

A (DES)INFORMAÇÃO RELATIVA À APLICAÇÃO DA PENICILINA NA REDE DO SISTEMA DE SAÚDE DO BRASIL: O CASO DA SÍFILIS

*THE (DIS)INFORMATION REGARDING PENICILLIN USE IN THE BRAZILIAN HEALTH SYSTEM:
THE CASE OF SYPHILIS*

Anete S Grumach¹, Luiza H Matida², Jörg Heukelbach³,
Helena L L Coêlho⁴, Alberto N Ramos Júnior⁵

RESUMO

Introdução: mais de 60 anos após o reconhecimento do efeito antibacteriano da penicilina, a sua utilização não vem sendo realizada de modo adequado. Infecções com indicação clara para o uso desse medicamento, como a sífilis congênita, mantêm-se como problema de saúde pública no Brasil. **Objetivo:** este artigo identifica e discute as questões relacionadas com a dificuldade do uso da penicilina na rede do Sistema Único de Saúde, tomando como exemplo o caso da sífilis. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática de documentos técnico-científicos disponíveis na literatura a respeito da aplicação da penicilina e dos desafios relacionados com seu uso. Toma-se como referência principal de estudo o caso da sífilis no Brasil. **Resultados:** situações associadas aos riscos do uso da penicilina, à questão da resistência a antibióticos, às bases do conhecimento sobre alergia à penicilina, ao diagnóstico e ao manejo das reações anafiláticas são abordadas. **Conclusão:** conclui-se que a interpretação e a construção equivocadas de documentos técnicos oficiais, a inadequação da formação de profissionais da saúde, os interesses econômicos e a fragilidade da rede de atenção no manejo de reações anafiláticas são situações que favorecem à utilização insuficiente da penicilina na sífilis congênita. **Palavras-chave:** droga, alergia, anafilaxia, penicilina, sífilis, Brasil, DST

ABSTRACT

Introduction: the antibacterial effect of penicillin has been recognized for more than 60 years, but the drug is still being used incorrectly. Bacterial infections with clear indications for the use of penicillin, such as congenital syphilis, are still a public health problem in Brazil. **Objective:** this paper identifies and discusses aspects related to the problems of the use of penicillin in the Unified Health System, using as an example the situation of syphilis. **Methods:** systematic review of technical-scientific publications related with penicillin use, both in Brazil and in other countries. The main reference of this study is the case of syphilis in Brazil. **Results:** high risk situations for penicillin use, antibiotic resistance, allergic reactions, as well as diagnosis and treatment of anaphylactic reactions are discussed. **Conclusion:** we conclude that the erroneous interpretation of technical documents, the inadequate training of health professionals, economic interests and the inability of the health system to manage anaphylactic reactions are situations which may cause the insufficient use of penicillin in congenital syphilis. **Keywords:** drug, allergy, anaphylaxis, penicillin, syphilis, Brazil, STD

INTRODUÇÃO

A atividade antimicrobiana da penicilina foi descoberta por Alexander Fleming, em 1928, quando observou que o fungo *Penicillium* produzia uma substância responsável pelo efeito bactericida em uma cultura de *Staphylococcus* spp.¹. A substância foi obtida em sua forma purificada por Howard Florey e Ernst Chain, em 1940. Eles comprovaram as suas qualidades antibióticas em ratos infectados, assim como a sua não-toxicidade². Em 1941, os mesmos autores demonstraram os efeitos antibacterianos da penicilina em seres humanos^{3,4}. Em virtude da relevância da descoberta, Fleming, Florey e Chain receberam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1945.

O advento da penicilina assinalou inúmeras possibilidades para a redução da morbimortalidade de doenças infecciosas em todo o mundo, em meio ao paradigma da epidemiologia da teoria

dos germes⁵. Na realidade, trata-se do grupo de antimicrobianos com a maior experiência de uso em todo o mundo, tanto em gestantes⁶ quanto na população em geral⁷⁻⁹.

As penicilinas passaram a representar uma opção terapêutica útil no tratamento e na prevenção de diferentes processos infecciosos ou de suas complicações, mesmo ainda no século XXI. São antibióticos de elevada eficácia e de baixo custo, sendo uma opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurosífilis, sífilis congênita, sífilis na gestação, em associação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV), nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e da glomerulonefrite pós-estreptocócica¹⁰⁻¹². Portanto, a exclusão destes antibióticos das opções de tratamento deve ser criteriosa, analisando-se inclusive a possibilidade de indução de resistência a antibióticos de maior espectro⁶. Em algumas situações, substitutos adequados podem estar disponíveis; no entanto, a indicação da penicilina é indispensável, tal como no tratamento de endocardite enterocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana, e especialmente frente a quadros de neurosífilis, sífilis congênita, sífilis durante a gestação e sífilis associada à infecção pelo HIV^{11,13-19}.

Além das indicações citadas, incluem-se: infecções do trato respiratório superior (amigdalites, faringites, otites etc.), infec-

¹ Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

² Técnica da Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo – Secretaria Estadual da Saúde, São Paulo – SP.

³ Professor do Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE.

⁴ Professora do Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE.

ções de tecidos moles (erisipela, impetigo), gangrena gasosa, difteria, actinomicose, antraz e contextos pós-esplenectomia (durante três anos)¹⁰.

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é rever o contexto atual do Brasil com relação ao tratamento específico da sífilis na gestação e sífilis congênita, identificando os potenciais fatores que impedem a sua aplicação bem como as estratégias de enfrentamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de documentos técnico-científicos disponíveis na literatura a respeito da aplicação da penicilina e dos desafios relacionados com o seu uso. Toma-se como referência principal de estudo o caso da sífilis no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Caso da Sífilis

A sífilis, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, é uma doença de elevada magnitude nos países endêmicos^{18,20-23}. A análise dos dados referentes à sífilis congênita, resultado da transmissão do *T. pallidum* presente no sangue da gestante infectada (não tratada ou inadequadamente tratada) para o feto por via transplacentária, representa um importante indicador da qualidade da atenção materno-infantil^{11,22,24-26}. Apesar do reconhecimento do agente etiológico há mais de um século, da história natural da doença definida, da existência de métodos diagnósticos disponíveis e do baixo custo e da existência de tratamento efetivo desde os anos 1950¹³, o contexto atual no Brasil revela ainda um grave problema de saúde pública^{11,22} com um cenário pior que o da transmissão vertical do HIV^{11,27,28}.

Em estudo realizado no Brasil, em 2004, em uma amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade (aproximadamente 20.000 mulheres), observou-se um coeficiente de prevalência de 1,6% para sífilis ativa (e de 0,42% para a infecção pelo HIV), com uma estimativa de cerca de 50 mil parturientes com sífilis ativa e de 12 mil nascidos vivos com sífilis congênita por ano (considerando uma taxa de transmissão vertical de aproximadamente 25%)²⁹. Essa prevalência variou de 1,9%, na região Nordeste, a 1,3% na região Centro-Oeste, como um reflexo da estruturação das ações de assistência, vigilância, prevenção e controle²⁹.

Outro fator que eleva a carga dessa doença é a ocorrência de aborto espontâneo, natimorto e morte perinatal em 40% de crianças infectadas por *T. pallidum* a partir de mães não tratadas^{27,30}. Quando o diagnóstico não é feito, seqüelas como cegueira, surdez, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e deformidades físicas podem ser observadas^{11,20,21,31-33}.

Desta forma, quando a sífilis é detectada em uma gestante, o tratamento deve ser iniciado de imediato com penicilina^{16,34-36}. É importante que os parceiros sejam também tratados, principalmente para evitar uma possível reinfecção da gestante. Destaca-se a indicação da penicilina para o tratamento da sífilis, pois alternativas não apresentam eficácia comprovada no que se refere à sífilis congênita^{10,19,21,27,34,36-38}. Portanto, o tratamento inadequado da sífilis materna é definido como a aplicação de qualquer

terapia que não tenha a penicilina como o princípio ativo. A terapia com penicilina incompleta e o estabelecimento de tratamento dentro dos 30 dias anteriores ao parto são também considerados ineficazes¹⁶.

Existe uma clara evidência científica de o tratamento da sífilis materna com penicilina ser efetivo na prevenção da sífilis congênita, apesar das diferentes recomendações em termos do uso da penicilina G benzatina ou procaína^{11,18,39}: a questão mais complexa se refere às potenciais opções terapêuticas para o tratamento^{17,19,25}. Embora a eritromicina seja recomendada em situações específicas¹⁸, sua efetividade é questionável⁴⁰, considerando-se a sua limitada passagem pela barreira transplacentária^{37,41} da mesma forma que a azitromicina⁴², mas também com evidências em estudos de identificação de *T. pallidum* com diferentes graus de resistência a essa classe de antibióticos^{43,44}. O fato é que a prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em gestantes e o risco de transmissão dessa bactéria da mãe infectada para o concepto ultrapassa em muito o risco de reação anafilática em gestantes pelo uso da penicilina^{13,21}.

No Brasil, apenas 29.396 casos de sífilis congênita foram notificados ao Ministério da Saúde no período de 1998 a junho de 2005, embora seja de notificação compulsória desde 1986⁴⁵, demonstrando assim o possível sub-registro e subnotificação desse agravo. Ao contrário do esperado, a incidência (surgimento de novos casos) passou de 1,3 caso por 1.000 nascidos vivos em 2000 para 1,6 caso por 1.000 nascidos vivos em 2004.

Dentre os casos notificados em 2004, 78,8% das mães realizaram pré-natal e, destas, 57,7% tiveram o diagnóstico de sífilis durante a gravidez com apenas 14,1% de seus parceiros tratados⁴⁶. Ainda, sem considerar o percentual de informações ignoradas, tais indicadores refletem a baixa qualidade do pré-natal no país e/ou a pouca importância que os profissionais de saúde, sejam gestores ou diretamente envolvidos no atendimento, têm dado ao diagnóstico e ao tratamento da sífilis, principalmente na gravidez. Em 2005 houve a inclusão da sífilis na gestação como evento de notificação compulsória⁴⁷, justificada por seu elevado coeficiente de prevalência e sua elevada taxa de transmissão vertical, em média de 25% sem o tratamento ou com o tratamento inadequado¹¹.

Por outro lado, no Brasil, entre 1991 e 1999, o coeficiente de mortalidade por sífilis congênita, em menores de 1 ano, manteve-se estável em aproximadamente 4 óbitos por 100.000, quando apresentou tendência decrescente, chegando, em 2004, a 1,7 óbito por 100.000 nascidos vivos⁴⁶. O Brasil é signatário da resolução CE 116.R3, da Organização Pan-Americana de Saúde, de junho de 1995, que recomendou a eliminação da sífilis congênita nas Américas¹². Os indicadores anteriormente apresentados apontam para um problema de grande magnitude e para a necessidade de implementação de ações direcionadas ao efetivo controle da sífilis congênita no país. Essas ações se enquadram entre os objetivos do desenvolvimento do milênio, definidos pela Organização Mundial da Saúde, quando se referem à igualdade entre os gêneros e à autonomia da mulher; a diminuir a mortalidade infantil, a melhorar a saúde materna e a combater a infecção pelo HIV e a aids, bem como outras enfermidades, como a sífilis⁴⁸.

Uma série de fatores contribui para a persistência da sífilis congênita na região das Américas, incluindo a falta de percepção dos formuladores de políticas, gerentes de programas, prestadores de serviços e usuários sobre o problema da sífilis materna e congênita e as suas possíveis conseqüências; e barreiras de acesso aos serviços de planejamento familiar e de pré-natal bem como o estigma e a discriminação relacionados com as infecções transmitidas sexualmente. Uma das questões identificadas no Brasil é a aplicação do tratamento na rede de atenção do SUS, principalmente na população de gestantes¹².

A Não-Utilização da Penicilina na Rede do Sistema Único de Saúde

Tomando como justificativa a ocorrência de eventos adversos, principalmente de reação anafilática relacionada com o uso da penicilina, em muitos locais no Brasil a aplicação da penicilina não vem sendo realizada^{10,12}. Os argumentos são de que a rede de atenção, principalmente a rede de atenção básica, não tem condições técnicas de manejar anafilaxias. Como conseqüência, propaga-se na rede a prática do receio da administração parenteral desse antibiótico¹¹.

Na grande maioria das vezes, as reações adversas referem-se a distúrbios neurovegetativos ou reações vasovagais, caracterizados por ansiedade, medo, sudorese, associados à dor ou à possibilidade de sensação dolorosa frente à administração de quaisquer medicamentos parenterais ou de outros procedimentos médicos: esses episódios são corriqueira e erroneamente interpretados como reações anafiláticas⁴⁹. Em estudos internacionais, embora 5% a 20% dos pacientes possam considerar-se como tendo alergia à penicilina⁴⁹, muitas dessas reações são na realidade erupções cutâneas localizadas. Além disso, a erupção cutânea, que é o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra doença subjacente (como por exemplo, infecções por vírus); bem como ser efeito direto de outro medicamento utilizado de forma concomitante⁴⁹.

Essa situação é potencializada pela estratégia de *marketing* da indústria farmacêutica com novas e potentes “opções” terapêuticas mais “seguras” e menos “dolorosas”, bem como pela fragilidade da formação técnica dos profissionais de saúde no manejo de emergências, dentre elas as anafilaxias.

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

Aliada a essas iniciativas, a ampla discussão sobre os riscos relacionados com o uso da penicilina e com a relativização de sua importância frente a outras condições indutoras de anafilaxia em maior frequência, como, por exemplo, picadas de insetos e outros medicamentos¹⁰, deve ser estimulada.

No caso de gestantes, amplia-se ainda mais a rejeição para a administração da penicilina.

Riscos Associados ao Uso de Penicilina?

Logo após o amplo uso da penicilina, reconheceu-se que a alergia a este antibiótico era um efeito colateral a ser considerado^{7,9,51-53}. Entretanto, revendo os estudos de alergia à penicilina, um problema que se depara é a imprecisão da história clínica^{53,54}. Assim, nestes últimos 60 anos, tais questões, como a prevalência de alergia à penicilina em pacientes que podem ter tido uma reação prévia, não foram respondidas adequadamente⁵³. Apter define que a alergia à penicilina é uma manifestação mórbida em certo grupo de pacientes sujeitos a uma toxina potencial aplicada por um vetor, o médico. Este fato deve ser necessariamente encarado como uma questão de saúde pública.

Em muitos países, a amoxicilina é o betalactâmico mais comumente administrado, representando mais de 80% das prescrições. Portanto, parece razoável que este antibiótico seja o mais comumente envolvido nas reações alérgicas⁵⁴. Entretanto, após a dose terapêutica inicial da penicilina, na sífilis recente poderá surgir a reação febril de Jarisch-Herxheimer, com exacerbação das lesões cutâneas e evolução espontânea em 12 a 48 horas. Geralmente exige apenas cuidado sintomático e não se justifica a interrupção do esquema terapêutico: essa reação não significa hipersensibilidade, mas todo paciente com sífilis submetido à terapêutica com penicilina deve ser alertado quanto à possibilidade de desenvolver tal reação^{19,25,26}.

Na literatura, a frequência de reações de hipersensibilidade observada varia de 0,7% a 10% dos pacientes tratados com penicilina^{9,53,55,56}. De uma forma geral, aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados referem uma história de alergia a estes medicamentos, no entanto, muitos desses casos foram incorretamente diagnosticados, como discutido anteriormente.

Esse grupo de medicamentos é capaz de determinar todos os tipos de reações de hipersensibilidade, mas é importante destacar que as reações anafiláticas, as mais graves, ocorrem em um número muito reduzido de pessoas, com frequência estimada de 0,04% a 0,2% e taxa de letalidade ao redor de 0,001% (1 em cada 50.000 a 100.000 tratamentos)⁵⁵.

Apter *et al.* (2004) avaliaram as reações com a represcrição da penicilina no Reino Unido em pacientes que receberam, pelo menos, duas prescrições de penicilina em um período de cerca de 60 dias⁵⁴. Aproximadamente 0,2% dos pacientes desenvolveram um evento sugestivo de alergia na primeira prescrição e este fato resultou no não tratamento por esse medicamento em 20% dos indivíduos. Entretanto, 60% da população receberam um novo tratamento de penicilina e a reação ocorreu em 0,45%. A anafilaxia ocorreu em 8:1.000.000 na primeira prescrição e 16:1.000.000 na segunda ocasião: conclui-se, portanto, que o risco de um novo evento é um pouco maior em quem apresentou reação anterior⁵⁴.

Um grande número das reações a medicamentos é presumida como de natureza alérgica, mas, na realidade, não são. Ainda, há múltiplos mecanismos de alergia a drogas, resultando em alguma complexidade e confusão^{57,58}. Quase 75% dos pacientes que procuram um médico por uma reação diagnosticada como alergia a

medicamentos não apresentam alergia, entretanto, esta relação é o oposto com relação ao choque anafilático^{57,58}.

As Bases do Conhecimento Atual sobre a Alergia à Penicilina

As penicilinas foram os antibióticos mais estudados e por esta razão a sua imunquímica é muito conhecida. Todas as penicilinas contêm os anéis betalactâmicos e a tiazolidina. Além disso, cada grupo pode ser reconhecido pela natureza de sua cadeia lateral R. Enquanto a maioria das outras drogas haptênicas, tais como as sulfonamidas, deve ser metabolizada para reagir com proteínas e formar complexos imunogênicos, a penicilina é intrinsecamente reativa por causa de seu anel betalactâmico. Devido à sua instabilidade, este anel rapidamente se abre, permitindo que o grupo carbonil forme ligações amidas com grupos amino de resíduos de lisina em proteínas próximas⁵⁴. Como aproximadamente 95% das moléculas de penicilina ligam-se a proteínas desta forma, o determinante antigênico formado, benzilpeniciloil, foi denominado de determinante principal. Após sua identificação, determinantes peniciloil foram ligados a um carreador polilissina fracamente imunogênico para formar a peniciloil polilissina, que é disponível comercialmente para a realização de testes alérgicos. Além do determinante peniciloil, vários outros determinantes menores são formados, e estes foram associados a respostas IgE mediadas.

As reações de hipersensibilidade ao uso da penicilina dependem do uso prévio (sensibilização) da medicação. As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser divididas em:

- Reações imediatas: ocorrem em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral e, em até 1 hora, quando por via oral. Constituem-se de: urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência, as mais graves são edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. São reações mediadas por IgE e, em cerca de 95% dos casos, dirigidas contra os determinantes antigênicos menores da penicilina. É importante lembrar que a erupção cutânea, que é o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra subjacente (virose etc.); bem como ser efeito direto de outro medicamento de uso concomitante;
- Reações aceleradas: ocorrem entre 1 e 72 horas após a administração de penicilina e traduzem-se por urticária ou angioedema, edema laríngeo e, em raras ocasiões, hipotensão e morte. Ocorrem em 95% dos casos devido aos anticorpos contra os determinantes antigênicos principais da penicilina.
- Reações tardias: são as mais comuns, ocorrendo após 72 horas e observam-se erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução e, menos frequentemente, reações não-cutâneas, como febre, doença do soro-símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade. O mecanismo fisiopatológico desse processo ainda não é totalmente conhecido.

Alguns fatores individuais têm sido relacionados com o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade à penicilina,

como a ligação do hapteno à proteína do hospedeiro, o mecanismo de regulação da resposta das células T e B na produção de anticorpos e a maior frequência de reações cutâneas em mulheres que em homens. A história de atopia não predispõe os indivíduos à alergia à penicilina, porém, os atópicos sensíveis à penicilina apresentam maior risco de reações anafiláticas graves.

A infecção por HIV, Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV) e a leucemia linfóide aguda aumentam o risco de exantema máculo-papular induzido pela penicilina. As reações à penicilina ocorrem menos frequentemente em indivíduos idosos que em adultos jovens (20 a 49 anos de idade). A queda mais rápida em crianças em adultos dos títulos de anticorpos IgE antipenicilina pode explicar seu menor risco de reações alérgicas às drogas. Pacientes com reação prévia à penicilina apresentam maior risco de reação às penicilinas. A sensibilização às penicilinas pode ocorrer em consequência de outros tipos de exposição, como ingestão de leite ou carne contaminados por penicilina natural, inalação de partículas de penicilina em suspensão no ar ou, ainda, infecções fúngicas cujos produtos induzem reações cruzadas com as penicilinas.^{10,53}

Como Fazer o Diagnóstico de Alergia à Penicilina?

A realização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata é o método mais conveniente e adequado para avaliar a alergia à penicilina. Os testes cutâneos não têm valor preditivo para a ocorrência de reações não-imediatas, como exantema tardio, febre, anemia hemolítica, síndrome de Stevens-Johnson, doença do soro ou nefrite intersticial.

Considerando-se que as reações imediatas ocorrem predominantemente pelos determinantes menores (95%), a realização dos testes alérgicos com estes produtos permitirá evitar as reações anafiláticas mais temidas em indivíduos sensibilizados. Para tanto, foi comprovadamente eficaz a utilização da penicilina G na concentração de 10.000 U/mL, como alternativa a mistura de determinantes menores (MDM)⁵⁹. Pode-se preparar uma solução estoque ou uma solução de preparo diário.

Os testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos são comuns. A incidência de testes cutâneos positivos entre pacientes com história negativa (falso positivo) é baixa, de 7% ou menos. A incidência de reações aceleradas ou imediatas em pacientes com história positiva e testes cutâneos negativos (falso-negativo) é provavelmente menor que 1%⁵⁰.

Os testes cutâneos de punção (*prick test*) são realizados inicialmente em pacientes com suspeita de alergia a penicilina. Uma gota do extrato para teste (MDM ou BPO) é colocada no antebraço do paciente a ser testado e o contato deste antígeno é feito por uma punção superficial feita com uma agulha ou um puntor descartável. A leitura da reação é feita após 15 a 20 minutos do contato, medindo-se a pápula formada no local. Para o controle da reação, utiliza-se o soro fisiológico, pois alguns indivíduos apresentam dermatografismo, formando pápulas na ausência de sensibilidade ao extrato testado. Caso este teste resulte negativo, pode-se avaliar a sensibilização com o teste intradérmico, injetando-se de 0,01 a 0,02 mL na face anterior do antebraço (mesmo preparado que para o teste de punção), observando-se a reação

após 15 a 20 minutos. Se houver dúvida sobre a resposta do teste, a provocação com a penicilina oral pode ser feita⁵⁰.

Após a injeção de penicilina, o paciente deve permanecer sob observação por pelo menos 30 minutos. Os portadores de doença cardíaca congestiva e os portadores de doença arterioesclerótica coronariana apresentam risco de reações anafiláticas mais graves (disritmias, diminuição das forças de contração ventricular e infarto agudo do miocárdio) e para utilizar penicilinas injetáveis devem ser encaminhados para serviços de referência de maior complexidade⁵². Se houver sintomas de asma, deve ser utilizada a solução de cloreto de sódio 0,9% e fenoterol, conforme especificado a seguir.

O sucesso do tratamento, bem como a prevenção de complicações mais graves, depende fundamentalmente do reconhecimento precoce dos sinais e sintomas que caracterizam o quadro clínico e da rápida implementação e execução de medidas terapêuticas apropriadas.

Como Manejar as Reações Anafiláticas?

A anafilaxia é uma emergência médica aguda que requer a instituição de um tratamento adequado^{11,52,54,56}. O tratamento da anafilaxia é direcionado para as manifestações cutâneas (angioedema, urticárias); as dificuldades respiratórias (estridor, laringoedema, laringoespasma e broncoespasma) e a hipotensão. A epinefrina (adrenalina) é a droga mais importante e inicial no manejo da anafilaxia e deve ser administrada por via intramuscular a todos os pacientes com manifestações sistêmicas de anafilaxia, tais como dificuldade respiratória e hipotensão (solução de epinefrina 1: .000, 0,3 a 0,5 mL em adultos e 0,01 mL/kg até o máximo de 0,3 mL em crianças, com intervalos de 15 a 20 minutos entre as doses, com um máximo de três doses). Os anti-histamínicos, antagonistas H₁ e H₂ têm papel adjuvante no tratamento da anafilaxia, especialmente quando estão presentes: hipotensão, distúrbios cardíacos, obstrução de vias aéreas superiores, urticária, angioedema e hipersecreção brônquica (prometazina injetável: 0,25 a 1 mg/kg a cada 12 horas, intramuscular ou endovenoso, diluído a 25 mg/min). Os corticosteróides, por sua vez, podem produzir o risco de recorrência ou de prolongamento da anafilaxia. Suprimem a progressão da urticária e do angioedema associados à anafilaxia, mas o estabelecimento da ação se dá após 4 a 6 horas da primeira dose^{10,11}.

Se o paciente apresentar hipotensão deve ser imediatamente colocado em posição deitada com as pernas elevadas. Caso o problema dominante seja a dificuldade respiratória, deve ser assegurada uma adequada oxigenação, mantendo o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. Deve ser administrado oxigênio úmido por máscara (100% – 4 a 6 L/min), com a finalidade de manter boa oxigenação tissular, prevenindo assim a fibrilação ventricular e o sofrimento cerebral, se houver sintomas de asma, deve ser utilizada a solução de cloreto de sódio 0,9% (3 mL) e fenoterol (solução para a inalação 0,5 – 1 gota/5 kg de peso, máximo de 8 gotas), repetir até duas vezes, com intervalo de 20 a 30 minutos.

A epinefrina por nebulização (epinefrina – 1:1.000, 2,5 a 5 mL em adulto ou 0,1 mg/kg em crianças, diluídos para nebuliza-

ção) é uma alternativa à epinefrina intramuscular em edema laríngeo leve a moderado.

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

Toda reação leve/moderada à penicilina deve ser manejada pelos serviços de atenção básica que devem dispor de pessoal capacitado para o diagnóstico, tratamento, bem como de material necessário a sua abordagem. Os casos mais graves de anafilaxia à penicilina deverão ser diagnosticados pelas unidades de saúde da atenção básica, e após as medidas iniciais, ser encaminhados para os serviços de referência estabelecidos. Deve-se salientar que além da penicilina, as Unidades Básicas de Saúde administram medicamentos capazes de causar reação anafilática, tais como vacinas e antitérmicos, além de atenderem situações como crises asmáticas ou reações alérgicas alimentares ou a picadas de insetos.

Comentários Finais: Relativização da Questão da Alergia à Penicilina

Algumas questões responsabilizadas pela não-aplicação da penicilina devem ser enfatizadas e sistematizadas:

- O risco de utilização de penicilina supera os benefícios de sua utilização?* A penicilina é um medicamento de baixo custo e eficaz no tratamento de certas situações clínicas previamente apresentadas e a substituição por outras drogas pode resultar em prejuízo terapêutico.
- A frequência de eventos alérgicos graves à penicilina é muito elevada?* A maioria das reações alérgicas manifesta-se por quadros cutâneos. Os quadros de choque anafilático ocorrem com uma estimativa de 1 em 100.000 aplicações de penicilina.
- Existem alternativas seguras para o seu uso?* Em muitas das indicações de uso da penicilina, a substituição por outros antibióticos pode ser feita; entretanto, esta troca certamente resulta no tratamento inadequado da sífilis na gestação e, conseqüentemente, ocorrência de sífilis congênita.
- É seguro administrar cefalosporinas em pacientes que apresentam história de alergia à penicilina?* As cefalosporinas podem causar reação alérgica em paciente previamente sensibilizado à penicilina, entretanto, estima-se que a chance de reação cruzada seja alta. Recentemente, observou-se que esta ocorrência pode ser menor que 10% dos casos.
- A história de alergia à penicilina determina e define o uso de penicilina?* A maioria dos relatos de alergia à penicilina não está associada a este processo. Quando há referência a reações graves decorrentes do uso de drogas betalactâmicas, este fato pode ser mais relevante para uma nova ocorrência de anafilaxia. A sensibilização à penicilina pode ocorrer por via inalatória ou por produtos que receberam este medicamento no seu preparo; portanto, é muito difícil se prever um contato prévio com este antibiótico.
- Há a necessidade de aplicação do teste de sensibilidade à penicilina?* O teste de penicilina deve ser utilizado antes da administração da penicilina em pacientes que relatam alergia: não se trata de um teste obrigatório para que a penicili-

na seja administrada. Recomenda-se a observação do paciente por um período de cerca de 30 minutos após a administração do medicamento, caso ocorra uma reação alérgica imediata.

- g) *Qual é a incidência de ressensibilização depois de um teste de sensibilidade à penicilina negativo em um paciente com uma história positiva de alergia à penicilina que é tratado com penicilina?* Os testes para o diagnóstico da alergia devem ser realizados antes do uso do medicamento, entretanto, pacientes que recebem profilaxia de febre reumática não desenvolvem ressensibilização a cada administração.
- h) *O manejo da anafilaxia necessita de condições operacionais e técnicas ainda não disponíveis ou não-utilizadas ou inadequadamente utilizadas na grande maioria dos serviços da rede de atenção básica e secundária no SUS.* Há necessidade de se rever o atendimento básico de saúde, pois o atendimento inicial de urgência a reações alérgicas também administra outros medicamentos e realiza a imunização de pacientes – situações estas que também podem estar relacionadas com reações alérgicas.
- i) *Diante de um caso com relato de história de alergia à penicilina e que necessita de um tratamento com um medicamento betalactâmico, o que fazer?* Há vários esquemas de dessensibilização a medicamentos e pode ser realizado em centros especializados com o cuidado de atendimento de emergência adequado.
- j) *Como manejar o tratamento com penicilina em gestantes?* Como orientação para o adequado tratamento da sífilis durante a gestação, recomenda-se^{10,63}: 1) Identificar a gestante com sífilis e avaliar a história de reação à penicilina. 2) Se a gestante não apresentar reação prévia à penicilina, indicar o tratamento com penicilina preconizado pelo Ministério da Saúde^{11,12,50,64,65}. 3) Se a gestante tiver história de reação não grave à penicilina, realizar teste de punctura. 3.1) Se o teste de punctura for negativo, submeter ao teste intradérmico (ID). Se o teste ID for negativo, tratar com penicilina. Se o teste ID for positivo, proceder à dessensibilização oral em ambiente hospitalar, equipado para procedimentos de emergência e, a seguir, tratar com penicilina. 3.2) Se o teste de punctura for positivo, proceder à dessensibilização oral⁵⁰, a seguir, tratar com penicilina. 4) Se a gestante tiver história pesquisada e confirmada de reação grave à penicilina, não fazer testes de punctura ou ID, nem dessensibilização. O tratamento será alternativo com o estearato de eritromicina. Como essa alternativa terapêutica não é eficaz no que se refere ao controle da transmissão para o feto/recém-nascido, ao nascimento, considerar a criança como portadora de sífilis congênita e proceder ao tratamento da mesma com penicilina^{11,12,63}.

CONCLUSÃO

A penicilina é a droga de primeira escolha para o tratamento da sífilis na gravidez^{11,12,39}; muitos a consideram o único tratamento adequado e, em caso de alergia, recomendam a dessensibilização⁴⁴ em vez de a substituição pela eritromicina não-estolato,

que é mais comum. É um medicamento seguro, estando incluído na categoria B de risco para o uso na gestação, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA). Dado o elevado risco de transmissão vertical (em média 25%), e a reconhecida morbi-mortalidade associada à sífilis congênita, os riscos de manifestações alérgicas devem ser enfrentados com os cuidados necessários, mas sem que isso impeça o emprego do tratamento efetivo.

Considerando-se a sensível diminuição da prescrição e da administração de penicilinas, especialmente das injetáveis, uma série de problemas de saúde pública vem sendo amplificada. Aliado ao aumento da incidência de sífilis congênita, outros eventos cujo tratamento de escolha é a penicilina benzatina (como a febre reumática) vêm trazendo importantes impactos. A penicilina é um medicamento essencial, referendado pela Organização Mundial da Saúde, e que deve entrar no contexto geral do plano terapêutico racional com antimicrobianos, nas condições em que seu uso for indicado.

Torna-se necessário promover uma ampla discussão dessas questões, possibilitando a participação efetiva da comunidade técnico-científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do SUS na sua formulação.

Nessa perspectiva, o Brasil está priorizando e investindo nas políticas de incentivo à qualificação do pré-natal, com disponibilização de testes diagnósticos e tratamento para os agravos identificados – a sífilis é um dos agravos prioritários. Como elemento fundamental para seu enfrentamento, as ações de prevenção precisam ser reforçadas na assistência ao pré-natal e ao parto, sejam elas realizadas em unidades básicas de saúde ou em serviços de referência. O Brasil tem como ações de controle a triagem laboratorial de todas as gestantes no pré-natal e o tratamento oportuno¹¹.

Todas essas iniciativas demandam um aprimoramento da vigilância epidemiológica da sífilis na gestação, que tem o objetivo de controlar a transmissão vertical do *T. pallidum* e acompanhar o comportamento da infecção entre gestantes, para planejamento e avaliação das medidas de prevenção e controle.

O reconhecimento da dificuldade referente ao uso da penicilina é evidenciado quando da adoção de manuais técnicos e de portarias específicas que tratam da questão do uso da penicilina⁶³.

A questão do uso da penicilina deve ser abordada diretamente, quebrando-se certos conceitos erroneamente estabelecidos que distorcem e influenciam o não uso ou o uso inadequado deste importante meio de intervenção para o controle da sífilis e, também, de doenças como a febre reumática. Os aspectos apresentados e discutidos de forma objetiva neste texto têm como principal finalidade trazer questões ainda não resolvidas e que resultam em desafios para a saúde pública^{66,67}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Path 1929; 10: 226-36.
2. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 2: 226-8.
3. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941; 2: 177-88.
4. Ratcliff J D. Yellow magic. The history of penicillin. New York: Random House; 1945.
5. Susser M, Susser E. Um futuro para a epidemiologia. In: Almeida Filho N, Barreto ML, Veras RP, Barata RB, organizadores. Teoria Epidemiológica

- Hoje: Fundamentos, Interfaces e Tendências. Rio de Janeiro: Fiocruz/Abrasco; 1998.
6. Gardella C. Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: Treatment Options. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003; 5: 53-61.
 7. Mendelson LM. Adverse Reactions to β -lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998; 18:745-57.
 8. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 178-80.
 9. Thethi AK, Dellen RGV. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 445-61.
 10. Prefeitura Municipal de São Paulo. Secretaria Municipal de São Paulo. Coordenação de Desenvolvimento da Gestão Descentralizada. Instrução Técnica para a Prescrição e a Utilização de Penicilinas e Prevenção da Sífilis Congênita. São Paulo; 2004.
 11. Ministério da Saúde. Manual de Sífilis Congênita. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2005.
 12. Portaria n. 156. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União* 2006, 20 jan.
 13. Ingraham NR. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1951; 24: 60-88.
 14. Ikeda MK, Jensen HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. *J Pediatr* 1990; 117: 843-52.
 15. Azimi PH, Janner D, Berne P, Fulroth R, Lvoff V, Franklin L et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. *J Pediatr* 1994; 124: 649-53.
 16. Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:71-90.
 17. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 5-8.
 18. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.
 19. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *The Cochrane Library*, Issue 4; 2006.
 20. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187-209.
 21. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002; 35 Suppl 2:S200-9.
 22. Hook EW, Peeling RW. Syphilis Control – A Continuing Challenge. *N Engl J Med* 2004; 351: 122-4.
 23. World Health Organization. Sexually transmitted and other reproductive tract infections – A guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2005.
 24. Carey JC. Congenital Syphilis in the 21st Century. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 299-302.
 25. Berman SM. Maternal Syphilis: Pathophysiology and Treatment. *Bull World Health Organization* 2004, 82:433-8.
 26. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 29-49.
 27. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organization* 2004b, 82: 439-46.
 28. Peeling RW, Mabey D, Fitzgerald Watson-Jones D. Avoiding HIV and Dying of Syphilis. *Lancet* 2004a; 364: 1561-3.
 29. Szwarcwald CL. Relatório: Primeiros Resultados do Estudo-Sentinela Parturiente 2004. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2004. http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BBDD562E2-6074-4FF5-AD12-49809803C2B5%7D/relatorio_2004_sentinela_parturiente.pdf. Acessado em 19/Mai/2006.
 30. Mabey D, Peeling RW, Ustianowski A, Perkins MD. Diagnostics for the developing world. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 231-40.
 31. Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 845-53.
 32. Evans HE, Frenkel LD. Congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 149-62.
 33. Ingall D, Sanchez PJ, Musher DM. Syphilis In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus & newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 643-81.
 34. Sheffield JS, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:97-106.
 35. Mehmet G, William L. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76:73-9.
 36. Rgberman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organization* 2004; 82: 433-8.
 37. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973; 288: 1219-21.
 38. Michelow IC, Wendel Jr GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-8.
 39. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51: 1-78.
 40. Mascola L, Pelosi R, Alexander CE. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 945-57.
 41. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2002; 107: 770-5.
 42. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, Maginley JLL, Jones HD, Bajdik CD et al. Target mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet* 2003; 361: 313-4.
 43. Klausner JD, Engelman J, Lukehart SA, Berman SM, Mitchell SJ. Azithromycin treatment failures in syphilis infections – San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53: 197-8.
 44. Lukehart SA, Gordones C, Molini BJ, Sonett P, Hopkins S, Mulcahy F et al. Brief Report: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351:4.
 45. Portaria n. 542. Inclui doenças à relação de notificação compulsória. *Diário Oficial da União* 1986, 24 Dez.
 46. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. Ano II – nº 1 – 01ª a 26ª Semana Epidemiológica de 2005; janeiro a junho de 2005. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2005. <http://www.aids.gov.br> (Acessado em 03/Mar/2006).
 47. Portaria n. 33. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. *Diário Oficial da União* 2005, 15 Jul.
 48. United Nations. General Assembly. United Nations Millennium Declaration – A/RES/55/2. New York: United Nations; 2000.
 49. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 26-31.
 50. Ministério da Saúde. Testes de Sensibilidade à Penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST/Aids, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1999.
 51. Boguniewicz M, Leung YM. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 221-31.
 52. Johnson RF, Pebles Jr. S. Anaphylactic shock: pathophysiology, recognition, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 695-703.
 53. Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 605-6.
 54. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, Strom BL. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 764-70.
 55. International Rheumatic Fever Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*, 1991;337: 1308-10.
 56. Greenberger PA. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2 Suppl):S464-70.
 57. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001;1: 305-10.
 58. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11:S548-59.
 59. Sarti W, Donadi EA. Reações alérgicas à penicilina. *Medicina*. Ribeirão Preto 1995; 28: 514-28.
 60. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test results-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1111-1115.
 61. Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, Hrcir DE, Boleman WT, Freeman TM. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2003; 90:398-403.
 62. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Alvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219-24.
 63. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 64. Ministério da Saúde. Projeto de Eliminação da Sífilis Congênita Brasília: Coordenação Nacional de DST/Aids, Secretaria de Políticas de Saúde,

- Ministério da Saúde; 1997. <http://aids.gov.br/uvad/eliminacao.htm>. Acessado em 22/Mar/2006.
65. Ministério da Saúde. Bases Técnicas para a Eliminação da Sífilis Congênita. Brasília: Coordenação Nacional de DST/Aids, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1993.
66. Ramos Jr. AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MASM, Pontes RJS. Controle da transmissão vertical de doenças infecciosas no Brasil: avanços na infecção pelo HIV/Aids e descompasso na sífilis congênita. *Cad Saúde Pública* 2007; 23: S370-S378.
67. Ministério da Saúde. Plano Operacional para Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2007.

Endereço para correspondência:

ANETE SEVCIOVIC GRUMACH

Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 500 prédio II, 3º andar, C. César
CEP: 05403-000 – São Paulo, SP – Brasil

Telefone: (+55 11) 3066-7499 – Fax: (+55 11) 3081-7190

E-mail: grumach@usp.br

Recebido em: 10/10/2007

Aprovado em: 12/12/2007