

Penicilina benzatina  
para prevenção da  
Sífilis Congênita  
durante a gravidez

Nº 150  
Janeiro/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	ANTECEDENTES .....	3
3.	A DOENÇA .....	4
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	4
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	6
4.	A TECNOLOGIA .....	7
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	7
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	19
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	20
8.	REFERÊNCIAS.....	20



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** penicilina benzatina

**Indicação:** prevenção da sífilis congênita

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

**Contexto:** A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A infecção pode ser transmitida da mãe para o bebê ainda no útero, via transplacentária, sendo classificada como sífilis congênita, e pode resultar em diversos eventos adversos na gravidez. A penicilina benzatina é o medicamento de escolha para o tratamento da gestante com sífilis e para prevenção da sífilis congênita e já é disponibilizada pelo SUS para essa indicação. Entretanto, a incidência da sífilis congênita ainda permanece elevada no Brasil, provavelmente devido ao tratamento inadequado da sífilis materna pelo receio de ocorrência de reações anafiláticas com o uso da penicilina.

**Pergunta:** O uso da penicilina benzatina em mulheres grávidas é eficaz e seguro na prevenção da sífilis congênita?

**Evidências científicas:** em pesquisa nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), Biblioteca Cochrane (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) foram selecionados 5 referências sobre a eficácia e a segurança da penicilina benzatina durante a gestação: duas revisões sistemáticas de estudos de observacionais, uma coorte prospectiva e dois estudos descritivos. Os estudos mostraram que a penicilina foi altamente eficaz na redução dos eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna, e na prevenção da sífilis congênita. Em relação à segurança, os estudos não mostraram ocorrência de anafilaxia entre as gestantes tratadas e, pelos dados da população geral tratada com penicilina, o risco de anafilaxia com o uso da penicilina é muito baixo. Além disso, foi realizada uma busca por diretrizes de tratamento de reações anafiláticas. O tratamento de escolha para os casos suspeitos de anafilaxia é a adrenalina, com excelente perfil de segurança, quando administrada pela via intramuscular e em doses adequadas.

**Considerações finais:** Os estudos mostraram que a penicilina foi altamente eficaz na redução dos eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna, e na prevenção da sífilis congênita. As reações anafiláticas ocorrem por diversos fatores desencadeantes, incluindo alimentos e outros medicamentos de uso mais comum que a penicilina. As Unidades de



Atenção Básica devem estar preparadas para lidar com essas situações emergenciais e os casos mais graves devem ser encaminhados para os centros de referência. O receio de ocorrência de reação anafilática não deve ser impeditivo para a administração da penicilina.

**Considerações finais:** Os membros da CONITEC, presentes na 32ª reunião ordinária, realizada nos dias 4 e 5 de fevereiro de 2015, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação da penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez e o seu uso nas Unidades de Atenção Primária.

## 2. ANTECEDENTES

Desde o advento da penicilina, a sífilis não é somente uma doença prevenível, mas também tratável. Entretanto, ainda é um problema global de saúde pública e estima-se que 12 milhões de pessoas sejam infectadas a cada ano. As gestantes infectadas pela sífilis podem transmitir a infecção para o feto, causando a sífilis congênita, que pode provocar graves eventos adversos na gravidez em até 80% dos casos<sup>1</sup>.

A sífilis congênita é uma doença grave, mas prevenível, podendo ser eliminada através do escaneamento efetivo da sífilis em gestantes e do tratamento das infectadas<sup>1</sup>.

Em 1995, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) iniciou uma campanha regional para redução da taxa de sífilis congênita nas Américas a menos de 50 casos por 100.000 nascidos vivos<sup>1</sup>.

O “Pacto pela Saúde”, lançado pelo Ministério da Saúde em 2006, teve como um dos objetivos principais a redução da mortalidade materno-infantil e um dos componentes para a execução dessa prioridade é a redução das taxas de transmissão vertical do HIV e da sífilis<sup>2</sup>.

Em 2009, a OPAS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) lançaram a “Iniciativa Regional para a Eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis na América Latina e Caribe”<sup>2</sup>.

Apesar de todas essas estratégias, a sífilis congênita ainda permanece um problema de saúde pública, com altas taxas de incidência no Brasil.

A penicilina é o tratamento de primeira escolha para sífilis e é amplamente utilizada na prática clínica<sup>3</sup>. A ocorrência de reações alérgicas é estimada em 2% por curso de tratamento e as reações anafiláticas ocorrem em apenas 0,01% a 0,05% dos pacientes tratados com penicilina, com aproximadamente 2 óbitos por 100.000 tratamentos<sup>4,5</sup>. Nenhum outro



tratamento, além da penicilina, provou ser efetivo no tratamento da sífilis na gravidez e na prevenção da sífilis congênita<sup>6</sup>.

A UNICEF recomenda que a penicilina seja dispensada e administrada nas unidades básicas de saúde, pois o encaminhamento de pacientes para unidades hospitalares e prontos-socorros, devido ao receio de ocorrência de reações anafiláticas com a administração da penicilina, dificulta a implementação do tratamento imediato e efetivo<sup>5</sup>.

A Portaria nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a administração da penicilina nas Unidades de Atenção Básica à Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, determinou o seguinte:

*Art. 1º Fica determinado que a penicilina seja administrada em todas as unidades de Atenção Básica à Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), nas situações em que seu uso é indicado.*

*[...]*

*Art. 3º A administração da penicilina deve ser realizada pela equipe de enfermagem (auxiliar, técnico ou enfermeiro), médico ou farmacêutico.*

*Art. 4º Em caso de reações anafiláticas, deve-se proceder de acordo com os protocolos que abordam a atenção às urgências no âmbito da Atenção Básica à Saúde.*

### **3. A DOENÇA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A infecção pode ser classificada como congênita (transmitida da mãe para o bebê ainda no útero) ou adquirida (através de sexo ou transfusão sanguínea)<sup>7,8</sup>.

A sífilis adquirida pode ser classificada em recente (com menos de um ano de evolução) ou tardia (com mais de um ano de evolução). A sífilis adquirida recente pode se apresentar nas formas primária, secundária ou latente recente e a tardia, nas formas latente tardia ou terciária<sup>3</sup>.

O quadro clínico, o diagnóstico e o tratamento da sífilis na gestação não diferem do período não gestacional<sup>3</sup>.





A sífilis congênita é geralmente adquirida pelo feto, no útero materno de mãe infectada, quando o *T. Pallidum*, que se dissemina por via hematogênica, atravessa a placenta. A probabilidade de transmissão vertical pode chegar a 100%, sendo possível em qualquer fase da gestação e mais provável de ocorrer na primeira ou segunda fase da doença<sup>7,8</sup>.

A transmissão da sífilis da mãe para o bebê, durante a gravidez, é consequência da sífilis materna não diagnosticada, não tratada ou tratada inadequadamente, e pode resultar em diversos eventos adversos na gravidez, como aborto, morte fetal, baixo peso ao nascimento, morte neonatal, ou sífilis congênita<sup>9</sup>.

A sífilis congênita pode ser classificada em recente (casos diagnosticados até o 2º ano de vida) ou tardia (casos diagnosticados após o 2º ano de vida) e apresenta elevada taxa de mortalidade, podendo chegar a 40% das crianças infectadas<sup>2,3</sup>.

A sífilis congênita é uma doença facilmente prevenível, pelo acesso ao teste durante o pré-natal e ao tratamento adequado das gestantes com testes positivos e de seus parceiros. Apesar disso, apresenta elevada prevalência<sup>10</sup>.

No Estudo Sentinela Parturiente, que teve como finalidade estimar a taxa de prevalência de sífilis na gestação no Brasil, a partir de informações coletadas nas maternidades do SUS, a prevalência da sífilis em parturientes foi de 1,6%, em 2004, e de 1,1%, em 2006<sup>11</sup>.

Entre 1998 e 2012 foram notificados, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 80.041 casos de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade. Em 2011, foram notificados 9.374 novos casos. De acordo com o Boletim Epidemiológico da Sífilis (2012), do Ministério da Saúde, a taxa de incidência de sífilis congênita no Brasil, em 2011, foi de 3,3 casos por 1.000 nascidos vivos, com as maiores taxas sendo apresentadas nas regiões Nordeste (3,8) e Sudeste (3,6)<sup>12</sup>.

Em 2012, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 5,8 por 1.000 nascidos vivos e a taxa de incidência de sífilis congênita foi de 3,9 por 1.000 nascidos vivos. Em 2013, foram registrados no SINAN 21.382 casos de sífilis em gestantes, com taxa de detecção de 7,4 por 1.000 nascidos vivos e taxa de incidência de sífilis congênita de 4,7 por 1.000 nascidos vivos<sup>2</sup>.

A bactéria causadora da sífilis induz o organismo a formar dois tipos de anticorpos: os não treponêmicos ou reaginas (inespecíficos) e os treponêmicos (específicos). O teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) é capaz de detectar reaginas presentes no soro de pacientes infectados. O teste RPR é derivado do VDRL. À exceção da fase imediata ao contágio, as demais fases da sífilis produzem reaginas e, por isso, a maior importância clínica do VDRL e



do RPR está na triagem sorológica da sífilis. Todas as amostras sorológicas reagentes ao VDRL devem ser submetidas à pesquisa de anticorpos treponêmicos, antes da confirmação diagnóstica sorológica da sífilis<sup>13</sup>.

### **3.2. Tratamento recomendado**

A penicilina G, administrada via parenteral, é a única terapia com eficácia documentada no tratamento de gestantes com sífilis e na prevenção da transmissão vertical da doença para o bebê, apresentando 98% de taxa de sucesso nessa prevenção<sup>6</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda o uso da penicilina no tratamento da sífilis materna durante a gestação. As gestantes com alergia comprovada à penicilina, após testes de sensibilidade, devem ser dessensibilizadas e posteriormente tratadas com penicilina, em ambiente hospitalar. Na impossibilidade de tratamento com penicilina, as gestantes devem ser tratadas com eritromicina (estearato) 500 mg, por via oral; entretanto, essa gestante não será considerada adequadamente tratada para fins de transmissão fetal, sendo obrigatória a investigação e o tratamento adequado da criança logo após seu nascimento. O uso de tetraciclina, doxiciclina e estolato de eritromicina é contra-indicado na gestação<sup>3</sup>.

O Ministério da Saúde ainda considera como atribuições da atenção básica o tratamento de gestantes diagnosticadas com sífilis e de seus parceiros sexuais; o encaminhamento para centros de referência dos casos de alergia comprovada à penicilina e de suspeita de sífilis terciária. O tratamento da sífilis materna com outro medicamento, que não seja a penicilina, é considerado tratamento inadequado<sup>3</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) também recomenda que as mulheres com sífilis em qualquer estágio da gestação, que não são alérgicas à penicilina, sejam tratadas com penicilina. As gestantes alérgicas à penicilina devem ser encaminhadas para um especialista para dessensibilização à penicilina, antes do tratamento com esse medicamento, e esse procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar, não sendo recomendável a sua realização em centros de atenção primária<sup>14</sup>.

A tetraciclina e a doxiciclina geralmente não são utilizadas durante a gravidez. A eritromicina e a azitromicina não devem ser usadas, pois sua eficácia no tratamento da sífilis e sua habilidade em prevenir a sífilis congênita são altamente questionáveis. Ainda não há dados



suficientes para a recomendação da ceftriaxona no tratamento da infecção materna e na prevenção da sífilis congênita<sup>6,14</sup>.

De acordo com a UNICEF, o tratamento com penicilina deve ser implementado o mais precocemente possível em gestantes com teste não-treponêmico positivo, não sendo necessário aguardar o resultado do teste treponêmico<sup>5</sup>.

## 4. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Penicilina Benzatina

A penicilina benzatina já está incorporada no SUS. Entretanto, a incidência da sífilis congênita ainda permanece alta, provavelmente devido ao não tratamento ou ao tratamento inadequado das gestantes com sífilis, pelo receio de ocorrência de reações anafiláticas após o uso da penicilina.

## 5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

A SVS solicitou à CONITEC a análise da eficácia e da segurança da administração da penicilina na Atenção Básica em gestantes com sífilis, com a finalidade eliminar a transmissão vertical da sífilis no Brasil.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do uso da penicilina benzatina em gestantes, para prevenção da sífilis congênita.

Serão avaliados também protocolos clínicos nacionais e internacionais sobre o tratamento das reações anafiláticas provocadas pela penicilina, com o objetivo de verificar se são possíveis de serem tratadas na atenção básica.

### Avaliação da eficácia e da segurança da penicilina benzatina

Para avaliação da eficácia e segurança da penicilina, somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).**

<b>População</b>	Mulheres grávidas com sífilis
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Penicilina Benzatina
<b>Comparação</b>	Qualquer comparador
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Prevenção da sífilis congênita e de outros eventos adversos na gravidez relacionados à sífilis materna e ocorrência de reações adversas de hipersensibilidade e/ou anafiláticas decorrentes do uso da penicilina

**Pergunta:** O uso da penicilina benzatina em mulheres grávidas é eficaz e seguro na prevenção da sífilis congênita?

Foi realizada uma pesquisa por artigos científicos nas bases *Medline* (via *Pubmed*), Biblioteca Cochrane (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), em novembro de 2014, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. As estratégias de busca e os números de estudos encontrados, selecionados e utilizados encontram-se no quadro abaixo (Quadro 2). A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO (Quadro 1).

**Quadro 1: Estratégia de busca**

Bases de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas	Referências utilizadas
Cochrane (via <i>Bireme</i> )	Penicillin and Syphilis	6	3	2
CRD	(Penicillin) AND (Syphilis) IN DARE, HTA	7	0	0
Medline (via <i>Pubmed</i> )	Penicillin AND Syphilis AND (Congenital OR Pregnancy). Filters activated: Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews	45	4	3

Foram selecionados somente os estudos que avaliaram a eficácia e a segurança da penicilina benzatina no tratamento da sífilis em mulheres grávidas, seguindo os critérios de inclusão estabelecidos na pergunta PICO (Tabela 1).

Não foram selecionados estudos repetidos, estudos sobre sífilis em outras populações (diferentes de grávidas), estudos sobre estratégias de rastreamento de sífilis, estudos



econômicos, estudos sobre a administração de penicilina em recém-nascidos com sífilis congênita.

Na base Cochrane (via Bireme), com a estratégia descrita no Quadro 2, foram encontradas 6 referências e, inicialmente, 3 foram selecionadas: Galvão TF et al. (2013)<sup>15</sup>, Walker GJ. (2001)<sup>16</sup> e Blencowe H et al. (2011)<sup>17</sup>. Entretanto, após a leitura dos textos completos, o estudo de Walker GJ. (2001)<sup>16</sup> foi excluído. Esse estudo foi uma revisão sistemática da Cochrane feita com o objetivo de identificar o regime de tratamento com antibiótico mais efetivo (em termos de dose, duração do tratamento e forma de administração) para tratamento da sífilis em mulheres grávidas. Entretanto, não foram encontrados estudos que preenchessem os critérios de inclusão da revisão (não foram encontrados estudos que fizessem comparações entre grupos e nenhum deles incluiu comparações entre grupos randomizados de mulheres grávidas). Portanto, dentre as referências obtidas na base Cochrane, 2 estudos foram utilizados.

Na base CRD, foram encontradas 7 referências, sendo que 3 delas eram os mesmos estudos selecionados na base Cochrane. Nenhum estudo adicional foi selecionado nessa base.

Na base de dados Medline (via Pubmed), a partir da estratégia descrita no Quadro 1, foram encontrados 45 estudos. Após leitura de títulos e resumos, foram selecionadas 4 referências adicionais, além das 3 já selecionadas anteriormente na base Cochrane: Watson-Jones D et al. (2002)<sup>18</sup>, Rotchford K et al. (2000)<sup>19</sup>, Alexander JM et al. (1999)<sup>20</sup> e Wolff et al. (2009)<sup>21</sup>. Após leitura dos textos completos, a revisão sistemática de Wolff et al. (2009)<sup>21</sup> foi excluída e foram utilizadas somente as outras 3 referências selecionadas. Os objetivos do estudo de Wolff et al. (2009)<sup>21</sup> foram atualizar e reafirmar a recomendação da *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) que, em 2004, fortemente recomendou que todas as grávidas deveriam ser testadas para a infecção por sífilis. Além disso, a revisão pretendia avaliar o risco do tratamento com a penicilina na gravidez. Entretanto, na avaliação do risco de tratamento com a penicilina na gravidez, foi encontrado somente 1 estudo que usou as informações de uma base de dados de aproximadamente 10 milhões de pacientes americanos provenientes de seguros de saúde. Além dos dados serem sobre o uso da penicilina oral, não foi possível identificar os dados de incidência de anafilaxia na gravidez, mas somente na população geral (incidência de anafilaxia após uso de penicilina oral de 0,1 por 10.000 doses)<sup>21</sup>.



Portanto, após leitura dos textos completos das referências selecionadas nas bases de dados pesquisadas, foram utilizados neste relatório cinco estudos, cujas metodologias e resultados serão descritos a seguir.

– **Galvão TF et al. 2013<sup>15</sup>:**

*Tipo de estudo:* revisão sistemática.

*Objetivo:* estimar o risco de reações adversas graves à penicilina benzatina na prevenção da sífilis congênita em mulheres grávidas.

*Metodologia:* Foi realizada uma revisão sistemática por ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que avaliaram a incidência de reações adversas graves à penicilina benzatina em mulheres grávidas. Como evidência indireta, também foram incluídos estudos que avaliaram a incidência de reações adversas à penicilina benzatina na população geral. Várias bases de dados foram pesquisadas até janeiro de 2013.

*Resultados:*

Após a busca e seleção dos artigos, foram selecionados e avaliados 13 estudos de coorte. Os estudos que incluíram mulheres grávidas tinham o objetivo de avaliar a eficácia da penicilina benzatina na prevenção da sífilis congênita e a incidência de eventos adversos foi um desfecho secundário. A qualidade da evidência, avaliada pelo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), foi considerada muito baixa.

Nos estudos em mulheres grávidas, foram avaliadas ao todo 1.244 mulheres, mas não houve nenhum caso de reação anafilática ou morte com o uso da penicilina benzatina, e somente um caso de *rash* cutâneo foi relatado.

Nos estudos cujo objetivo primário era avaliar a incidência de eventos adversos graves à penicilina, nenhuma grávida foi incluída. De 2.028.982 pacientes tratados com penicilina benzatina, 4 morreram devido a reações adversas: o risco absoluto dos estudos individuais variou de 0% (IC 95%: 0% – 0,274%) a 3,125% (IC 95%: 0,156% – 14,460%) e o risco combinado de morte foi zero ( $I^2 = 0\%$ ).

Dentre os 2.028.982 pacientes tratados com penicilina, 54 tiveram anafilaxia. Entre os estudos, o risco absoluto de anafilaxia variou de 0% (IC 95%: 0% – 0,004%) a 3,125% (IC 95%: 0,156% – 14,460%). Os estudos que incluíram pacientes com múltiplas exposições à penicilina



(mais de uma dose) apresentaram uma maior incidência de anafilaxia. O risco de anafilaxia combinado em metanálise foi de 0,002% (IC 95%: 0% – 0,003%;  $I^2 = 12\%$ ); a partir dessa estimativa, espera-se de 0 a 3 casos de anafilaxia por 100.000 pacientes tratados.

As limitações do estudo, citadas pelos próprios autores, foram as seguintes: a qualidade da evidência foi considerada muito baixa, sendo que os resultados foram classificados como inconclusivos; os estudos em mulheres grávidas não tiveram como objetivo primário a avaliação de incidência de eventos adversos, portanto, o cálculo da amostra não foi realizado para esse desfecho, reduzindo o poder estatístico desses estudos; os estudos incluídos foram realizados em décadas diferentes, além de avaliarem diferentes regimes de tratamento com penicilina e estágios da doença. É possível que a definição de eventos adversos também tenha variado entre os estudos.

– **Blencowe et al. 2011<sup>17</sup>:**

*Tipo de estudo:* revisão sistemática.

*Objetivo:* estimar quantitativamente os efeitos da detecção da sífilis durante a gravidez, através de rastreamento sorológico, combinado ao tratamento com pelo menos 2,4 milhões de unidades de penicilina (pelo menos uma dose de penicilina benzatina ou esquema equivalente com múltiplas doses de penicilina de curta ação), no óbito fetal relacionado à sífilis, na mortalidade neonatal e na morbidade relacionada à infecção materna por sífilis. Neste relatório não serão avaliadas as evidências relacionadas ao rastreamento sorológico, mas somente ao tratamento com a penicilina.

*Metodologia:* Foi realizada uma revisão sistemática por estudos sobre a detecção e o tratamento de sífilis na gravidez para a prevenção da mortalidade relacionada à sífilis congênita. Como o envolvimento fetal ocorre mais comumente em mulheres grávidas com infecção ativa (infecção não tratada ou inadequadamente tratada, adquirida nos cinco anos anteriores à ocorrência da gravidez), essa revisão foi focada em mulheres grávidas com infecção ativa.

*Resultados:*

Vinte e cinco estudos observacionais foram selecionados e incluídos na análise. Os resultados da metanálise mostraram que o tratamento com penicilina, em mulheres grávidas com infecção ativa por sífilis, foi associado com 82% de redução no número de natimortos (IC



95%: 67-90%; metanálise de 8 estudos), em relação às mulheres infectadas e não tratadas; 64% de redução de parto prematuro (IC 95%: 53-73%; 7 estudos) e 80% de redução na mortalidade neonatal por todas as causas (IC 95%: 68-87%; 5 estudos). Metanálise de 3 estudos resultou em uma redução estimada de 97% (IC 95%: 93-98%) na incidência de sífilis congênita em mulheres grávidas com sífilis ativa tratadas com penicilina, em relação às não tratadas. A qualidade da evidência, avaliada pelo GRADE, foi considerada baixa, pois poucos estudos ajustaram seus resultados para os potenciais fatores de confusão; entretanto, devido à grande magnitude dos efeitos observados e a um claro mecanismo biológico de efetividade da penicilina, o grau de recomendação GRADE foi considerado forte.

– **Watson-Jones D et al. 2002<sup>18</sup>:**

*Tipo de estudo:* coorte prospectiva (esse estudo foi incluído na Revisão Sistemática de Blencowe et al. 2011<sup>17</sup>).

*Objetivo:* avaliar a efetividade da administração de uma única dose de penicilina benzatina (2,4 milhões de unidade via intramuscular) na prevenção de eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna.

*Metodologia:* Um total de 1.688 mulheres grávidas foi recrutado na Tanzânia. Para cada grávida com sífilis, confirmada pelo teste RPR (*rapid plasma reagin*), foram recrutadas duas grávidas sem sífilis (teste RPR negativo). Os desfechos na gravidez foram comparados entre as mulheres com sífilis ativa com títulos elevados de anticorpos (n = 133; título RPR ≥ 1:8) e com baixo título de anticorpos (n = 249; título RPR < 1:8), com as mulheres não infectadas (n = 950).

*Resultados:*

As mulheres com teste RPR positivo foram tratadas no mesmo dia em que foi feito o teste, com uma dose de penicilina G benzatina 2,4MU. Não houve diferenças na ocorrência de eventos adversos na gravidez entre as mulheres tratadas para sífilis ativa e as mulheres com testes negativos para sífilis. As grávidas com sífilis ativa e altos títulos de anticorpos e que receberam tratamento não apresentaram aumento de risco de eventos adversos na gravidez (OR = 0,76; IC 95%: 0,4-1,4), nascimento de natimortos (OR = 0,68; IC 95%: 0,2-2,4), baixo peso ao nascer (OR = 0,53; IC 95%: 0,2-1,3) e prematuridade ao nascimento determinada por ultrassom/data da última menstruação (OR = 0,58; IC 95%: 0,3-1,1), em relação às grávidas não





infectadas pela sífilis. As grávidas tratadas com sífilis ativa e baixos títulos de anticorpos apresentaram um risco aumentado, mas não significativo, de ocorrência de natimortos (OR = 1,81; IC 95%: 0,9-3,9), quando comparada às mulheres com teste negativo para sífilis; os riscos de ocorrência de eventos adversos na gravidez, baixo peso ao nascer e prematuridade ao nascimento foram similares entre as mulheres infectadas com baixos títulos de anticorpos e as não infectadas.

– **Rotchford K et al. 2000<sup>19</sup>:**

*Tipo de estudo:* descritivo.

*Objetivo:* avaliar o impacto do tratamento inadequado da sífilis materna, apesar de triagem adequada, na mortalidade perinatal.

*Metodologia:* Em 12 clínicas prestadoras de cuidados pré-natal, em Hlabisa na África do Sul, 1.783 mulheres grávidas foram testadas para sífilis em sua primeira visita pré-natal, entre junho e outubro de 1998. Os desfechos na gravidez foram determinados entre as grávidas com sífilis.

*Resultados:*

De 158 mulheres grávidas diagnosticadas com sífilis, 30 (19%) não receberam nenhum tratamento para sífilis, 50 (32%) foram consideradas tratadas inadequadamente (receberam menos de duas doses de penicilina) e 96 (61%) receberam as três doses recomendadas de penicilina. Os dados sobre os desfechos na gravidez foram disponibilizados para 142 (90%) das mulheres com sífilis. Em relação ao desfecho morte perinatal (natimortos e óbitos neonatais), 11 de 43 mulheres (26%) inadequadamente tratadas e 4 de 99 mulheres (4%) tratadas adequadamente para sífilis apresentaram esse desfecho ( $p < 0,0001$ ). Um modelo linear sugeriu que o risco de morte perinatal foi reduzido com o aumento de número de doses de penicilina recebido: a redução de risco estimada para uma dose recebida foi de 41% (IC 95%: 2-64%), para duas doses foi de 65% (42-79%) e para três doses foi de 79% (66-88%), quando comparado à ausência de tratamento.



- **Alexander JM et al. 1999<sup>20</sup>:**

*Tipo de estudo:* descritivo.

*Objetivo:* avaliar prospectivamente a eficácia da penicilina benzatina no tratamento da sífilis e na prevenção da sífilis congênita.

*Metodologia:* Um total de 340 mulheres grávidas diagnosticadas com sífilis foi acompanhado após tratamento, de acordo com as recomendações do CDC (Centers For Disease Control and Prevention), no período de setembro de 1987 a agosto de 1989, no *Memorial Parkland Hospital*, em Dallas, Texas. As doses de penicilina G benzatina intramuscular recomendadas pelo CDC foram de 2,4 MU para o tratamento da sífilis primária, secundária e latente recente (menos de 1 ano) e 7,2 MU para sífilis latente tardia durante 3 semanas (mais de 1 ano ou incerteza quanto à duração).

*Resultados:*

A taxa de sucesso do tratamento na prevenção da sífilis congênita foi de 98,2% (334 de 340 mulheres; IC 95%: 96,2-99,3%). O tratamento preveniu a ocorrência sífilis congênita em todas as 27 mulheres com sífilis primária, em todas as 136 com sífilis latente tardia e em 100 de 102 mulheres com sífilis latente recente (97,1% de sucesso nessas três fases; IC 95%: 93,7%-98,9%). Houve quatro falhas de tratamento fetal nos 75 casos de sífilis secundária (taxa de 94,7% de sucesso), significativamente diferente dos outros grupos ( $p=0,03$ ). A taxa de sucesso de tratamento combinada das três fases mais infecciosas (primária, secundária e infecção recente latente) foi de 198 mulheres, num total de 204 (97,1%; IC 95%: 93,7% a 98,9%). Dentre as seis falhas de tratamento, quatro nascimentos ocorreram duas semanas após o tratamento; houve duas falhas de tratamento em usuárias de crack e duas ocorrências de natimortos com sífilis congênita.

#### Avaliação de protocolos clínicos nacionais e internacionais sobre o tratamento das reações anafiláticas provocadas pela penicilina

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade grave, generalizada ou sistêmica, caracterizada por manifestações agudas potencialmente fatais envolvendo: as vias aéreas (edema de faringe ou de laringe) e/ou a respiração (broncoespasmo com taquipnéia) e/ou a



circulação (hipotensão e/ou taquicardia). Na maioria dos casos, essas reações são associadas com alterações na pele e nas mucosas<sup>22</sup>.

A anafilaxia pode ser causada por diversos fatores desencadeantes, como alimentos, animais, medicamentos, látex, contrastes radiológicos, exercícios físicos, baixas temperaturas<sup>23</sup>.

Com o objetivo de verificar se o tratamento das reações anafiláticas provocadas pela penicilina é possível de ser feito na atenção básica, foi feita uma pesquisa por diretrizes nacionais e internacionais sobre o manejo das reações anafiláticas, em 19 de janeiro de 2015, nas bases de dados e com as estratégias de busca descritas no Quadro 2.

**Quadro 2: Estratégia de busca por diretrizes**

Bases de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas	Referências utilizadas
<i>Medline (via Pubmed)</i>	"Anaphylaxis"[Mesh]. Filters activated: Guideline, Publication date from 2010/01/01.	19	4	4
<i>National Guideline Clearinghouse</i>	"Anaphylaxis"	96	2	2
Lilacs	(ti:(anafilaxia OR anaphylaxis) AND (instance:"regional") AND (db:(LILACS))) AND (instance:"regional") AND (year_cluster:(2011 OR 2013 OR 2012 OR 2010 OR 2014))	17	2	3

Só foram selecionadas as diretrizes sobre o manejo das reações anafiláticas em adultos provocadas pela penicilina ou por medicamentos em geral, disponíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português. Foram excluídas as diretrizes: em outros idiomas; sobre tratamento de reações anafiláticas a medicamentos específicos, diferentes da penicilina; sobre prevenção de reações anafiláticas; sobre alergia a alimentos; sobre diagnóstico de anafilaxia; sobre alergia causada por meios de contraste radiológico; sobre anafilaxia durante a anestesia; sobre tratamento de anafilaxia em crianças; sobre reações alérgicas durante a transfusão; sobre tratamento de outras condições de saúde; e artigos de revisão.

Na base de dados *Medline (via Pubmed)*, utilizando a estratégia de busca descrita no Quadro 2, foram encontradas 19 diretrizes, das quais 4 foram selecionadas e utilizadas para avaliar as recomendações de tratamento das reações anafiláticas: Nowak R et al. (2013)<sup>24</sup>,



Simons FER et al. (2012)<sup>25</sup>, Jacobsen RC and Millin MG (2011)<sup>26</sup> e diretriz do Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia (2011)<sup>27</sup>.

No sítio eletrônico do *National Guideline Clearinghouse*, foram encontradas 96 diretrizes, dentre as quais 2 foram selecionadas e utilizadas: Lieberman P et al. (2010)<sup>28</sup> e diretriz da *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*<sup>29</sup>.

Na base de dados Lilacs, foram encontradas 17 diretrizes, das quais 3 foram selecionadas: Tallo FS et al. (2012)<sup>30</sup>, Toche P. (2011)<sup>31</sup> e diretriz do Grupo de Anafilaxia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) (2012)<sup>32</sup>. A diretriz da ASBAI (2012)<sup>32</sup> faz referência a outras diretrizes, elaboradas também pela ASBAI, para análise detalhada dos procedimentos recomendados na abordagem do paciente na crise anafilática (2011)<sup>33</sup>; portanto essas duas diretrizes da ASBAI foram consideradas neste relatório.

Além das diretrizes citadas acima, o Caderno de Atenção Básica nº28, volume II, do Ministério da Saúde aborda as queixas mais comuns na Atenção Básica, incluindo as reações anafiláticas, com o objetivo de auxiliar a resolutividade das equipes de atenção básica frente à demanda espontânea<sup>23</sup>. As recomendações desse Caderno também foram consideradas.

De acordo com o “Guia prático para o manejo da anafilaxia – 2012” da ASBAI<sup>32</sup> e com o Caderno de Atenção Básica nº28 do Ministério da Saúde<sup>23</sup>, a reação anafilática é sempre uma condição de absoluta emergência e o sucesso no seu tratamento depende da rapidez das ações e, portanto, a padronização do diagnóstico e da rapidez da conduta é fundamental no prognóstico do paciente com anafilaxia. O tratamento deve ser iniciado imediatamente, não havendo necessidade de aguardar a confirmação diagnóstica para seu início.

As recomendações para tratamento da anafilaxia das diretrizes encontradas foram similares, portanto, foi feito um resumo geral dessas recomendações.

As diretrizes encontradas discutem sobre a falta de consenso sobre a caracterização clínica e, portanto, sobre o diagnóstico de anafilaxia, até porque não existe uma definição universalmente aceita de anafilaxia.

O primeiro passo na conduta emergencial no caso de uma reação anafilática é a intervenção imediata para o acesso das vias aéreas e à circulação, para manutenção adequada da oxigenação e dos sinais vitais.



A adrenalina é o tratamento de primeira escolha para uma reação anafilática e sua administração precoce é essencial e pode ser o diferencial para a boa evolução do quadro clínico. Considera-se melhor errar no diagnóstico de anafilaxia, mas administrar a adrenalina, na suspeita de uma possível reação anafilática, do que não administrá-la esperando obter o diagnóstico definitivo. As evidências também recomendam preferencialmente o uso da via intramuscular (IM) para a administração da adrenalina e que o local de administração seja a face ântero-lateral do terço médio da coxa, que apresenta melhor absorção do medicamento. A demora na administração da adrenalina tem sido associada ao aumento na gravidade da reação, aumento da morbidade, maior probabilidade de reações bifásicas (caracterizada pelo recrudescimento dos sintomas após algumas horas da resolução da fase imediata inicial) e aumento do risco de morte, até mesmo nos casos em que os sintomas iniciais são leves. Não há contraindicações absolutas do uso da adrenalina na anafilaxia e, quando administrada por via IM, em doses adequadas para a anafilaxia, a adrenalina possui um excelente perfil de segurança.<sup>24-33</sup>

O uso de medicamentos adicionais depende da gravidade da reação anafilática e da resposta inicial à adrenalina. Os anti-histamínicos orais são considerados uma segunda linha de tratamento de suporte para a anafilaxia, com um lento início de ação, podendo ajudar a controlar as manifestações cutâneas. Um beta-2-agonista (broncodilatador) de curta ação pode ser usado como terapia adjuvante para pacientes com asma pré-existente que apresentem sintomas respiratórios e no tratamento do broncoespasmo isolado ou sem resposta à dose inicial de adrenalina. Os corticosteroides podem ser usados para reduzir o risco de anafilaxia prolongada ou de reações recorrentes.<sup>24-33</sup>

Como medidas de suporte imediatas, além da administração da adrenalina, recomenda-se estabelecer vias aéreas pérvias; checar e monitorar os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial, pulso e frequência respiratória); administrar oxigênio; colocar o paciente em posição supina, com as pernas elevadas.<sup>24-33</sup>

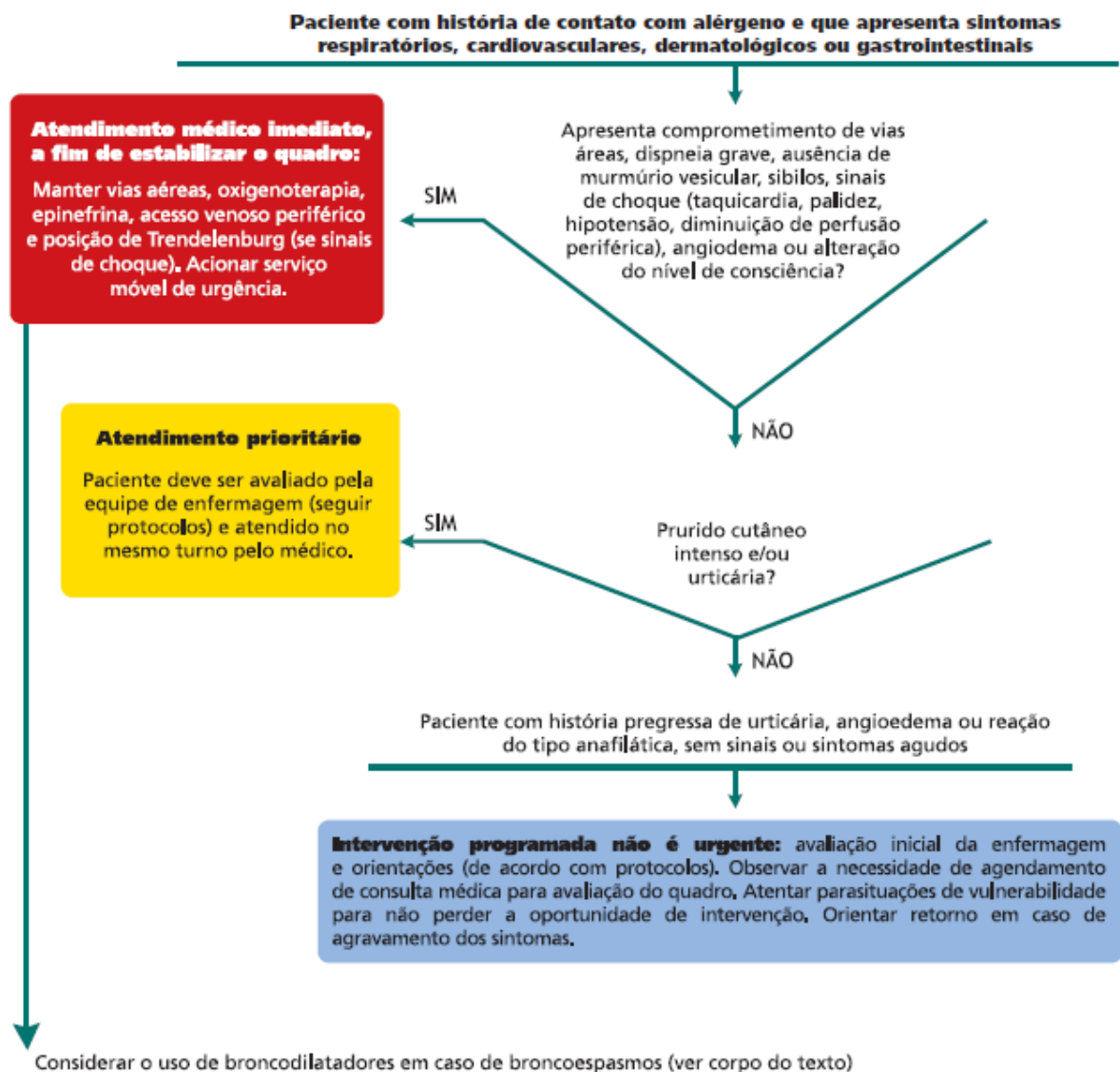
A diretriz do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*<sup>29</sup>, do Reino Unido, sobre colapso materno na gravidez e no puerpério foi a única que considerou o tratamento da anafilaxia na gravidez e as suas recomendações seguiram a mesma linha de tratamento das demais diretrizes: o tratamento definitivo é 500mcg (0,5 ml) de epinefrina ou adrenalina 1:1.000 por via intramuscular (IM); a adrenalina pode ser repetida após 5 minutos se não for obtido efeito com a primeira dose; se administrada por pessoal com experiência, a adrenalina



pode ser administrada por via endovenosa em bolus de 50mcg (0,5 ml de solução 1:10.000); a terapia adjuvante consiste de clorfeniramina 10mg e hidrocortisona 200mg. Essa diretriz, inclusive, recomenda que se a reação anafilática ocorrer na comunidade e não houver profissional de saúde devidamente qualificado e treinado, com os medicamentos e equipamentos apropriados, a mulher deve receber o tratamento imediato e o suporte básico de vida e ser transferida para ambiente hospitalar o mais rápido possível.

O Caderno de Atenção Básica nº28 do Ministério da Saúde<sup>23</sup> apresenta um fluxograma de atendimento para os casos de reações anafiláticas (Figura 2)

**Figura 2 – Fluxograma de atendimento por classificação de risco/vulnerabilidade aos casos de reação anafilática**





<b>Droga</b>	<b>Dose criança</b>	<b>Dose adultos</b>
Epinefrina 1:1.000 (1mg/ml)	0,01mg/kg/dia IM	0,3ml-0,5ml IM ou SC até 3 doses a cada 15 minutos
Prometazina injetável 25mg/ml (pode ser repetida em 2 horas, se necessário)	Não deve ser usado em menores de 2 anos 5 a 10 anos: 6,25mg a 12,5mg IM Dose máxima 0,5mg/kg/dose	25mg IM
Loratadina (10mg/cp ou xarope com 1mg/ml)	Não deve ser usado em menores de 2 anos 2 a 6 anos 5mg Maiores de 6 anos 10mg/dia	10mg/dia
Prednisona 05mg/cp e 20mg/cp	0,1mg a 2mg/dia VO	0,5mg/kg (máximo de 60mg/dia) VO

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2011.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança da penicilina benzatina para a prevenção da sífilis congênita em gestantes é baseada em estudos observacionais. Os autores dos estudos alegam que seria anti-ético realizar um ensaio clínico randomizado com a penicilina para tratamento de grávidas com sífilis, no qual somente um dos braços de tratamento receberia a penicilina, sabendo-se que a eficácia da penicilina é de 98% na prevenção da sífilis congênita.

Os estudos mostraram que a penicilina foi altamente eficaz na redução dos eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna, e na prevenção da sífilis congênita. A penicilina benzatina é utilizada na prática clínica e é considerada o único medicamento com eficácia documentada e com grande magnitude de efeito para o tratamento da sífilis em gestantes e na prevenção da sífilis congênita. Em relação à segurança da penicilina, os estudos que avaliaram a administração da penicilina em grávidas não mostraram ocorrências de reações anafiláticas. O risco de reações anafiláticas com o uso da penicilina na população geral é muito baixo. Portanto, existe um alto grau de recomendação do uso da penicilina para a prevenção da sífilis congênita.

As diretrizes sobre tratamento das reações anafiláticas mostraram que a adrenalina é o medicamento de primeira escolha e deve ser utilizado o mais rápido possível nos casos de suspeita de anafilaxia, apresentando um excelente perfil de segurança, quando administrado pela via intramuscular e em doses adequadas.

Portanto, a administração da penicilina nos centros de atenção primária é segura, desde que estes sigam protocolos de identificação precoce de casos suspeitos de anafilaxia, de



tratamento imediato e de encaminhamento para unidades de referência, como a exemplo do que é feito na Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de São Paulo<sup>33</sup>, que segue as recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)<sup>31</sup>, em anexo.

As reações anafiláticas ocorrem por diversos fatores desencadeantes, incluindo alimentos e outros medicamentos de uso mais comum que a penicilina. As Unidades de Atenção Básica devem estar preparadas para lidar com essas situações emergenciais e os casos mais graves devem ser encaminhados para os centros de referência, conforme fluxograma de tratamento sugerido pelo Ministério da Saúde (figura 2<sup>23</sup>). O receio de ocorrência de reação anafilática não deve ser impeditivo para a administração da penicilina, único medicamento com eficácia documentada na prevenção da sífilis congênita.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 32ª reunião ordinária, realizada nos dias 4 e 5 de fevereiro de 2015, decidiram, por unanimidade, recomendar a manutenção da penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez e o seu uso nas Unidades de Atenção Primária.

## 8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The Global elimination of congenital syphilis : rationale and strategy for action. World Health Organization 2007. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858_eng.pdf).
2. Ministério da Saúde. Transmissão vertical do HIV e Sífilis: estratégias para redução e eliminação. Brasília, DF, 2014. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56610/folder\\_transmissao\\_vertical\\_hiv\\_sifilis\\_web\\_pd\\_60085.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56610/folder_transmissao_vertical_hiv_sifilis_web_pd_60085.pdf). Acesso em: 02/01/2015.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. 2007. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_prevencao\\_transmissao\\_verticalhivisifilis\\_manualbolso.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_prevencao_transmissao_verticalhivisifilis_manualbolso.pdf).
4. Felix MMR, Kuschnir FC. Alergia à penicilina: aspectos atuais. *Adolescência & Saúde*. 2011. 8(3):43-53
5. UNICEF. Como prevenir a transmissão vertical do HIV e da Sífilis no seu Município. Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), 2008. Disponível em: [http://www.unicef.org/brazil/pt/br\\_hivsifilis\\_edu.pdf](http://www.unicef.org/brazil/pt/br_hivsifilis_edu.pdf). Acesso em: 02/01/2015.





6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. Recommendations and Reports. December 17, 2010; 59(Nº RR-12):26-36 Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5912.pdf>
7. Sonda EC et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2013;3(1):28-30.
8. Damasceno ABA et al. Sífilis na gravidez. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2014;13(3):88-94
9. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early Antenatal Care: Does It Make a Difference to Outcomes of Pregnancy Associated with Syphilis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(2): e56713.
10. Damasceno ABA et al. Sífilis na gravidez. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2014;13(3):88-94.
11. Szwarcwald CL, Barbosa Jr. A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do Estudo Sentinela-Parturiente, 2006: Desafios para o controle da Sífilis Congênita no Brasil. *DST-J Bras Doenças Sex Transm.* 2007; 19(3-4):128-133.
12. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Sífilis. 2012. Ano 1, nº 1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.
13. Bula do teste RPR-BRÁS. Laborclin produtos para laboratórios Ltda. Disponível em: <http://www.interlabdist.com.br/dados/produtos/bula/doc/409648cfd61222d19.pdf>
14. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/1/9241546263\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/1/9241546263_eng.pdf?ua=1). Acesso em: 14/11/2014.
15. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, et al. (2013) Safety of Benzathine Penicillin for Preventing Congenital Syphilis: A Systematic Review. *PLoS ONE* 8(2): e56463. doi:10.1371/journal.pone.0056463.
16. Walker Godfrey JA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, Art. No. CD001143. DOI: 10.1002/14651858.CD001143.pub3. <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD001143&lib=COC>
17. Blencowe H et al. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* 2011, 11(Suppl 3):S9.
18. Watson-Jones D et al. Syphilis in Pregnancy in Tanzania. II. The Effectiveness of Antenatal Syphilis Screening and Single-Dose Benzathine Penicillin Treatment for the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;186:948–57.
19. Rotchford K et al. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Tropical Medicine and International Health.* 2000; 5(II):800-804.
20. Alexander JM et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 1999;93(1):5-8.
21. Wolff et al. Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2009; 150:710-716.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. NICE guidelines [CG134]. Published date: December 2011. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg134>.



23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Acolhimento à demanda espontânea : queixas mais comuns na Atenção Básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 1. ed.; 1. reimp. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 290 p. : il. – (Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II)
24. Nowak R et al. Customizing Anaphylaxis Guidelines for Emergency Medicine. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013; 45(2): 299–306.
25. Simons FER et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:389–399.
26. Jacobsen RC and Millin MG. The use of epinephrine for out-of-hospital treatment of anaphylaxis: resource document for the National Association of EMS Physicians Position Statement. *Prehospital Emergency Care*. 2011; 15(4):570-576.
27. Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. Guía de actuación en anafilaxia. Conferencia de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(8):349–355
28. Lieberman P et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:477-80.
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline Nº 56. January 2011. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg56.pdf>
30. Tallo FS et al. Anafilaxia: reconhecimento e abordagem. Uma revisão para o clínico. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(4):329-33.
31. Toche P. Anafilaxia. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2011; 22(3) 265-269.
32. Grupo de Anafilaxia da ASBAI. Guia prático para o manejo da anafilaxia – 2012. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol*. 2012;35(2):53-70.
33. Pastorino AC et al. Anafilaxia: Tratamento. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 19 de outubro de 2011.
34. Secretaria Municipal da Saúde da Prefeitura de São Paulo. Instrução técnica para a prescrição e a utilização de penicilinas e prevenção da sífilis congênita. 1ª edição. Coordenação de Desenvolvimento da Gestão Descentralizada. Área temática de Assistência Farmacêutica. Centro de Informações de Medicamentos. Área temática de DST/AIDS. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/penicilinas8.pdf>