

PENICILINA G: ATUALIZAÇÃO

Marcos Mauricio Reis Alves, Marcio Antônio Gaspar Lara, Andréia Patrícia Gomes, Jorge Luiz Dutra Gazineo, Luciene Muniz Braga, Adriano Simões Barbosa Castro, Rodrigo Siqueira-Batista. Penicilina G: atualização. Revista Saúde Dinâmica, vol. 4, núm. 3, 2022. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

**SAÚDE DINÂMICA – Revista Científica Eletrônica
FACULDADE DINÂMICA DO VALE DO PIRANGA**

12ª Edição 2022 | Ano IV – nº 3 | ISSN – 2675-133X

DOI: 10.4322/2675-133X.2022.059
2º semestre de 2022

Penicilina G: atualização

Penicillin G: update

Marcos Mauricio Reis Alves¹, Marcio Antônio Gaspar Lara², Andréia Patrícia Gomes³, Jorge Luiz Dutra Gazineo⁴, Luciene Muniz Braga⁵, Adriano Simões Barbosa Castro⁶, Rodrigo Siqueira-Batista⁷

¹Graduando de Medicina, Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-5375-010X

²Graduando de Medicina, Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-1589-1083

³Professora Associada do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-5046-6883

⁴Médico do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ORCID: 0000-0001-5430-1181

⁵Professora Adjunta do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-2297-395X

⁶Farmacêutico Bioquímico do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0003-3175-0341

⁷Professor Titular da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. Professor Associado do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0002-3661-1570

Autor correspondente: rsbatista@ufv.br

Resumo

As penicilinas – em particular a penicilina G – inauguraram a era da terapia antimicrobiana, a qual representou uma genuína revolução na esfera do cuidado à saúde dos animais (humanos e não humanos). O objetivo do presente artigo – elaborado como uma revisão narrativa da literatura – refere-se à atualização farmacológica e terapêutica da penicilina G, enfatizando os aspectos históricos, o mecanismo de ação, a resistência bacteriana, a farmacocinética, a farmacodinâmica, o espectro de ação antibacteriana, as apresentações disponíveis, as indicações clínicas, os eventos adversos, o uso em situações especiais e as principais interações medicamentosas.

Palavras-chave: *Penicilinas G; Benzilpenicilinas; Terapia antimicrobiana; Resistência bacteriana.*

Abstract

Penicillins – in particular penicillin G – ushered in the era of antimicrobial therapy, which represented a genuine revolution in the sphere of animal health care (human and non-human). The purpose of this article – elaborated as a narrative review of the literature – refers to the pharmacological and therapeutic update of penicillin G, emphasizing the historical aspects, the mechanism of action, bacterial resistance, pharmacokinetics, pharmacodynamics, spectrum of antibacterial activity, available presentations, clinical indications, adverse events, use in special situations and main drug interactions.

Key words: *Penicillin G; Benzylpenillins; Antimicrobial therapy; Bacterial resistance.*

INTRODUÇÃO

As penicilinas – fármacos pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos – incluem-se entre as classes de antimicrobianos mais prescritas pelo médico generalista. De fato, em relatório publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o qual avaliou o uso de antibióticos no mundo entre 2016 e 2018, o Brasil aparece em primeiro lugar no consumo desses fármacos na “Região das Américas”, subgrupo que inclui Bolívia, Canadá, Costa Rica, Paraguai e Peru. O total foi de 22,75 doses diárias por mil habitantes no país, superando até o consumo médio da “Região Europeia”, que foi de 17,9 doses diárias por mil habitantes. Dentre os antibióticos parenterais, a penicilina G benzatina corresponde a 23,2% das prescrições na “Região das Américas”. É sabido que o uso excessivo e inadequado de antimicrobianos constitui a principal causa do aumento da resistência bacteriana aos fármacos registrada nas últimas décadas (SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021). Ademais, devido ao grande volume de prescrições de penicilina G, há necessidade de um sólido conhecimento em relação ao uso desse fármaco de modo que revisões sobre o assunto adquiram grande relevância (TAVARES, 2020; HILAL-DANDAN et al., 2019).

A maior parte das bactérias – exceto aquelas pertencentes ao gênero *Mycoplasma* – possui uma estrutura responsável por lhes dar forma (cocos, bacilos, espirilo), denominada parede celular, a qual é o “alvo” de boa parte dos antimicrobianos, incluindo a penicilina G. As bactérias possuem pressão osmótica mais elevada que o meio externo, chegando a cinco vezes nas bactérias gram-negativas e até 30 vezes nas gram-positivas (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011; TAVARES, 2020; ATZE et al., 2022). Apesar das diferenças na constituição da parede celular destes dois grupos bacterianos, ambas compartilham de um elemento em comum, o peptidoglicano, um mucopeptídeo complexo e rígido essencial à formação da referida estrutura. Como os demais antibióticos beta-lactâmicos, a penicilina G se liga a componentes situados na face externa da membrana celular, as chamadas proteínas ligadoras de penicilinas (PBP, do inglês “*penicillin-binding proteins*”). A ligação da penicilina com essas proteínas impede a formação do peptidoglicano, o que gera a produção de uma parede celular defeituosa, incapaz de suportar a pressão interna, o que culmina na lise osmótica (MARTIN et al., 2022). A permeabilidade da membrana externa das bactérias gram-negativas dificulta a passagem da

penicilina G. Com efeito, o espectro de ação da penicilina G se restringe basicamente às bactérias gram-positivas e espiroquetas (REESE e BETTS, 2003; DOI, 2020).

As primeiras penicilinas utilizadas – há mais de 70 anos, ou seja, desde meados do século 20 – são chamadas “naturais”. Tais fármacos podem ser agrupados, de acordo com suas características farmacocinéticas, em dois grupos principais: (i) as penicilinas G, ou benzilpenicilinas – de uso parenteral e mais amplamente utilizadas –, as quais são subdivididas em penicilina G cristalina, penicilina G procaína e penicilina G benzatina; (ii) e a penicilina V, empregada por via oral (TAVARES, 2020).

Com base nessas preliminares considerações, o objetivo do presente artigo é revisar os principais aspectos farmacológicos e terapêuticos das penicilinas G, na perspectiva de contribuição ao adequado uso clínico desses fármacos.

MÉTODOS

O presente artigo diz respeito a uma revisão narrativa da literatura – a qual “descreve e discute o estado da ciência de um tema específico ou tema do ponto de vista teórico e contextual” (BOTELHO et al., 2011, p. 125), sem a necessidade de “esgotar as fontes de informações” (UNESP, 2015, p. 2), em termos da “análise crítica da literatura publicada em livros e artigos de revistas eletrônicas ou baseadas em papel” (ROTHER, 2007, p. 5) – com foco na atualização dos principais aspectos farmacológicos e terapêuticos da penicilina G e destaque para os seguintes tópicos: (1) Breve histórico; (2) Mecanismo de ação; (3) Mecanismos de resistência bacteriana; (4) Farmacocinética e farmacodinâmica; (5) Espectro de ação; (6) Apresentações disponíveis; (7) Indicações clínicas; (8) Eventos Adversos; (9) Uso em gestantes, em lactantes, na insuficiência renal e insuficiência hepática; (10) Interações medicamentosas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Breve Histórico

A penicilina é uma das maiores descobertas da ciência no século 20. O pesquisador Alexandre Fleming (Fig. 1) foi o protagonista desse feito, não se sabe ao certo se por acaso ou intencionalmente. No ano de 1928, Fleming percebeu que uma placa de Petri de seu laboratório – localizado no Hospital St. Mary’s, em Londres –, foi contaminada por um fungo do gênero *Penicillium*, o que resultou na interferência do crescimento cepas de *Staphylococcus aureus* (FLEMING, 1929). Todavia, passaram-se quase duas décadas até que a substância responsável pela inibição de *S. aureus*, a penicilina G, começasse a ser produzida em larga escala, adquirindo então um papel importantíssimo no tratamento dos ferimentos de guerra nos soldados “aliados” que lutavam na Segunda Guerra Mundial (FLEMING, 1946; TAVARES, 2020; HILAL-DANDAN et al., 2019).



Figura 1. Sir Alexander Fleming, 1952.

Fonte: Imperial War Museum e Norwegian Digital Learning Arena.

Disponível em: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bf/Synthetic_Production_of_Penicillin_TR1468.jpg>

As penicilinas deram início à “Era dos Antibióticos” e demonstravam significativa eficácia no tratamento de infecções causadas por cocos gram-positivos, particularmente *S. aureus*. Entretanto, nas décadas de 1940 e 1950, no ambiente hospitalar, surgiram cepas do referido agente etiológico resistentes ao antibiótico, cujo mecanismo de resistência era a produção de beta-lactamases – penicilinases – capazes de inativar a penicilina G através de sua hidrólização. Tal modo de resistência bacteriana foi também notado em relação a outros beta-lactâmicos, tais como as cefalosporinas e os carbapenêmicos (HILAL-DANDAN et al., 2019).

Mecanismo de Ação

A penicilina G – ácido (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenilacetamido)-4-tio-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico – é um antimicrobiano com fórmula molecular C₁₆H₁₈N₂O₄S e massa molar de 334,37 g.mol⁻¹ (Fig. 2), pertencente ao grupo de antimicrobianos denominados beta-lactâmicos, ou beta-lactaminas, caracterizado pela presença em sua estrutura química de um grupamento denominado anel beta-lactâmico heterocíclico azetidínoma, responsável pela atividade desses fármacos.

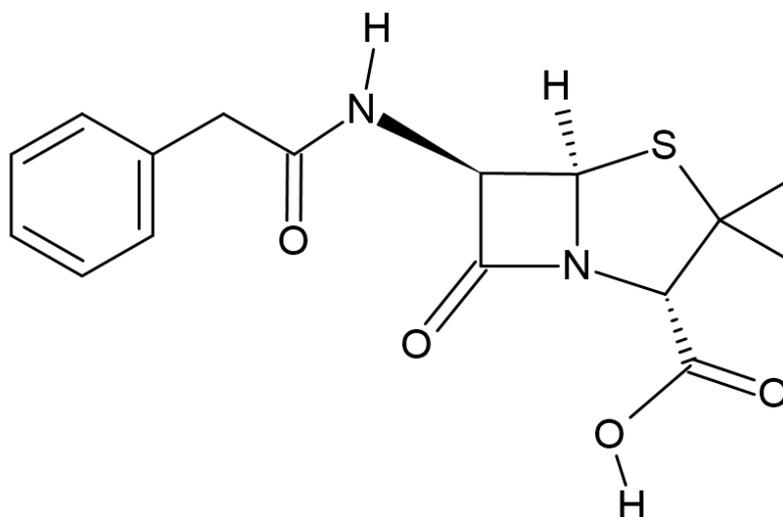


Figura 2. Estrutura química da penicilina G.

Fonte: Modificado de National Institutes of Health. PubChem (2022).

Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penicillin-g#section=2D-Structure>>

De fato, o mecanismo de ação das penicilinas se correlaciona à ligação do anel beta-lactâmico com as PBP, as quais estão localizadas na superfície externa da membrana citoplasmática impedindo assim a formação de novos peptidoglicanos formadores da parede celular dessas bactérias. Em seguida, ocorre a lise osmótica dos microrganismos sensíveis, o que torna o fármaco um antimicrobiano bactericida, uma vez que ocorre a morte da bactéria (DOI, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021). Vale comentar que qualquer alteração em sua estrutura química leva à perda completa da ação antimicrobiana (HILAL-DANDAN et al., 2019).

Mecanismos de Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana pode ocorrer pelos seguintes mecanismos (TAVARES, 2020; MARTIN et al., 2022; GARTLAN et al., 2022): (a) inativação dos medicamentos por enzimas, tais como as beta-lactamases, considerado o principal mecanismo de resistência em relação às penicilinas; (b) alteração do sistema de transporte na célula; (c) modificação na permeabilidade da membrana bacteriana; (d) retirada do medicamento do meio intracelular bacteriano através de bomba de efluxo; (e) mudança do sítio de ligação, por meio de alteração do sistema metabólico ativo para o medicamento; e (f) síntese de vias metabólicas alternativas. Em bactérias gram-negativas, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, a inativação da penicilina por beta-lactamases é frequentemente acompanhada de outros mecanismos de resistência, tais como permeabilidade de membrana reduzida e efluxo aumentado do antibiótico (DOI, 2020).

Farmacocinética e Farmacodinâmica

A penicilina G alcança altos níveis na maioria dos tecidos, com exceção do líquido, dos ossos e da próstata (nesses locais, apenas se houver inflamação). Apresenta meia-vida de 30 minutos, biodisponibilidade de 15 a 30% e ligação com proteínas plasmáticas de 45 a 68%. Cerca de 10% do antibiótico penetra nas hemácias, sendo então liberado lentamente. É

eliminada principalmente pelos rins: aproximadamente 90% por secreção tubular e 10% por filtração glomerular (NATHWANI e WOOD, 1993; REESE e BETTS, 2003; DOI, 2020).

Assim como os outros beta-lactâmicos, as penicilinas possuem atividade bactericida tempo-dependente (REESE e BETTS, 2003). Isso significa que o tempo em que as concentrações de fármaco livre permanecem acima da concentração inibitória mínima (fTCIM) se torna um melhor preditor da morte bacteriana. Para cada classe de beta-lactâmicos, a porcentagem de fTCIM necessária para maximizar a morte das bactérias é diferente: em relação às penicilinas, às cefalosporinas, aos carbapenêmicos e aos monobactâmicos, por exemplo, ocorre quando a fTCIM é de aproximadamente 50 a 60%, 60 a 70%, 40% e 50 a 60% do intervalo de dosagem, respectivamente (DRUSANO, 2004). Com base nesses dados, sugere-se que administração dos beta-lactâmicos seja feita com tempo de infusão prolongado ou infusão contínua em certas indicações clínicas (DERENDORF et al., 2020). Apesar dessas considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, uma meta-análise concluiu que infusões contínuas ainda não demonstraram ter melhores desfechos clínicos do que as administrações intermitentes de antimicrobianos, e, portanto, não se pode, no momento, recomendar a infusão contínua de penicilinas para todas as indicações clínicas (SHIU et al., 2013).

Espectro de Ação

As penicilinas naturais são os antibióticos de escolha para tratamento de inúmeras condições infecciosas. São produzidas pelo fungo *Penicillium chrysogenum* (anteriormente denominado *Penicillium notatum*). Sua obtenção se dá através de um processo de fermentação a partir do qual várias penicilinas são produzidas: F, G, K, O, X, V. Tais penicilinas foram classificadas como naturais; entretanto existem outras penicilinas produzidas em laboratório que são rotuladas como semissintéticas. As penicilinas naturais G (benzilpenicilina) e V (fenoximetilpenicilina) são as utilizadas na prática clínica, por serem mais ativas (TAVARES, 2020; WIGHTMAN, 2021).

Na época da sua descoberta, a penicilina G apresentava uma maior atividade *in vitro* contra bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos, actinomicetos e espiroquetas; porém a maior parte dessa atividade foi perdida no decorrer do tempo, principalmente pelo surgimento

de cepas resistentes (TAVARES, 2020; HILAL-DANDAN et al., 2019). No Quadro 1, estão listadas as bactérias para as quais a penicilina G ainda apresenta atividade *in vitro*. A penicilina G geralmente é inativa contra bactérias dos gêneros *Mycobacterium*, *Chlamydomphila*, *Mycoplasma* e *Rickettsia* e, também, contra fungos (GRAYSON et al., 2017).

Quadro 1. Bactérias suscetíveis *in vitro* à penicilina G.

<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Kingella kingae/indologenes</i>
<i>Actinomyces</i> spp.	<i>Lactobacilli</i> spp.
<i>Arachnia</i> spp.	<i>Leptospira</i> spp.
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Leuconostoc</i> spp.
<i>Bacteroides oralis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Bacillus anthracis</i> e muitos outros <i>Bacillus</i> spp. (exceto <i>B. cereus</i>)	<i>Moraxella</i> spp. (não <i>Moraxella catarrhalis</i>)
<i>Bifidobacteria</i> spp.	<i>Neisseria lactâmica</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> (mas com sensibilidade reduzida à penicilina em alguns países, inclusive no Brasil)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Borrelia hermsii</i>	<i>Peptococcus</i> spp. e estreptococos anaeróbios
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cardiobacterium hominis</i>	<i>Propionibacterium</i> spp.
<i>Clostridium</i> (exceto algumas cepas de <i>C. perfringens</i> , <i>C. tertium</i> e <i>C. butyricum</i>)	<i>Spirillum minus</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> e muitas outras corinebactérias (exceto JK)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (exceto cepas com resistência intermediária e de alto nível)
<i>Eubacterium</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Streptococcus</i> spp. (alfa e beta hemolítico)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (cepas não produtoras de beta-lactamases)	<i>Veillonella</i> spp.

Fontes: TAVARES, 2020; GRAYSON et al., 2017; HILAL-DANDAN et al., 2019; DOI, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021.

A penicilina G tem um espectro de atividade mais estreito do que outras penicilinas e é menos provável que selecione bactérias resistentes a antimicrobianos, com menor potencialidade de produzir danos ao microbioma humano (SUMIBCA Y et al., 2021).

Apresentações Disponíveis

A penicilina G, ou benzilpenicilina, está disponível como sais para administração intravenosa (IV) e como sais de depósitos para injeção intramuscular (IM). Como a penicilina

G é instável em pH ácido, a penicilina V é aquela disponível para administração por via oral (DOI, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021).

A) *Penicilina G benzatina*

A penicilina G benzatina é uma forma de depósito da penicilina G que combina penicilina G e dibenziletlenodiamina. Fornece níveis séricos baixos (cerca de 0,10 a 0,15 unidades/ml) detectáveis por três a quatro semanas, após injeção por via IM, dependendo da dose utilizada (REESE e BETTS, 2003; DOI, 2020).

B) *Penicilina G procaína*

A penicilina G procaína é uma mistura de partes molares iguais de procaína e penicilina G. O uso desta suspensão retarda o pico de atividade (1,5 unidades/ml) para 2 a 4 horas após a injeção e fornece níveis séricos e teciduais por até 24 horas. As doses geralmente são administradas por via IM a cada 12 horas. Para aumentar o pico de nível sérico, é necessário administrá-la em dois locais diferentes (REESE e BETTS, 2003; DOI, 2020).

C) *Penicilina G cristalina*

A penicilina G cristalina em solução aquosa pode ser usada por via IM, subcutânea, intravenosa (IV) ou intratecal. Quando administrada por via IM como uma solução aquosa, a penicilina G é eliminada muito rapidamente do corpo e pode ser preferível usar uma penicilina de depósito. Cada milhão de unidades de penicilina G cristalina contém 1,7 mEq de sódio ou potássio (DOI, 2020). A penicilina G cristalina alcança rápida elevação nas concentrações séricas, as quais se mantêm por curto período de tempo. Por isso, deve ser administrada a cada quatro horas em infecções graves (REESE e BETTS, 2003). A penicilina G cristalina também pode ser administrada por infusão IV contínua durante 24 horas (PFIZER, 2019).

Indicações Clínicas

A) Penicilina G benzatina

- Prevenção de recorrências de febre reumática: 600.000 (≤ 27 kg) a 1,2 milhão de unidades (> 27 kg), IM, uma vez a cada três a quatro semanas (WOLDU e BLOOMFIELD, 2016).

- Tratamento de faringoamigdalites e impetigo estreptocócico: 600.000 (≤ 27 kg) a 1,2 milhão de unidades (> 27 kg), IM, em dose única (TAVARES, 2020; HILAL-DANDAN et al., 2019; WESSELS, 2011).

- Tratamento de outras doenças causadas por *Treponema*, tais como boubá e pinta: 600.000 (crianças < 10 anos) a 1,2 milhão de unidades (> 10 anos e adultos), IM, em dose única (MARKS et al., 2015).

- Tratamento de sífilis primária, secundária e latente precoce: 2,4 milhões de unidades, IM, dose única (1,2 milhão de unidades em cada região glútea) (BRASIL, 2021; WORKOWSKI et al., 2021).

- Tratamento de sífilis latente tardia ou com duração ignorada e terciária: 2,4 milhões de unidades, IM, semanalmente durante três semanas consecutivas (dose total de 7,2 milhões de unidades) (BRASIL, 2021; WORKOWSKI et al., 2021).

- Tratamento de sífilis congênita sem manifestações clínicas, alterações liquóricas e lesões ósseas: 50.000 unidades/kg, IM, em dose única (BRASIL, 2021).

- Tratamento alternativo de portadores assintomáticos de difteria: crianças com menos de 30 kg: 600.000 unidades, IM, em dose única; adultos e crianças com 30 kg ou mais: 1,2 milhão de unidades, IM, em dose única (NATHWANI e WOOD, 1993; BRASIL., 2005; BRASIL, 2021).

B) Penicilina G procaína

- Tratamento de infecções estreptocócicas (*Streptococcus pyogenes*) de média gravidade, tais como erisipela, escarlatina: 600.000 a um milhão de unidades/dia, IM, durante 10 dias (HILAL-DANDAN et al., 2019; TAVARES, 2020).

- Tratamento alternativo da pneumonia pneumocócica (*Streptococcus pneumoniae* sensível à penicilina): 600.000 a um milhão de unidades/dia, IM, durante 7 a 10 (HILAL-DANDAN et al., 2019; TAVARES, 2020).

- Tratamento de erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopathiae*): 600.000 a um milhão de unidades/dia, IM (TAVARES, 2020; HILAL-DANDAN et al., 2019).

- Tratamento de infecções fusoespirilares (angina de Plaut-Vincent): 600.000 a um milhão de unidades/dia, IM (TAVARES, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021).

- Tratamento alternativo de neurosífilis: 2,4 milhões de unidades/dia, IM, por 10 a 14 dias; administrar concomitantemente com probenecida 500 mg, oral, a cada 6 h (DUNAWAY et al., 2020; WORKOWSKI et al., 2021).

- Tratamento de sífilis congênita, na ausência de neurosífilis: 50.000 unidades/kg/dia, IM, uma vez ao dia, por 10 dias (BRASIL, 2021).

- Tratamento adjuvante da difteria (o soro antidiftérico é a medida terapêutica mais importante): crianças: 25.000 unidades/kg, IM, a cada 12 horas, com dose máxima de 1,2 milhão de unidades/dia, por 14 dias; adultos: 600.000 unidades, IM, a cada 12 h por 14 dias (BRASIL, 2021).

C) *Penicilina G cristalina*

- Tratamento de meningite meningocócica/meningococemia (cepas sensíveis à penicilina): 24 milhões de unidades/dia (maiores do que 28 dias de vida: 300.000 unidades/kg/dia), IV, fracionadas a cada 4 horas, no mínimo, por sete dias (TUNKEL et al., 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2017).

- Tratamento de neurosífilis: 18 a 24 milhões de unidades/dia, IV, fracionadas em intervalos de 4 horas ou infusão contínua durante 10 a 14 dias (BRASIL, 2021; WORKOWSKI et al., 2021).

- Tratamento de sífilis congênita com neurosífilis: 50.000 unidades/kg, IV a cada 12 h (crianças menores de sete dias de vida) e cada 8 h (crianças maiores que sete dias de vida), por 10 dias (BRASIL, 2021; GOMES et al., 2012).

- Tratamento adjuvante da difteria (o soro antidiftérico é a medida terapêutica mais importante): 100.000 a 150.000 unidades/kg/dia, IV, fracionadas a cada 6 h, por 14 dias (BRASIL, 2021).

- Tratamento adjuvante do tétano (o soro antitetânico é a medida terapêutica mais importante): 100.000 a 200.000 unidades/kg/dia divididas em quatro doses; adultos: 2 milhões de unidades, IV, a cada 6 h, por sete a dez dias (GOMES et al., 2011; BRASIL, 2021; GUPTA e KARNAD, 2021).

- Tratamento adjuvante do botulismo (a antitoxina é a medida terapêutica mais importante): 20 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas (PFIZER, 2019)

- Tratamento da gangrena gasosa (*Clostridium perfringens*): 2 a 4 milhões de unidades, por via intravenosa, a cada 4 ou 6 horas, associada à clindamicina, IV (PEETERMANS et al., 2020).

- Prevenção de infecções neonatais precoces causadas por *Streptococcus agalactiae* em gestantes em trabalho de parto com menos de 37 semanas ou colonizadas (urina e/ou swab anal e/ou swab vaginal) por *S. agalactiae* ou com ruptura de membranas com ≥ 18 horas ou com febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) no intraparto: 5 milhões de unidades IV no início do trabalho de parto ou após a ruptura da membrana, seguido de 2,5 milhões de unidades IV, a cada 4 horas, até o parto (VERANI et al., 2010).

- Tratamento de infecções causadas por *S. pyogenes* (grupo A), *S. pneumoniae* sensível à penicilina e *S. agalactiae* (empiema, pneumonia, pericardite, endocardite, meningite): 12 a 24 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas (PFIZER, 2019)

- Tratamento de endocardite infecciosa causada por cepas de *S. gallolyticus (bovis)* com concentração inibitória mínima à penicilina (CIM) \leq a 0,12 $\mu\text{g/ml}$: 12 a 18 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas, por quatro semanas OU duas semanas se for associada à gentamicina 3 mg/kg/dia IV (CHAMBERS e BAYER, 2020).

- Tratamento de endocardite infecciosa causada por cepas de *Streptococcus* do grupo *viridans* com CIM \leq a 0,12 $\mu\text{g/ml}$: 12 a 18 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas, por quatro semanas OU duas semanas se for associada à gentamicina 3 mg/kg/dia, IV (CHAMBERS e BAYER, 2020).

- Tratamento de endocardite infecciosa causada por cepas de *Enterococcus* spp. sem resistência de alto nível aos aminoglicosídeos: 24 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas, associada à gentamicina 3 mg/kg/dia, por via IV, por quatro a seis semanas (CHAMBERS e BAYER, 2020).

- Tratamento de infecções causadas por *Listeria monocytogenes* (meningite): 15 a 20 milhões de unidades/dia, IV, fracionadas a cada 4 ou 6 horas, no mínimo, por 3 semanas; (endocardite): 15 a 20 milhões de unidades/dia, IV, fracionadas a cada 4 ou 6 horas, por quatro semanas (REESE e BETTS, 2003; GOMES et al., 2012).

- Tratamento de erisipeloide (endocardite): 12 a 20 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas, por quatro a seis semanas (PFIZER, 2019).

- Tratamento de antraz: 5 a 20 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas (PFIZER, 2019).

- Tratamento de infecções causadas por *Pasteurella* spp. (bacteremia ou meningite): 4 a 6 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas (PFIZER, 2019).

- Tratamento de actinomicose (acometimento cervicofacial): 1 a 6 milhões de unidades/dia, IV por 2 a 6 semanas; (envolvimento torácico e abdominal): 10 a 20 milhões de unidades/dia, IV, a cada 4 ou 6 horas, por duas a seis semanas, com o tratamento podendo ser complementado com penicilina V (PFIZER, 2019).

- Tratamento de formas graves de leptospirose: 1,5 milhão de unidades, IV, a cada 6 horas, no mínimo, por sete dias (HAAKE e LEVETT, 2015; GOMES et al., 2022).

- Tratamento da febre por mordida do rato (*Streptobacillus moniliformis* ou *Spirillum minus*): 12 a 20 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas por três a quatro semanas (PFIZER, 2019).

- Tratamento de infecções fusoespirilares (angina de Plaut-Vincent) formas graves: 5 a 10 milhões de unidades/dia, IV, divididas a cada 4 ou 6 horas (PFIZER, 2019).

Eventos Adversos

Abrangem, principalmente, as condições de natureza irritativa, as quais podem surgir no local da injeção, por via IM, sob a forma de dor, induração e abscessos estéreis, sendo a dor um sintoma comum durante sua administração (GRAYSON et al., 2017). Visando minimizar esse evento adverso, Estrada e colaboradores (2019) sugeriram, em seu estudo, que a penicilina G benzatina administrada diluída com anestésico seja considerada o tratamento padrão da sífilis primária (ESTRADA et al., 2019). Ainda concernente aos paraefeitos

irritativos, flebites foram relatadas durante a infusão por via intravenosa da penicilina G cristalina (PFIZER, 2019).

O principal evento adverso da penicilina G é a reação de hipersensibilidade causada pelo medicamento, podendo ocorrer: urticária, erupções cutâneas, febre, eosinofilia, eritema nodoso, rinite, edema de Quincke, prurido cutâneo, choque anafilático, vasculite generalizada, edema de glote, doença do soro, hemólise, púrpura, dermatite esfoliante, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (PFIZER, 2019; DOI, 2020). O risco de reação anafilática após a administração de penicilina G benzatina é de 0,002%, o que não impede, portanto, sua administração nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Primária à Saúde (BRASIL, 2021).

Embora muitos pacientes relatem que são alérgicos à penicilina, a hipersensibilidade clinicamente significativa ao fármaco, mediada por IgE ou por linfócitos T, é incomum (< 5%). Atualmente, a frequência de hipersensibilidades à penicilina mediadas por IgE está diminuindo, provavelmente devido à diminuição do uso desses fármacos por via parenteral. A alergia à penicilina mediada por IgE diminui com o tempo, e cerca de 80% dos pacientes se tornam tolerantes após uma década. Atualmente, a reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas ocorrem cerca de 2% dos casos, menos do que os 8% relatados anteriormente (SHENOY et al., 2019). Pacientes alérgicos à penicilina podem receber aztreonam sem qualquer risco (REESE e BETTS, 2003, TAVARES, 2020).

O tratamento da sífilis ou da leptospirose com penicilina G pode eventualmente desencadear reação de Jarisch-Herxheimer (decorrente provavelmente da liberação dos antígenos de bactérias do gênero *Treponema*, após lise); entretanto, tal evento adverso raramente é fatal (BUTLER, 2017).

A administração inadvertida por via intravenosa da penicilina G benzatina tem sido associada à parada cardiorrespiratória e óbito (BRASIL, 2022). A injeção intravascular ou intraarterial inadvertida de penicilina G procaína pode produzir danos neurovasculares graves e/ou permanentes, tais como a mielite transversa com paralisia permanente, necrose e gangrena de porções mais próximas das extremidades e nos locais de injeção (GRAYSON et al., 2017). Podem ocorrer reações tóxicas imediatas à procaína, manifestadas por distúrbios mentais, incluindo ansiedade, confusão, agitação, depressão, fraqueza, convulsões, alucinações e relato de “medo da morte iminente”. Tais reações foram relatadas principalmente em alguns pacientes

que receberam doses elevadas de penicilina G procaína (4,8 milhões de unidades), e duram de 15 a 30 minutos (DOWNHAM et al., 1978; SILBER, 1985; WEIR, 1988).

Toxicidade do sistema nervoso central na forma de mioclonias, parestesias, hiperreflexia, coma e convulsões podem ocorrer após a administração de doses maciças de penicilina G (40 a 100 milhões de unidades/dia). Se houver redução da função renal, há acúmulo do fármaco, o que torna essa toxicidade mais provável, mesmo com doses mais baixas (DOI, 2020).

Em doses maiores que 10 milhões de unidades, por via intravenosa, hipercalcemia poderá ocorrer, principalmente em pacientes com insuficiência renal (PFIZER, 2019). A frequência de nefrotoxicidade das penicilinas é variável, abrangendo de angíte alérgica à nefrite intersticial, esta última observada virtualmente com todas as penicilinas (GRAYSON et al., 2017; DOI, 2020;). O uso prolongado da penicilina G (maior do que 28 dias) foi associado a um risco maior de neutropenia, anemia e trombocitopenia (GRAYSON et al., 2017; DOI, 2020).

Uso em gestantes, em lactantes, na insuficiência renal e insuficiência hepática

Não existe toxicidade fetal conhecida (TAVARES, 2020). As penicilinas são excretadas em pequena quantidade no leite materno e, por conseguinte, são seguras na lactação (BRIGGS et al., 2009). Devido ao aumento do volume plasmático e da depuração de creatinina em mulheres grávidas, as concentrações séricas de penicilina G podem ser reduzidas em até 50%, o que pode exigir aumento da dose e/ou da frequência de administração do antibiótico (EINARSON et al., 2001).

A despeito das penicilinas G serem primariamente excretadas por via renal, foi observado um risco maior de leucopenia em pacientes portadores de hepatopatias graves que fizeram uso de penicilinas. Nesses enfermos, foi proposto que a dose do antibiótico seja reduzida (REESE e BETTS, 2003).

São recomendadas esquemas posológicos de um a dois milhões de unidades, a cada seis horas, aos portadores de insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina entre 10 e 29 ml/minuto) (DOI, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021). A diálise

peritoneal remove uma quantidade variável de penicilina, e não há necessidade de suplementação posterior (REESE e BETTS, 2003). Já na hemodiálise, é necessária uma suplementação de 500.000 a dois milhões de unidades do antibiótico após seis horas de diálise (DOI, 2020).

Interações Medicamentosas

Antimicrobianos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas ou tetraciclina) podem antagonizar o efeito bactericida da penicilina, e o uso concomitante desses medicamentos deve ser evitado (TAVARES, 2020; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021). Tal situação foi documentada *in vitro*; no entanto, o significado clínico dessa interação não está perfeitamente esclarecido. Os níveis séricos de penicilina podem ser prolongados pela administração concomitante de probenecida, substância que bloqueia a secreção tubular renal de penicilinas. Tal fenômeno pode ocorrer também com outros fármacos e, assim, prolongar a meia-vida sérica da penicilina G: aspirina, fenilbutazona, sulfonamidas, indometacina, diuréticos tiazídicos, furosemida e ácido etacrínico (GRAYSON et al., 2017). Para a apreciação de outras interações medicamentosas da penicilina G, sugere-se a realização de consulta a sites especializados: Drug Interactions Checker (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) e Interações Medicamentosas (www.greggi.com.br/index.php).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As condições infecciosas estão entre as maiores causas de morte no mundo. Tal contexto se torna ainda mais complexo ao se considerar – em conformidade com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) – a elevação exponencial das taxas de resistência bacteriana, principalmente em ambiente hospitalar, o que somado à diminuição constante de registro de novos agentes antimicrobianos constituem um risco iminente de surgimento e disseminação de bactérias altamente resistentes.

A atualização no correto uso de antimicrobianos – com foco, no âmbito do presente artigo, na penicilina G – torna-se essencial para a adequada prescrição desses fármacos, minimizando riscos de diferentes ordens – p. ex., individuais (efeitos adversos) e coletivos (surgimento/incremento de resistência) – em prol de um uso clínico mais consciencioso e coerente com genuínas ações de cuidado dirigidas aos enfermos.

REFERÊNCIAS

ATZE, Heiner; LIANG, Yucheng; HUGONNET, Jean-Emmanuel; GUTIERREZ, Arnaud; RUSCONI, Filippo; ARTHUR, Michel. Heavy isotope labeling and mass spectrometry reveal unexpected remodeling of bacterial cell wall expansion in response to drugs. *eLife*, v. 11, p. e72863, 2022. Disponível em: <<https://elifesciences.org/articles/72863>>. Acesso em: 04 set. 2022.

BOTELHO, Louise Lira Roedel e CUNHA, Cristiano Castro de Almeida e MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121, 2011. Disponível em: <<http://www.spell.org.br/documentos/ver/10515/o-metodo-da-revisao-integrativa-nos-estudos-org--->>. Acesso em: 30 nov. 2021.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, 2021. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf>. Acesso em: 31 abr. 2022.

BRASIL. **Bicillin® L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) Disposable Syringe PRODUCT OVERVIEW**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050141s2311bl.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2022.

BRIGGS, Gerald G.; FREEMAN, Roger K.; YAFFE, Sumner J. **Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk**. *Obstetric Medicine*, v. 2, n. 2, p. 89–89, 22 Mai. 2009. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/om.2009.090002>>. Acesso em: 31 mai. 2022

BUTLER, Thomas. The Jarisch–Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *American*

Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 96, n. 1, p. 46–52, 11 Jan. 2017. Disponível em: <<https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.16-0434>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

CHAMBERS, Henry F.; BAYER, Arnold S. Native-Valve Infective Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 6, p. 567–576, 6 Aug. 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2000400>>. Acesso em: 31 mai. 2022.

DERENDORF, Hartmurt; HEINRICHS, Tobias; REIMERS, Tobias; LEBERT, Cordula; BRINKMANN, Alexander. Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **GMS infectious diseases**, v. 8, p.17, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186811/pdf/ID-08-17.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

DOI, Y. Penicillins and β -lactamase inhibitors. In: **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 9. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2020. p. 251–267.

DOWNHAM, Thomas F.; CAWLEY, Ronald A.; SALLEY, Steven O.; SANTO, Gianfranco D. Systemic toxic reactions to procaine penicillin G. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 5, n. 1, p. 4–9, Jan. 1978. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00007435-197801000-00002>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

DRUSANO, George L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 4, p. 289–300, 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrmicro862>>. Acesso em: 28 fev. 2022.

ENCYCLOPEDIA BRITANNICA. **Alexander Fleming, scottish bacteriologist**. Disponível em: <<https://www.britannica.com/biography/Alexander-Fleming>>. Acesso em: 03 set. 2022.

EINARSON, Adrienne; SHUHAIBER, Samar; KOREN, Gideon. Effects of antibacterials on the unborn child. **Paediatric Drugs**, v. 3, n. 11, p. 803–816, 2001. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00128072-200103110-00003>>. Acesso em: 31 abr. 2022.

ESTRADA, April A.; GOTTSCHALK, Marcelo; ROSSOW, Stephanie; RENDAHL, Aaron; GEBHART, Connie; MARTHALER, Douglas G. Serotype and genotype (Multilocus Sequence Type) of *Streptococcus suis* isolates from the United States serve as predictors of pathotype. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 9, 2019. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/JCM.00377-19>>. Acesso em: 31 abr. 2022

FLEMING, Alexander. On the antibacterial action of cultures of a penicillum with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **British Journal of Experimental Pathology**, v. 10, n. 3, 226 -236, 1929. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>>. Acesso em: 30 set. 2021.

- FLEMING, Alexander. History and development of penicillin. In: FLEMING, Alexander. **Penicillin. Its practical application**. London: Butterworth & Co, 1946.
- GARTLAN, William A.; RAHMAN, Sajedur; RET, Kaitlyn. **Benzathine Penicillin**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507723/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.
- GRAYSON, M. Lindsay.; COSGROVE, Sara E.; CROWE, Suzanne.; HOPE, William.; MCCARTHY, James S.; MILLS, John.; MOUTON, Johan W.; David L. Paterson. Benzylpenicillin (Penicillin G). **Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs**. 7nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2017. p. 23–91.
- GOMES, Andréia P.; FREITAS, Brunnella Alcantara Chagas; RODRIGUES, Denise C.; SILVEIRA, Guilherme Lobo da; TAVARES, Walter; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. Infecção por *Clostridium tetani* no recém-nascido: revisão sobre o tétano neonatorum. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, p. 484-491, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/bgkxPqk7DvGzQRxFQPDjfqk/?lang=en>>. Acesso em: 31 jul. 2022.
- GOMES, Andréia P.; VIANA, Luiz E. O.; PINTO, Renata C. T.; PAULA, Sérgio O.; BAZZOLLI, Denise; RODRIGUES-ANDRADE, Wanderlúcio; TAVARES, Walter; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. O sistema nervoso central e as doenças infecciosas: novas fronteiras. In: ESPERIDIÃO ANTONIO, V. **Neurociências: diálogos e interseções**. Rio de Janeiro: Rubio, 2012, p. 255-303.
- GOMES, Andréia P.; GAZOLA, Diana M.; BRAGA, Luciene Muniz; MOTTA, Oswaldo Jesus Rodrigues; GAZINEO, Jorge Luiz Dutra. Leptospirosis: an update – part 2 of 2: pathogenesis, clinical aspects, diagnosis and treatment. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, p. 11373-11389, 2022. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/49345>>. Acesso em: 31 jul. 2022.
- GUPTA, Vishal e KARNAD, Dilip R. Intensive care management of severe tetanus. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 25, n. S2, p. S155–S160, 2021. Disponível em: <<https://www.ijccm.org/doi/10.5005/jp-journals-10071-23829>>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- HAAKE, David A.; LEVETT, Paul N. **Leptospirosis in humans**, 2015. p. 65–97. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8_5>. Acesso em: 31 jul. 2022.
- HILAL-DANDAN, Laurence L.; RANDA, Brunton; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2019.

MARKS, Michael; LEBARI, Dornubari; SOLOMON, Anthony W ; YAWS, Stephen P. Higgins. **International Journal of STD & AIDS**, v. 26, n. 10, p. 696–703, 4 Sep. 2015. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462414549036>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

MARTIN, Juan Francisco; ALVAREZ-ALVAREZ, Ruben; LIRAS, Paloma. Penicillin-binding proteins, β -lactamases, and β -lactamase inhibitors in β -lactam-producing actinobacteria: self-resistance mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5662, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5662>>. Acesso em: 15 mai. 2022.

NATHWANI, Dilip; WOOD, Martin J. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. **Drugs**, v. 45, n. 6, p. 866–894, 1993. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00003495-199345060-00002>>. Acesso em: 01 jun. 2022.

NIH. National Institutes of Health. **Penicillin G**. PubChem (open chemistry database) 2022. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penicillin-g>>. Acesso em: 14 jul. 2022.

PEETERMANS, M.; PROST, N. de; ECKMANN, C.; NORRBY-TEGLUND, A.; SKREDE, S.; WAELE, J.J. De. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 1, p. 8–17, Jan. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19303829>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

PFIZER. **PFIZERPEN - Penicilina em pó de potássio, para solução Roerig**. Disponível em: <<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=670>>. Acesso em: 14 jul. 2022.

BETTS, Robert F.; CHAPMAN, Stanley W.; PENN, Robert L. Antibiotic use. In: **Reese and Betts' A Practical Approach to Infectious Diseases**. 5nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 998-1007.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v–vi, Jun. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001&lng=pt&tln=pt>. Acesso em: 15 jun. 2021.

SHENOY, Erica S.; MACY, Eric; ROWE, Thereza; BLUMENTHAL, Kimberly G. Evaluation and management of penicillin allergy. **Journal of American Medical Association**, v. 321, n. 2, p. 188, 2019. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.19283>>. Acesso em: 30 abr. 2022.

SHIU, Jennifer R.; WANG, Erica; TEJANI, Aaron M.; WASDELL, Michael. Continuous

versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections.

Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2013, n. 6, 2013. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008481.pub2>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

SILBER, Tomas J. Psychosis and seizures following the injection of penicillin G procaine. **American Journal of Diseases of Children**, v. 139, n. 4, p. 335, 1985. Disponível em: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.1985.0214006001701>>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo; GOMES, Andréia P; SANTANA, Luiz Alberto; GELLER, Mauro. Clinical use of antimicrobials: an update. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, p. 154-157, 2011.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo; GOMES, Andréia P; GAZINEO, Jorge Luiz Dutra; SANTANA, Luiz Alberto; MIGUEL, Paulo Sérgio Balbino; OLIVEIRA, Lisa; GELLER, Mauro. Meningococcal disease: a clinical and epidemiological review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, p. 1019-1029, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764517308714?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 set. 2022.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo; GOMES, Andréia P. **Antimicrobianos: guia prático**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2021.

SUMIBCAY, Tyrone J; LEE-JAYARAM, Jannet J.; YAMAMOTO, Loren G. Reducing broad-spectrum antibiotic treatment of simple group a streptococcal infections to reduce harm to the microbiome. **Cureus**, 13 Jun. 2021. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/61246-reducing-broad-spectrum-antibiotic-treatment-of-simple-group-a-streptococcal-infections-to-reduce-harm-to-the-microbiome>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

TAVARES, Walter. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2020.

TUNKEL, Allan R.; HARTMAN, Barry J.; KAPLAN, Sheldon L.; KAUFMAN, Karen L.; ROOS, Bruce A.; SCHELD, W. Michael; WHITLEY, Richard J. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 9, p. 1267–1284, 1 Nov. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1267/402080>>. Acesso em: 4 oct. 2021.

UNESP. Faculdade de Ciências Agrônômicas. Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos. **Tipos de revisão de literatura**. Botucatu, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura>>. Acesso em: 03 set. 2022.

VERANI, Jennifer R.; MCGEE, Lesley; SCHRAG, Stephanie J.; Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 59, n.10, p. 1–36, 2010.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088663>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

WEBBER, Bryant J.; KIEFFER, John W.; WHITE, Brian K.; HAWKSWORTH, Anthony W.; GRAF, Paul C.F.; HEATHER, C. Yun.; Chemoprophylaxis against group A streptococcus during military training. **Preventive Medicine**, v. 118, p. 142–149, Jan. 2019.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743518303426>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

WEIR, Michael R. Intravascular injuries from intramuscular penicillin. **Clinical Pediatrics**, v. 27, n. 2, p. 85–90, 2 Fev. 1988. Disponível em:

<<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000992288802700205>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

WESSELS, Michael R. Streptococcal pharyngitis. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 7, p. 648–655, 17 Fev. 2011. Disponível em:

<<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp1009126>>. Acesso em: 4 oct. 2021.

WIGHTMAN, Stacy. A 5-day course of penicillin V may be an effective treatment for streptococcal pharyngitis. **Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition**, v. 106, n. 5, p. 319, 2021. Disponível em:

<<https://ep.bmj.com/content/106/5/319.long>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

WOLDU, Bethel; BLOOMFIELD, Gerald S. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. **Current Cardiology Reports**, v. 18, n. 10, p. 96, 27 Out. 2016. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/s11886-016-0773-2>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

WORKOWSKI, Kimberly A.; BACHMANN, Laura H.; CHAN, Philip A.; JOHNSTON, Christine M.; MUZNY, Christina A.; PARK, Ina; RENO Hilary; ZENILMAN, Jonathan M.; BOLAN, Gail A.; Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 70, n. 4, p. 1, 23 Jul. 2021. Disponível em:

<pmc/articles/PMC8344968/>. Acesso em: 4 oct. 2021.

Declaração de Interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse

Financiamento

Financiamento próprio

Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e à FADIP (Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga) pelo apoio à pesquisa.

Colaboração entre autores

O presente artigo foi concebido por R. Siqueira-Batista, cabendo a M. M. R. Alves e M. A. G. Lara a redação da primeira versão; A. P. Gomes, J. L. D. Gazineo, L. M. Braga e A. S. B. Castro procederam substantivos ajustes no texto. Após as revisões finais de A. P. Gomes e R. Siqueira-Batista, todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.