada a dessensibilização.

Devemos destacar, que a dessensibilização está indicada em caso de pacientes com alta suspeição alérgica ou positividade de testes cutâneos, independente se reação imediata ou tardia (31). No entanto, reações leves e testes cutâneos negativos estão mais associados a menor risco de reações na dessensibilização (50).

Entretanto, diferenças foram observadas em outras variáveis relacionadas à clínica. Observamos que os sintomas cutâneos foram significativamente mais frequentes no grupo que dessensibilizou. Isto é explicado pela maior facilidade da identificação de sintomas cutâneos em relação às queixas de dispneia e de prurido que podem ser subjetivas, por ansiedade (48,49).

Embora o tempo decorrido desde a última reação até a consulta não tenha demonstrado uma associação significativa com o risco de reações durante a dessensibilização, a história de anafilaxia na reação índice mostrou-se como um preditor significativo de reação anafilática na dessensibilização, destacando-se a importância das reações mais graves como fatores de risco na dessensibilização, independentemente de outros fatores como tempo de evolução, idade, teste cutâneo positivo, PEN-FAST, história de asma, etc (48).

Quando avaliamos a ferramenta PENFAST, que destaca fatores de risco para alergia à penicilina, observamos que não se associou ao desfecho de reação na dessensibilização, porém foi possível estabelecer fatores de risco na indicação de dessensibilização ou provocação neste grupo de pacientes, e, portanto, devemos considerar esta ferramenta na abordagem inicial clínica. Alguns estudos demonstram que o escore permite avaliar a gravidade da alergia, associando a indicação do teste de provocação oral em pacientes considerados baixo risco (34)

6 CONCLUSÃO

Neste estudo não encontramos associação com dessensibilização oral ou venosa com reação na dessensibilização. Porém, o número de dessensibilizações orais foi bem maior, uma vez que a dessensibilização venosa foi iniciada mais recentemente, abandonando definitivamente a oral. A dessensibilização oral poderia desencadear maior risco para o paciente, considerando-se a absorção lenta e irregular do medicamento, além das reações adversas à sua ingestão.

Nesta população, assim como esperado, a reação imediata e os sintomas cutâneo-mucosos foram os mais frequentes. O tempo entre a reação e a consulta foi em média 10 anos, dificultando o diagnóstico correto tanto para identificação das reações (limitação de memória), quanto para os testes cutâneos devido a redução da reatividade com o tempo. Mesmo o PEN-FAST sendo uma ferramenta útil na identificação dos fatores de risco para alergia, ele não se associou ao risco de reação na dessensibilização. Porém, esta ferramenta utilizada foi útil na determinação da indicação de provocação oral ou dessensibilização.

A anafilaxia na reação índice, e portanto, reação alérgica grave foi a única preditora de anafilaxia na dessensibilização, controlando para todas as variáveis como teste cutâneo, tempo entre a reação e a consulta, uso de amoxicilina sem reação. Acreditamos que o teste de ativação de basófilo e a triptase sérica possam ajudar a aumentar a segurança na avaliação dessas pacientes, uma vez que este grupo encontra-se contraindicado para teste de provocação, devendo o mesmo ser realizado somente quando os fatores de risco mostrarem-se muito baixos reduzindo, assim, a possibilidade de reação durante o procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. 2022.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. 252 p.
3. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2022. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, IST, Ano VI, n. 1.;
4. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807761> [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2024 Feb 25];381(24):2338–51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1807761>
5. Lteif L, Eiland LS. The Basics of Penicillin Allergy: What A Clinician Should Know. *Pharmacy*. 2019;7(3):94. [cited 2024 Feb 25]
6. Malaman MF, Rodrigues AT, Felix MM, Menezes UP De, Tanno LK, Camelo Nunes I et al. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. 2011;257–2, v. 34, n. 6. [cited 2024 Feb 25]
7. Morelo M, Felix R, Vivolo Aun M, Pádua De Menezes U, Reis G, De Queiroz S, et al. Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. *o Instituto Israelense Ensino e Pesquisa Albert Einstein*. 2021;19:1–13.
8. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clinica J Med* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 25];82(5):295–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973877/>
9. Baldo B. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 1999 [cited 2024 Mar 6];29(6):744–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336588/>
10. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Mar 6];5(3):577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365277/>
11. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Feb 12];71(9):1305–13.

- Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12881>
12. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Mar 6];1(3):258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565482/>
 13. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon K-Y. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 Mar 6];13(2):12–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373225/>
 14. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 5];113(3):282–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065979/>
 15. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GR e S de, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. *Brazil J Allergy Immunol*. 2018;2(4):390–8.
 16. Pichler, W. J., Adam, J., Daubner, B., Gentinetta, T., Keller, M., & Yerly, D. (2010). Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Medical Clinics of North America*, 94(4), 645–664.
 17. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Feb 26];74(1):14–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13562>
 18. Solé D, Anita Costa Spindola M, Vivolo Aun M, Maria Tôrres de Araújo Azi L, Antonio Guerra Bernd L, Bianchi Garcia D, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)-Parte II: etiologia e diagnóstico. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 25];70(6):642–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.08.008>
 19. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://icd.who.int/dev11/>

- m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1200133657
20. Watanabe AS, Sales V, Rubini N, Sarinho E GM. Anafilaxia: livro eletrônico de referência. 2021. 421 p.
 21. Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Cox L. World Allergy Organization Grading System for Systemic Allergic Reactions: it Is Time to Speak the Same Language When it Comes to Allergic Reactions. *Curr Treat Options Allergy*. 2019;6:388–95.
 22. 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(2):300–27.
 23. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Feb 26];37(4):643–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965632/>
 24. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Jan 1;104(1):55–9.
 25. 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 An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Feb 5];125(8):965–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15041>
 26. Estelle Simons FR, Schatz M, Diego S. Anaphylaxis during pregnancy. 2012 [cited 2024 Mar 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.035>
 27. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 7];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204386/>
 28. Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, Castells M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 5];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093957/>
 29. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to

- beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Feb 5];75(6):1300–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749148/>
30. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2024 Mar 7];58(10):961–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14510712/>
31. Manual: Testes de Sensibilidade à Penicilina. 1999;1–31. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf
32. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct 1;74(10):1872–84.
33. Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk stratified Management to Remove Low-Risk Penicillin Allergy Labels in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2024 Mar 6];201(12):1572–5. Available from: www.atsjournals.org.
34. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745–52.
35. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Zhou L, et al. HHS Public Access. 2019;7(1):103–11. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Drug-Induced Anaphylaxis*. Documented in *Eletronic Health*
36. Desravines N, Waldron J, Venkatesh KK, Kwan M, Boggess KA. Outpatient Penicillin Allergy Testing in Pregnant Women Who Report an Allergy. *Obstet Gynecol*. 2021;137(1):56–61.
37. Watanabe, A. S. et al. Anafilaxia: livro eletrônico de referência - LER. 1. ed. Recife, PE : Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, 2021.
38. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 10(42):254-1261.
39. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec; 6(6):476–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088655/>
40. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy

- and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 May 9 [cited 2024 Feb 5];312(19):1229–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3921835/>
41. Dallé J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: A successful program. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2018;40(1):43–6.
 42. Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2683837/>
 43. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Saman Wijesooriya N, Guy Mahiané S, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2).
 44. Sífilis na gravidez [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/700-sifilis-na-gravidez>
 45. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA* [Internet]. 2017 Jul 4 [cited 2024 Feb 26];318(1):82–3. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2635615>
 46. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 6];3(3):365-374.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609352/>
 47. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2010 Nov 17 [cited 2024 Mar 6];304(19):2161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21081729/>
 48. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):815–6.
 49. Sardinha A, Freire RC da R, Zin WA, Nardi AE. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications. *J bras pneumol* [Internet]. 2009 Jul;35(7):698–708. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000700012>.

APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido para teste de provocação oral (TPO)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLERCIDO PARA A INVESTIGAÇÃO DE ALERGIA À PENICILINA E DESSENSIBILIZAÇÃO COM PENICILINA

Prezada Paciente,

A penicilina benzatina é o tratamento de escolha para a sífilis gestacional. Nos casos em que há suspeita de alergia à penicilina em gestantes com sífilis, os protocolos do Ministério da Saúde recomendam a confirmação do diagnóstico e a dessensibilização, quando confirmado o diagnóstico de alergia à penicilina.

A investigação diagnóstica inclui testes cutâneos (puntura e intradérmico) com penicilina G potássica e de provocação oral com penicilina V comprimidos. Caso a Sra. apresente positividade em qualquer um destes testes, será oferecida a dessensibilização com penicilina, por via oral.

Estes procedimentos implicam em risco de reações adversas, que se manifestam, principalmente, por urticária/angioedema (“placas vermelhas” no corpo, “inchaço” de olhos e lábios), edema de laringe, broncoespasmo (“chiado” no peito), queda de pressão arterial, dor abdominal, náuseas/vômitos, diarreia e choque anafilático). Informamos que estes procedimentos serão realizados com todas as precauções e cuidados necessários, em ambiente hospitalar com monitoramento de sinais vitais, sob a supervisão médica e com disponibilização de medicamentos e equipamentos médicos para o tratamento imediato de reações adversas.

No caso de ocorrência de reação adversa leve durante os testes diagnósticos, é obrigatória a permanência no Serviço de Alergia e Imunologia, para observação, por pelo menos 2 horas e no caso de reações anafiláticas, será necessária a hospitalização.

Não há necessidade de jejum, nem de nenhum preparo especial, para a realização dos testes diagnósticos.

A dessensibilização à penicilina será realizada em enfermaria de Clínica Médica ou na enfermaria de Obstetrícia, com previsão de hospitalização por 24 horas. No caso de ocorrência de reação adversa, o período de hospitalização será variável, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas.

A senhora poderá desistir dos procedimentos em qualquer etapa de realização.

Após ter lido o termo declaro que estou ciente da natureza e riscos dos procedimentos acima descritos.

Rio de Janeiro, ___ de _____ de _____.

Nome do (a) paciente ou seu representante legal (grau de parentesco)

Assinatura

Nome do médico responsável

Assinatura

APÊNDICE D: Termo de consentimento livre e esclarecido para a investigação de alergia à penicilina e dessensibilização com penicilina

Prezada Paciente,

A penicilina benzatina é o tratamento de escolha para a sífilis gestacional. Nos casos em que há suspeita de alergia à penicilina em gestantes com sífilis, os protocolos do Ministério da Saúde recomendam a confirmação do diagnóstico e a dessensibilização, quando confirmado o diagnóstico de alergia à penicilina.

A investigação diagnóstica inclui testes cutâneos (puntura e intradérmico) com penicilina G potássica e de provocação oral com penicilina V comprimidos. Caso a Sra. apresente positividade em qualquer um destes testes, será oferecida a dessensibilização com penicilina, por via oral.

Estes procedimentos implicam em risco de reações adversas, que se manifestam, principalmente, por urticária/angioedema (“placas vermelhas” no corpo, “inchaço” de olhos e lábios), edema de laringe, broncoespasmo (“chiado” no peito), queda de pressão arterial, dor abdominal, náuseas/vômitos, diarreia e choque anafilático). Informamos que estes procedimentos serão realizados com todas as precauções e cuidados necessários, em ambiente hospitalar com monitoramento de sinais vitais, sob a supervisão médica e com disponibilização de medicamentos e equipamentos médicos para o tratamento imediato de reações adversas.

No caso de ocorrência de reação adversa leve durante os testes diagnósticos, é obrigatória a permanência no Serviço de Alergia e Imunologia, para observação, por pelo menos 2 horas e no caso de reações anafiláticas, será necessária a hospitalização.

Não há necessidade de jejum, nem de nenhum preparo especial, para a realização dos testes diagnósticos.

A dessensibilização à penicilina será realizada em enfermaria de Clínica Médica ou na enfermaria de Obstetrícia, com previsão de hospitalização por 24 horas.

No caso de ocorrência de reação adversa, o período de hospitalização será variável, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas.

A senhora poderá desistir dos procedimentos em qualquer etapa de realização.

Após ter lido o termo declaro que estou ciente da natureza e riscos dos procedimentos acima descritos.

Rio de Janeiro, ___ de _____ de _____.

Nome do (a) paciente ou seu representante legal (grau de parentesco)

Assinatura

Nome do médico responsável

Assinatura

ANEXO A: Escore de risco para alergia à penicilina – PEN-FAST

PEN- Alergia a penicilina relata pelo paciente- Se sim, continuar o questionário

F- Se a reação ocorreu há mais de 5 anos ou menos – 2 pontos

A- Se o paciente apresentou angioedema ou anafilaxia – 2 pontos

Ou

S- Reação cutânea adversa grave- 2 pontos

T- Se a reação necessitou tratamento -1 ponto

Interpretação:

0: Sem gravidade

1-2: Baixo risco de teste positivo à penicilina – 5%

3: Risco moderado de teste alérgico positivo à penicilina – 20%

4-5: Risco elevado de teste alérgico positivo à penicilina -50%

ANEXO B: Parecer consubstanciado do CEP

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da investigação e dessensibilização das gestantes com sífilis alérgicas à penicilina.

Pesquisador: Albertina Varandas Capelo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53443421.0.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.162.604

Apresentação do Projeto:

Avaliação da investigação e dessensibilização das gestantes com sífilis alérgicas à penicilina.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os resultados e fatores associados ao tratamento das gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina e/ou outros beta-lactâmicos encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de uma análise dos prontuários, o risco do presente estudo envolve o vazamento acidental de informações colhidas das pacientes, resultando perda de confidencialidade.

Benefícios: Identificar os fatores associados ao risco de reação aos testes e dessensibilização das gestantes com sífilis e alergia à penicilina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A sífilis gestacional é uma prioridade de saúde no Brasil, sendo fundamental o acesso ao tratamento efetivo para o controle da doença e prevenção da transmissão vertical.

A alergia à penicilina na população americana é considerada frequente, porém após os testes alérgicos, menos de 5% do diagnóstico é confirmado, o que compromete a prescrição do tratamento de escolha da sífilis gestacional. As diretrizes internacionais e do Ministério da Saúde

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 5.162.604

indicam a importância da confirmação do diagnóstico de alergia à penicilina e recomendam a dessensibilização nos casos confirmados. Deste modo, evita-se o superdiagnóstico de alergia à penicilina e a utilização de tratamentos menos eficazes.

Porém, quando avaliamos o grupo das grávidas, sabemos que procedimentos como testes de provocação, considerados padrão ouro no diagnóstico das alergias à fármacos, são contraindicados, limitando o seu diagnóstico.

Até o momento, não dispomos de métodos laboratoriais para o diagnóstico da alergia a penicilina, com boa sensibilidade e especificidade. Portanto, este estudo tem como objetivo descrever os resultados dos testes e da dessensibilização das gestantes com sífilis alérgicas à penicilina encaminhadas ao ambulatório de Alergia e Imunologia (Centro de Referência para o Estado do Rio de Janeiro), destacando os fatores associados

aos resultados, incluindo um escore de avaliação de risco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados de acordo com as normas.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1848114.pdf	14/11/2021 23:14:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa.pdf	14/11/2021 23:13:40	Albertina Varandas Capelo	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	14/11/2021 23:09:27	Albertina Varandas Capelo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	14/11/2021 23:08:30	Albertina Varandas Capelo	Aceito
Outros	Depart.pdf	14/11/2021 23:06:18	Albertina Varandas Capelo	Aceito

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 5.162.804

Declaração de concordância	Concor.pdf	14/11/2021 23:03:33	Albertina Varandas Capelo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	24/10/2021 22:32:29	Albertina Varandas Capelo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))