



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Frequência de alergia tipo 1 a penicilina no mundo

Paulo Roberto Barbosa de Souza

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Souza, Paulo Roberto Barbosa de
S731 Frequencia de alergia tipo 1 a penicilina do mundo / Paulo Roberto Barbosa
de Souza. Salvador: FR Pinto, 2015.

viii, 31 fls.

Professor orientador: Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de
Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da
Bahia (UFBA).

1. Penicilina. 2. Alergia. 3. Hiperssensibilidades. I. Robazzi, Teresa Cristina
Martins Vicente. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da
Bahia. III. Título.

CDU –577.182.22



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Frequência de alergia tipo 1 a penicilina no mundo

Paulo Roberto Barbosa de Souza

Professor orientador: **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *frequência de alergia tipo 1 à penicilina*, de **Paulo Roberto Barbosa de Souza**.

Professor orientador: **Teresa Martins Vicente Robazzi**

COMISSÃO REVISORA:

- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

“ O cristo não pediu muita coisa, não exigiu que as pessoas escalassem o Everest ou fizessem grandes sacrifícios, ele só pediu que nos amássemos uns aos outros.”

Xavier FC.

Ao Meu Filho, **HEITOR**, e à Minha
Mãe, **HELENITA**

EQUIPE

- Paulo Roberto Barbosa de Souza, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: paulosouzar@hotmail.com
- Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: trobazzi@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professoraorientadora, Doutora **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS	2
SIGLÁRIO	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. REVISÃO DA LITERATURA	8
IV.1. A penicilina	8
IV.2. Mecanismo de ação das penicilinas	9
IV.3. Classificação das penicilinas	9
IV.3.1. Reações alérgicas à penicilina	10
IV.3.2. Tratamento das reações adversas da penicilina	11
V. METODOLOGIA	13
VI. RESULTADOS	16
VII. DISCUSSÃO	20
VIII. CONCLUSÕES	27
IX. SUMMARY	28
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Distribuição dos artigos quanto aos periódicos encontrados, quantidade e ano das publicações.

Quadro 2. Características dos artigos inclusos no estudo.

Quadro 3. Características de análise, autor e ano dos artigos.

SIGLÁRIO

- ✓ BPO: benzilpeniciloil
- ✓ GBS: streptococcus do grupo B
- ✓ MDM: mistura de determinante menor
- ✓ NIAID: national institute of allergy and infectious diseases
- ✓ OMS: organização mundial da saúde
- ✓ PBP: proteínaligadora de penicilina
- ✓ PPL: penicilloypolilisina
- ✓ RAST: radio allergosorbent

I. RESUMO

Frequencia de alergia a penicilina no mundo. Considerando a importância da penicilina como terapêutica antimicrobiana na prática clínica desde o século XX aos dias atuais. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura referente às alergias à penicilina e os processos substanciais imunopatológicos e propor o melhor procedimento descrito para o diagnóstico e tratamento da alergia à penicilina por meio de revisão integrativa. A metodologia adotada foi a seleção dos artigos, utilizando termos e os operadores booleanos em inglês (penicillin and IgE and allergy drugs or hypersensibility not dental). A coleta de dados ocorreu na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde. Os resultados foram categorizados com título, ano, volume, número, periódico de publicação, local dos dados, objetivo do estudo, metodologia, principais resultados e idioma. A sistematização dos dados foi quanto ao número de publicações, ano e periódico. A discussão da literatura ocorreu com base na semelhança dos temas abordados e codificadas a partir dos pressupostos da pesquisa. Quanto a conclusão devemos considerar que a amplitude dos benefícios advindos da utilização da penicilina, o desenvolvimento de teste cutâneo e tratamento de alergia mediada por IgE, é superior aos efeitos potencialmente alérgicos deste medicamento.

Palavras chaves: Penicilina, Alergia, Hipersensibilidades.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Analisar a frequência de alergia tipo 1 a penicilina

SECUNDÁRIOS

1. Examinar os processos substanciais imunopatológicos no contexto da alergia a penicilina; e
2. Propor o melhor procedimento descrito para o diagnóstico e tratamento da alergia à penicilina.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As penicilinas constituem um grupo de medicamentos antimicrobianos de extrema utilidade na terapêutica e prevenção de eventos infecciosos, bem como das suas complicações. Os antimicrobianos são substâncias produzidas por bactérias ou por fungos, podendo ser total ou parcialmente sintéticos, possuindo a capacidade de inibição do crescimento e ou destruição de microorganismos. Seus mecanismos de ação visam ainda, que possível, preservar os germes da microbiota normal¹.

A descoberta da penicilina em 1928 por Alexander Fleming foi um dos eventos mais importantes para a ciência do século XX, sendo considerada a conquista mais relevante da história da ciência novecentista, tornando-se possível reduzir expressivamente o número de mortes por doenças infecciosas. O avanço científico de sua produção se deu primeiramente para atender as necessidades de tratamento de combatentes e feridos durante a segunda guerra mundial¹.

Reações alérgicas a fármacos são tratadas como eventos raros, muito embora representem um terço das reações adversas a medicamentos e apresentem grande morbimortalidade e elevados custos nos gastos à saúde. As reações adversas a drogas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) constituem todas as consequências não-terapêuticas do uso de uma medicação/droga, com excessão a falência terapêutica, envenenamento acidental ou intencional e abuso de drogas².

Referente às reações alérgicas à penicilina, Felix *et al.* (2012), ressalta que a frequência geral de alergia a antibióticos beta-lactâmicos é de aproximadamente 2%. A ocorrência de anafilaxia é estimada em 0,01 a 0,05 dos doentes tratados com penicilina. Já as reações anafiláticas fatais ocorrem em 0,002% dos doentes tratados. Entretanto, a percepção geral de alergia a penicilina na população é de 10 a 15%. Estas reações ocorrem com mais frequência em mulheres entre 20 e 49 anos de idade naqueles com história de reação prévia ao antibiótico³.

Tendo em vista a importância da terapêutica instituída com a penicilina para o tratamento de várias afecções e o seu uso pela população surgiu o interesse por

desenvolver um estudo sobre este tema. Sendo assim, será avaliado na literatura o panorama geral das pesquisas relacionadas às reações alérgicas à penicilina, sobretudo a prevalência de alergias tipo 1 a penicilina e os mecanismos imunopatológicos envolvidos.

A elaboração deste estudo se mostra relevante ao oferecer subsídios baseados em evidências, para as abordagens clínicas nos casos de hipersensibilidade à penicilina. As hipersensibilidades são passíveis de investigações mais acuradas no que tange ao reconhecimento de seus fatores de risco e à sua confirmação, tendo uma vez excluídos os fatores de confusão entre outras possíveis reações de naturezas diversas.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV. 1 A PENICILINA

Conforme PEREIRA & PITA, (2005), Alexander Fleming, médico, professor, farmacologista, botânico e biólogo escocês, durante os estudos com a descoberta da bactéria do gênero *Staphylococcus*, observou ocasionalmente em 1928, a presença de um bolor contaminando e provocando a morte de algumas destas bactérias. Após esta constatação, Fleming isolou este bolor e descobriu que pertencia ao gênero *Penicillium*, atribuindo assim o nome de Penicilina a substância bactericida. A penicilina foi de grande importância na era dos antibióticos, pois a partir dela foi possível diminuir expressivamente o número de mortes por doenças infecciosas. O avanço científico de sua produção se deu primeiramente para atender as necessidades de tratamento de combatentes feridos durante a segunda guerra mundial¹.

Em 1940, os pesquisadores Florey, Chain e Abraham, da Universidade de Oxford, investigaram a Penicilina como um possível agente terapêutico sistêmico e, concluíram que a Penicilina bruta disponível produzia efeitos terapêuticos notáveis em camundongos portadores de infecções induzida por estreptocócicos. Em 1941, houve a primeira produção de penicilina em laboratório em uma quantidade necessária para suprir estudos em pacientes com infecções graves por estafilococos e estreptococos que não respondera a nenhuma outra terapia adotada na época. Após passar por técnicas de melhorias em sua produção no que se refere à quantidade de insumos e custos de produção, em 1950, a penicilina passou a fazer partes dos produtos medicamentosos comercializados para a população dos EUA⁴.

Atualmente a penicilina é produzida basicamente em quatro classes, sendo elas: penicilinas naturais, penicilinas penicilinase-resistentes, aminopenicilinas e penicilinas de espectro ampliado. Estes derivados se devem ao aprimoramento de concentrações e adição de componentes em sua forma química, em função do mecanismo de resistência bacteriana ter desenvolvido ao longo do tempo e a necessidade de abranger seu uso contra microrganismos distintos. As penicilinas obtidas por processos naturais são designadas pelas letras F, G, K, O, e X entretanto as únicas empregadas na prática clínica, a penicilina G a penicilina V, são obtidas por síntese parcialmente natural⁵.

IV.2 MECANISMO DE AÇÃO DA PENICILINA

Um importante mecanismo de ação das penicilinas envolve a inibição da transpeptidase e outros alvos de ligação, presentes nas bactérias que, em conjunto, são denominados proteína de ligação a penicilina (PBP). As PBP têm afinidades variadas aos antibióticos betalactâmicos, embora todas as interações se tornem fortemente covalentes. A inibição da transpeptidases leva a formação de esferoblastos e uma rápida lise, não ocorrendo assim à ligação do peptidoglicano das bactérias as outras atividades, incluindo a PBP, provocando uma lise tardia ou produção de longas formas filamentosas da bactéria. A ação letal das penicilinas parece envolver mecanismos líticos e não-líticos⁴.

A ação bactericida e bacteriostática da penicilina representa um importante marco na vitória dos antibióticos sobre algumas doenças infecciosas e conseqüentemente houve um impacto significativo na duração da média de vida do homem na terra. Um dos efeitos mais notáveis observados são as mudanças no curso clínico e epidemiológico da tuberculose, antes considerada doença rapidamente fatal⁴.

IV.3 CLASSIFICAÇÃO DAS PENICILINAS

A penicilina G e seu congênere próximo, a penicilina V, é altamente ativa contra cepas sensíveis de cocos Gram-positivos, mas são facilmente hidrolisados pela penicilinase. Por conseguinte, são ineficazes contra a maioria das cepas de *S. aureus*. Menos de 1/3 de uma dose oral de penicilina G é absorvida na forma ativa e isso se deve a destruição que sofre pela ação do ácido gástrico, sendo a via intramuscular o meio mais rápido e completo de absorção da penicilina G sódica⁶.

As penicilinas resistentes às penicilinases [meticilina (retirada do mercado nos EUA), nafcilina, oxacilina, cloxacilina (atualmente não comercializadas nos EUA) e dicloxacilina], têm atividade antimicrobiana menos potente contra os microrganismos sensíveis à penicilina G, mas constituem os agentes de primeira escolha para o tratamento das infecções causadas por *S. aureus* e *S. epidermidis* produtores de penicilinase, que não são resistentes à meticilina. A carbenicilina (retirada do mercado nos EUA) e a ticarcilina é ampliada para incluir espécies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Proteus*. Esses agentes são inferiores à penicilina contra cocos Gram-

positivos e *Listeriamonocytogenese* são menos ativos do que a piperacilina contra *Pseudomonas*⁴.

Segundo Zanini & Seizi Oga (1994) a ampicilina, a amoxicilina e outras penicilinas constituem um grupo de penicilinas, cuja atividade antimicrobiana é ampliada para incluir determinados microrganismos Gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, *E.coli* e *Proteusmirabilis*. Com frequência, esses fármacos são administrados com um inibidor da betalactamase, tais como clavulanato ou sulbactam, para impedir a hidrólise por betalactamases de amplo espectro, que estão sendo encontradas com frequência cada vez maior em cepas clínicas isoladas dessas bactérias Gram negativas⁵.

IV.3.1 REAÇÕES ALÉRGICAS À PENICILINA

Dentre inúmeros antibióticos de uso corrente na clínica médica, as penicilinas, tanto de origem natural como semi-sintéticas ocupam posição de destaque quanto à ocorrência de reações adversas. Um número ainda não estimado de pessoas apresenta reações alérgicas de hipersensibilidade à penicilina e seus derivados semi-sintéticos. Em maior frequência estas manifestações se caracterizam como exantema maculopapular, podendo surgir erupção urticariforme, febre, broncoespasmo, vasculite, doença do soro, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia. Os produtos de degradação produzidos pela penicilina agem como haptenos, e por esta razão as reações de hipersensibilidades podem ocorrer em qualquer forma posológica do medicamento. As formas farmacêuticas atuais mais responsáveis por essas reações são parenterais e orais, as aplicações tópicas e por meio de aerossóis, por provocarem hipersensibilização são desaconselhadas⁴.

De acordo com Silva, (2010) um paciente que jamais tomou penicilina pode desenvolver reação de hipersensibilidade se esteve exposto anteriormente, muitas vezes sem saber as fontes naturais de fungos produtores de penicilina ou da própria penicilina, como no leite, por exemplo⁶.

Reações sistêmicas agudas mediadas por IgE à penicilina continuam a ser um importante problema clínico. Os avanços na nossa compreensão da imunológica alergia à penicilina têm melhorado nossa capacidade de prever e evitar estas reações. Técnicas de imunodiagnóstico podem identificar pacientes com risco de anafilaxia aos antibióticos beta-lactâmicos com um alto grau de precisão. Estudo clínico e

imunológico tem demonstrado que indivíduos alérgicos à penicilina podem ter reações alérgicas a cefalosporinas, embora a frequência absoluta de reações cruzadas clínicas não é clara. Se forem necessários fármacos beta-lactâmicos para o tratamento de doentes alérgicos à penicilina, a dessensibilização aguda parece ser um procedimento aceitável e seguro para evitar a anafilaxia⁷.

IV.3.2 TRATAMENTO DE REAÇÕES ADIVERSAS A PENICILINA

A avaliação da história do paciente constitui a maneira mais prática de evitar o uso de penicilina em pacientes que correm maior risco de sofrer reações adversas. Os pacientes que fornecem uma história de alergia à penicilina devem ser tratados, em sua maioria, com um tipo diferente de antibiótico. Infelizmente, não existe um método totalmente confiável para confirmar uma história de alergia à penicilina. O teste cutâneo para as respostas de tipo imediato mediadas pela IgE é dificultado pela falta de uma mistura de determinantes menores disponível comercialmente. O teste cutâneo que utiliza determinantes principais e menores das penicilinas para prever possíveis reações alérgicas às penicilinas sintéticas é útil quando os reagentes estão geralmente disponíveis⁴.

Segundo Silva, (2010) reações alérgicas a penicilinas podem ser tratadas com injeção intramuscular através do uso de adrenalina; em casos mais graves utiliza-se injeções intravenosa, tratamento que pode salvar a vida do paciente em casos de anafilaxia, reações menos graves, como prurido e outras consideradas tardias e aceleradas, são tratados com anti-histamínicos⁶.

Em certas ocasiões, recomenda-se a dessensibilização para pacientes alérgicos a penicilinas e que precisam ser tratados com o fármaco. Esse procedimento, que consiste na administração de doses gradualmente crescente de penicilina na esperança de evitar uma reação grave, só deve ser efetuado em local que disponha de terapia intensiva⁷.

A dessensibilização pode resultar em descarga anafilática subclínica e na ligação de toda a IgE antes da administração de doses integrais. A penicilina pode ser administrada em doses de 1, 5, 10, 100 e 1.000 unidades por via intradérmica na região inferior do braço, com intervalos de 60 minutos entre as doses. Se esse esquema for bem tolerado, podem-se administrar 10.000 e 50.000 unidades por via subcutânea. A dessensibilização também pode ser efetuada com administração oral de penicilina. Quando são atingidas doses integrais, o uso de penicilina não deve ser suspenso e, em

seguida, restaurado, visto que pode ocorrer recidiva das reações imediatas. O paciente deve ser observado constantemente durante o procedimento de dessensibilização, com manutenção de um acesso intravenoso e disponibilidade de epinefrina e equipamento para ventilação artificial. É preciso ressaltar que esse procedimento de dessensibilização pode ser perigoso e que a sua eficácia não foi comprovada⁴.

V. METODOLOGIA

V.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo de revisão integrativa, sobre a penicilina em seu contexto das terapêuticas às quais se presta, motivado pela grande importância do tema e, buscando produzir um saber uniforme e fundamentado para que se realize uma prática clínica de qualidade. A análise ampla da literatura contribui para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, bem como para reflexões sobre a realização de futuros estudos⁸.

A revisão integrativa é um método de revisão que permite a inclusão da literatura teórica e empírica bem como as abordagens metodológicas quantitativas e qualitativas. Os estudos incluídos na revisão são analisados de forma sistemática em relação aos seus objetivos, materiais e métodos, permitindo que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado⁸.

Ao contrário da revisão narrativa, a revisão integrativa segue um protocolo pré-estabelecido que deva orientar todo o processo de revisão, da identificação do problema, passando pela busca de informação ao relatório final. Foram seguidas, etapas para realização da revisão integrativa, conforme destacam Mendes *et al*, (2008): escolha e definição do tema (elaboração da questão); busca na literatura (amostragem); critérios para categorização dos estudos (coleta de dados); avaliação dos estudos incluídos nos resultados; discussão do resultado e apresentação da revisão integrativa⁹.

Segundo Galvão (2002) esse método é proveniente de recursos da Prática Baseada em Evidências (PBE) tornando possível a melhoria na qualidade da assistência, além de incentivar o profissional de saúde a buscar conhecimentos científicos por via do desenvolvimento de pesquisas ou aplicação dos resultados encontrados na literatura¹⁰.

V.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu através da base de dados Biblioteca Virtual em Saúde, por considerar que esta alberga milhões de artigos e revistas científicas mundialmente indexados e com diversos níveis de evidências. Foram encontrados inicialmente 125 artigos e desses, após leitura dos resumos dos mesmos, foram selecionados 18 que se relacionavam ao tema da pesquisa.

A coleta dos artigos foi feita através de acessos diretos nos sites das revistas listadas nas referências. Esta busca foi realizada durante os meses de março a abril de 2014, utilizando-se como estratégia mais pertinente à seleção dos artigos, os termos e os operadores booleanos em inglês (penicillin and IgE and allergy drugs or hypersensitivity not dental), tendo em vista que alguns estudos com a penicilina são relacionados a aspectos da odontologia e fogem do foco desta pesquisa.

V.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram incluídos artigos publicados na íntegra em periódicos de diversos países, tendo como língua predominante a inglesa. Para identificar os estudos, procedeu-se à leitura inicialmente dos resumos dos artigos publicados. A partir da seleção daqueles relativos às alergias à penicilina, deu-se início à fase de análise dos estudos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e, de posse destas informações, os dados foram tabulados e analisados.

Como variáveis para exclusão dos artigos, após a leitura inicial dos resumos, foram os seguintes critérios: a não correspondência após a primeira leitura; a falta de localização desses artigos em seus periódicos de origem; e também os artigos de odontologia, bem como de outras espécies animais.

V.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Buscando organizar e sistematizar a análise dos artigos, elaborou-se um instrumento de coleta dos estudos (Apêndice A), com título, ano, volume, número, periódico de publicação, local de origem dos dados, objetivo do estudo, metodologia, principais resultados e idioma.

V.4.1 ANÁLISE DE DADOS

O método de análise dos dados manteve conformidade com o método proposto por Ganong (1987), segundo o qual os dados foram analisados qualitativamente, assim como, quanto ao número de publicações, ano e periódico nos quais foram publicados¹.

Os artigos foram categorizados e dispostos com base na semelhança de seus temas tratados. Estas categorias foram descritas, analisadas e comparadas,

estabelecendo-se uma relação das semelhanças com os dados relevantes sobre o tema tratado.

VI. RESULTADOS

As publicações se concentraram entre os anos de 1985 a 2013 (**Quadro 1**) com 2 artigos nos 1998, 2005, 2006 e 2009, e nos 1 artigo nos demais anos.

QUADRO 1. Distribuição dos artigos quanto aos periódicos encontrados, quantidade e ano das publicações

PERIÓDICO	ANO DAS PUBLICAÇÕES
N EnglReg Allergy Proc	1985
Nord Med	1989
Allergy	1994
Eur J Immunol	1997
Clin Exp Allergy	1998
J Invest Dermatol	1998
Asian Pac J Allergy Immunol	2002
Immunol Allergy Clin North Am	2004
Alergol. inmunol. Clín	2005
Toxicology	2005
Allergy	2006
Curr Pharm Des	2006
J Reprod Med	2007
J Clin Pharm Ther	2009
Allergy	2009
Med Clin North Am	2010
Int J Clin Pharmacol Ther	2011
J. investig. allergol. clin. Immunol	2013

Dentre os artigos selecionados (n=18), dessezeis (88,9%) foram em língua inglesa, e outros nas línguas espanhola (n=1) e dinamarquesa (n=1). Das metodologias aplicadas nesses estudos, a de revisão foi preponderante (n=9; 50%) seguida de: relatos de caso (22,2%); ensaio clínico (16,7%); e estudos multicêntricos (11,1%).

O quadro 2 evidencia as características dos artigos inclusos no estudo: título, idioma e metodologia dos artigos.

QUADRO 2: Características dos artigos inclusos no estudo

Autores (ano)	IDIOMA	METODOLOGIA
Fernández et al. (2013)	Inglês	Ensaio clínicomulticêntrico prospectivo
Reacciones tardías en las pruebas cutáneas con penicilina: correlación con la anamnesis / Late reactions to penicillin skin tests: correlation with history.	Espanhol	Estudo de caso
Cephalosporin and penicillin cross-reactivity in patients allergic to penicillins.	Inglês	Estudo de caso
The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams.	Inglês	Artigo de revisão
Hypersensitivity reactions to penicillins: studies in a group of patients with negative benzylpenicillin G skin test.	Inglês	Estudo de caso
Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins.	Inglês	Estudo multicêntrico
Management of group B Streptococcus in pregnant women with penicillin allergy.	Inglês	Ensaio clínico
Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams.	Inglês	Revisão
IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response.	Inglês	Revisão
Specificities of B cell reactions to drugs. The penicillinmodel.	Inglês	Revisão
Dilemmas and controversies in penicillin allergy.	Inglês	Revisão
Anaphylactic shock after traditional Russian beauty-treatment-unpleasant surprise in a strongly penicillin-sensitized patient.	Inglês	Relato de caso
T-cell response in penicillin allergy.	Inglês	Revisão
Molecular features of penicillin allergy.	Inglês	Revisão
Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy.	Inglês	Revisão
Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin.	Inglês	Estudo de caso
Penicillin allergy	Dinamarquês	Revisão
Advances in the diagnosis and management of penicillin allergy.	Inglês	Revisão

Os estudos selecionados nesta revisão integrativa foram delimitados em cinco categorias de análise: Detecção da alergia a penicilina– teste cutâneo; reatividade cruzada entre as penicilinas e outros beta-lactâmicos; avaliação da segurança do teste diagnóstico para reação alérgica à penicilina; revisão de fisiologia e imunopatologia da alergia à penicilina; avanços no diagnóstico e tratamento da alergia à penicilina. O quadro 3 demonstra as categorias de análise, bem como autor e anos dos artigos que as compõem.

QUADRO 3: Categorias de análise, autor e ano dos artigos.

CATEGORIA	TÍTULO, AUTOR E ANOS DOS ARTIGOS
I - Detecção da alergia a penicilina – teste cutâneo	Fernández et al. (2013); Romano et al. (2009); e Philipson et al. (2007)
II - Reatividade cruzada entre as penicilinas e outros betalactâmicos	<p>Cephalosporin and penicillin cross-reactivity in patients allergic to penicillins (Liu XD; Gao N; Qiao HL, 2011).</p> <p>The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams (Torres MJ; Blanca M, 2010).</p> <p>IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response (Antúnez C; Fernández T; Blanca-Lopez N; Torres MJ; Mayorga C; Canto G; Fernández J; Moya MC; Blanca M, 2006).</p> <p>Anaphylactic shock after traditional Russian beauty-treatment-unpleasant surprise in a strongly penicillin-sensitized patient (Rogalski C; Kleine-tebbe J; Rytter M; Hausteiner UF; Paasch U, 2002).</p> <p>Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin (Audicana M; Bernaola G; Urrutia I; Echechipia S; Gastaminza G; Muñoz D; Fernández E; Fernández de Corres L, 1994).</p>
III - Avaliação da segurança do teste diagnóstico para reação alérgica à penicilina	Management of group B Streptococcus in pregnant women with penicillin allergy (Philipson EH; Lang DM; Gordon SJ; Burlingame JM; Emery SP; Arroliga ME, 2007).
	PI immediate hypersensitivity reaction to

<p>IV - Revisão de fisiologia imunopatológica da alergia à penicilina</p>	<p>penicillin and other betalactams (Antúnez C; Martín E; Cornejo-García JA; Blanca-Lopez N; R-Pena R; Mayorga C; Torres MJ; Blanca M, 2006).</p> <p>Dilemmas and controversies in penicillin allergy (Thethi AK; VanDellen RG, 2004).</p> <p>T-cell response in penicillin allergy (Padovan E, 1998).</p> <p>Molecular features of penicillin allergy (Weltzien HU; Padovan E, 1998).</p> <p>Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy (Padovan E; Bauer T; Tongio MM; Kalbacher H; Weltzien HU, 1997).</p> <p>Penicillin allergy (Sorensen HT; Andersen HE; Nielsen B; Pedersen HS; Weeke ER, 1989).</p>
<p>V - Avanços no diagnóstico e tratamento da alergia à penicilina</p>	<p>Advances in the diagnosis and management of penicillin allergy (Sullivan TJ, 1985).</p>

VII. DISCUSSÕES

A alergia à penicilina é o tipo mais comumente relatado de hipersensibilidade às drogas. O diagnóstico é confirmado atualmente usando testes cutâneo com reagentes benzilpenicilina, ou seja, penicilloyl-polilisina (PPL) como o principal determinante da benzilpenicilina e benzilpenicilina, benzilpeniciloato e benzylpenilloate como uma mistura determinante menor (MDM)¹².

A utilidade de testes cutâneos para o diagnóstico de alergia à penicilina está bem estabelecida; no entanto, nem sempre há uma relação de conformidade entre a história e os resultados destes testes. Há sempre um padrão clínico a ser considerado para prever o resultado do teste cutâneo por isso é aconselhável a realização de estudo de alergia mesmo quando a suspeita de hipersensibilidade é baixa. A manifestação clínica mais encontrada nestes estudos de teste cutâneo foi a anafilaxia¹³.

Os anticorpos relacionados com a anafilaxia a penicilina reconhecem uma série de estruturas que podem cruzar ocorrendo reações, e assim, o reconhecimento seletivo pode ocorrer. A grande variabilidade na estrutura química, especificamente na posição R de penicilina e R1 de cefalosporinas fez que o reconhecimento destas estruturas pudesse ter relevância clínica na avaliação de pacientes alérgicos a beta-lactâmicos. Os pacientes que apresentaram anafilaxia foram aconselhados a continuar evitando a penicilina e não realizaram novos testes cutâneos¹⁴.

Philipson *et al.* (2007) objetivou determinar se as mulheres grávidas colonizadas pelo Streptococcus do grupo B (SGB) e que relatavam uma história de alergia à penicilina poderiam ser submetidas com segurança a avaliação diagnóstica para descartar ou confirmar o potencial para uma reação mediada por IgE (alergia) à penicilina. Mulheres sem o referido histórico de hipersensibilidade imediata (percutânea e intradérmica) testaram o uso de 2 reagentes penicilina com os controles. Se o teste cutâneo fosse negativo, a profilaxia antimicrobiana intraparto com penicilina intravenosa seria então administrada. Os resultados indicaram que a maioria das mulheres grávidas que relataram alergia à penicilina e foram submetidas a testes cutâneos, com resultados negativos, são capazes de receber com segurança intraparto a profilaxia para GBS¹⁵.

Felix & Kuschnir, (2011) ressaltam que a incidência de reações alérgicas ao uso das penicilinas é estimada em 2% por curso de tratamento. As reações anafiláticas ocorrem em apenas 0,01% a 0,05% dos pacientes tratados. No entanto, a percepção

geral de alergia à penicilina na população é de 10 a 15%. Os beta-lactâmicos apresentam estrutura química diversa, gerando grande número de haptenos. Após a conjugação com proteínas plasmáticas e teciduais, tornam-se reconhecidos pelo sistema imunológico. Os testes cutâneos de leitura imediata são rápidos, de fácil execução, baixo custo, segura e conveniente¹⁶.

Os testes devem ser realizados entre 6 semanas e 6 meses após a reação aguda de hipersensibilidade, pois o intervalo após a reação permite a resolução dos sintomas clínicos e o *clearance* da droga suspeita. Os testes cutâneos podem ter resultados falso-positivos, porém, o paciente não desenvolve sintomas se exposto novamente à droga. A falsa positividade pode ser devido aos motivos a seguir: sensibilização e presença de anticorpos IgE específicos de baixa afinidade, que não levam à reação clínica de degranulação mastocitária espontânea causada pela droga; alta concentração do reagente; presença de dermatografismo pelo paciente com interpretação errônea da leitura, do eritema e não da pápula; ausência de controles negativos e positivos. Os testes também podem ter resultados falso-negativos por aplicação de pequena quantidade de antígeno; técnica inapropriada; administração de medicações com efeitos que bloqueiam a resposta ao teste e leitura inadequada do teste¹⁷.

Rosário & Grumach, (2006) ressaltam que a maioria das pessoas rotuladas como alérgicas à penicilina pode receber com segurança esse antibiótico; isso porque a sensibilização desaparece ao longo do tempo, ou porque a reação pode ter sido confundida com a erupção cutânea de uma virose, ou ainda ter sido uma reação a outro medicamento ingerido com a penicilina. As reações de hipersensibilidade podem acontecer em resposta a qualquer medicamento, deste modo, os cuidados com as reações às penicilinas, são os mesmos relacionados a outras classes de medicamentos. Deve-se ainda considerar que a sensibilização à penicilina pode desaparecer com o decorrer do tempo¹⁸.

Os antibióticos beta-lactâmicos são os antibióticos mais comumente usados, entre aqueles que normalmente causam reações alérgicas mediadas por IgE graves, sendo que todos da classe das penicilinas têm sido até agora os melhores estudados, os estudos de cefalosporinas e sua reatividade cruzada com penicilinas são raros. Pacientes alérgicos a várias penicilinas são mais propensos a desenvolver reações alérgicas às cefalosporinas, devido à sensibilização para as características estruturais semelhantes (nucleares e R1 da cadeia lateral). Os doentes alérgicos à penicilina podem desenvolver

reações alérgicas cruzadas não só com primeira geração, mas também com a de terceira geração¹⁹.

As reações mais frequentes são do tipo I, que são mediadas por IgE, e do tipo IV e, dependentes de células-T. Dependendo do reconhecimento específico, os indivíduos podem ser tanto transversais como reatores ou respondedores seletivos. Uma variedade de entidades clínicas existe em reações de células T, que vão desde exantema leve a reações graves, com risco de vida, como a síndrome de Stevens- Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, sendo que a história natural das reações mediadas por IgE indica que a contagem de anticorpos IgE específicos diminui ao longo do tempo e que os resultados dos testes de diagnóstico pode se tornar negativo²⁰.

Como relata Antúñez *et al.* (2010) devido a reatividade cruzada IgE, alguns pacientes reagem a ambas as drogas, enquanto outros têm um reconhecimento - droga seletiva. Após um episódio alérgico, há um aumento da IgE que diminui ao longo do tempo. A estabilidade do tipo de resposta pode ser explicada pelo fenômeno do pecado antigênico original: na presença de anticorpos, as células B de memória são mais facilmente acionadas do que as células B virgens²¹. As características clínicas, as dificuldades na tomada de história e opções de teste para pacientes com sensibilizações mediadas por IgE são brevemente revistos no contexto do caso apresentado de reações inesperadas à penicilina devido a uma hipersensibilidade do tipo imediato²².

Para produzir reações alérgicas, a penicilina, substância de baixo peso molecular, precisa se ligar covalentemente a macromoléculas para produzir complexos hapteno-proteína e induzir resposta imune. Os seus determinantes antigênicos se dividem em determinante antigênico principal (maior), que corresponde a 95% dos antígenos penicilínicos e é constituído pelo benzilpeniciloil (BPO) resultante da ruptura do anel betalactâmico e da ligação com proteínas plasmáticas e teciduais; e determinantes antigênicos secundários (menores), que incluem a própria penicilina e outros metabólitos. É sabido ainda que anticorpos IgE específicos decaem ao longo do tempo e a alergia à penicilina não é necessariamente por toda a vida²³.

É importante salientar que as cadeias laterais dos anéis presente na estrutura dos beta-lactâmicos podem ser reconhecidas pela IgE como determinantes alérgicos, surgindo a possibilidade de indivíduos que nunca apresentou sensibilidade à penicilina demonstrarem sensibilidade a um outro antibiótico beta-lactâmicos²⁴.

O conhecimento dessas cadeias específicas determinou menor intensidade alergias aos betalactâmicos e fornecem suporte ao papel desta estrutura química na

avaliação da reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas²³. Felix & Kuschnir (2011) definem a reatividade cruzada como uma resposta imune a um medicamento em um indivíduo previamente sensibilizado com outro fármaco de estrutura similar. As cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações parecem estar mais envolvidas em reações IgE mediadas específicas para estas cadeias e, geralmente, não apresentam reatividade cruzada com os determinantes tradicionais da benzilpenicilina¹⁶.

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado em ambiente propício e por profissionais bem qualificados, considerando uma história clínica detalhada e cuidadosa. Uma preocupação é que os próprios testes induzam a reações de sensibilização. Reações imediatas geralmente ocorrem até 1h após uso parenteral e se manifestam clinicamente como urticária, com ou sem angioedema e anafilaxias endomediadas por IgE e são freqüentemente direcionadas contra os determinantes antigênicos secundários da penicilina. Já as reações não imediatas ou tardias, mais comuns e freqüentemente mediadas por células T, envolvem um espectro de manifestações. A sensibilidade do teste cutâneo é estimada em 15% a 22% para o PPL e 21% para o MDM, com a combinação de reagentes para amoxicilina e ampicilina elevando a sensibilidade para 70%. Embora apresente baixa sensibilidade, a especificidade dos testes cutâneos com penicilina G potássica é alta (95%-97%), sendo de grande utilidade na exclusão do diagnóstico de alergia à penicilina²³.

Os testes cutâneos com determinantes maiores usam como reagente o grupo benzilpeniciloilagregado a uma cadeia polipeptídica (peniciloil- -polilisina, PPL). Estes testes permitem prevenir reações urticariformes e aceleradas. A utilização de penicilina G para teste cutâneo não apresenta mesma sensibilidade das preparações purificadas de determinantes menores. Por outro lado, estes testes não têm valor e não devem ser realizados em pacientes com história de reação não IgE mediada grave à penicilina²⁵.

As reações de hipersensibilidade imediata para beta-lactâmicos são mediadas por IgE e constituem as reações alérgicas mais frequentes mediadas por mecanismos imunológicos específicos. Respostas de IgE a benzil penicilina, Este foi o primeiro antibiótico a produzir a estrutura de benzilopenicilloyl (BPO) são caracterizadas por uma libertação instantânea de mediadores inflamatórios, por vezes resulta em choque anafilático, urticária e angioedema²⁶. Apesar dos avanços nos testes de alergia à penicilina, com anticorpos IgE e testes cutâneos disponíveis para as pequenas e grandes determinantes da penicilina, estas reações continuam a ser um desafio para todos os

médicos²⁷. Drogas, tais como antibióticos, tornam-se imunogênicas apenas quando da ligação às proteínas. Entre os beta-lactâmicos, penicilina constitui um exemplo típico de indução de alergia a drogas em humanos. No entanto, as reações de células T específicas à droga são também envolvidas no desencadear de uma resposta inflamatória alérgica grave²⁸.

A especificidade de reconhecimento dos respectivos receptores de células T parece ser dirigida à estrutura e à cadeia lateral específica de penicilina. Em contraste, a sequência dos peptídeos transportadores parece contribuir pouco para a especificidade antigênica, principalmente como um suporte para o determinante haptênico²⁹. Por outro lado, os pacientes muitas vezes são rotulados como "alérgicos à penicilina" sem razão suficiente, isso se deve a fatores externos que interferem nos testes de diagnósticos e merecem a devida atenção neste contexto. As reações mais graves comumente são as agudas do tipo acelerado, que são mediadas por IgE. Idealmente, os pacientes com suspeita de serem alérgicos à penicilina devem ser testados em sucessão com RAST, teste de pele, e provocação via oral. Pacientes com infecções graves e alergia à penicilina documentada devem ser submetidos a dessensibilização³⁰.

As reações de hipersensibilidade imediata são as que ocorrem em até uma hora após a administração da droga. Os beta-lactâmicos, resultam da síntese de IgE específica contra os determinantes principal, secundários ou cadeias laterais e levando à ativação de mastócitos e basófilos, associados a consequente liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas, entre outros³¹.

Originalmente o mecanismo de hipersensibilidade é classificado como: tipo I mediadas por anticorpos do tipo IgE, anafiláticas; tipo II, mediadas por anticorpos IgG, IgM, e por complemento, sendo estas, as chamadas reações citotóxicas; tipo III, mediadas por imunocomplexos, tendo também a participação do sistema complemento; e tipo IV mediadas por células³².

A chance de desenvolver uma reação alérgica à penicilina é de aproximadamente 2% por tratamento, sendo rara a reação anafilática. O seguimento clínico, por mais de 3 anos, de pacientes em uso de penicilina benzatina para profilaxia de doença reumática, mostrou uma incidência de reações de 3,2% e incidência de anafilaxia em 1,23/10.000 injeções. Reação fatal ocorreu em 1/32.000 injeções. As reações alérgicas consideradas moderadas são pouco frequentes, observadas em 0,5 a 1,0 de cada 1.000 tratamentos, e as raras reações anafiláticas fatais podem ocorrer em 1,0 a 2,0 de cada 100.000 tratamentos¹⁹.

Segundo Robinson *et al.* (2002) 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. Estes episódios são corriqueiros, e erroneamente interpretados como reações anafiláticas³³.

Reações sistêmicas agudas mediadas por IgE à penicilina continuam a ser um importante problema clínico. Os avanços na nossa compreensão da imunquímica da alergia à penicilina têm melhorado nossa capacidade de prever e evitar estas reações. Técnicas de imunodiagnóstico podem identificar pacientes com risco de anafilaxia aos antibióticos beta-lactâmicos com um alto grau de precisão. Estudo clínico e imunológico tem demonstrado que indivíduos alérgicos à penicilina podem ter reações alérgicas a cefalosporinas, embora a frequência absoluta de reações cruzadas clínicas não é clara. Se forem necessários fármacos beta-lactâmicos para o tratamento de doentes alérgicos à penicilina, a dessensibilização aguda parece ser um procedimento aceitável e seguro para evitar a anafilaxia⁷.

Na atualidade, os testes alérgicos à penicilina ainda é motivo de controvérsias. Sua utilização permite a identificação do indivíduo alérgico, porém, o diagnóstico de alergia à penicilina e a administração desse medicamento depende da realização do teste intradérmico realizado com a penicilina benzatina, de forma inadequada para avaliar tal reação. O resultado deste teste intradérmico não era específico ao medicamento, além de poder desencadear choque anafilático. Deve-se ressaltar que os testes são úteis somente para as reações que envolvem anticorpos da classe IgE¹⁹.

A história clínica é utilizada para direcionar a escolha do antibiótico, e, no que se refere aos β -lactâmicos, pode sugerir a ocorrência de reações alérgicas. Os relatos de exposição prévia a drogas nem sempre são fiéis e não esclarecem como se deu a ocorrência da sensibilização. Os dados clínicos e os antecedentes pessoais podem alertar para uma possível reação, porém não devem ser utilizados para a exclusão do tratamento. Além dos dados de história clínica, o diagnóstico de reações de hipersensibilidade através dos testes cutâneos pode confirmar a suspeita¹⁹.

Bernd (2005) ressalta que a reintrodução de medicamento pode ter indicação na investigação de hipersensibilidade não-imune a medicamentos, isto é, nas reações pseudo-alérgicas. A dessensibilização consiste na introdução gradativa de doses crescentes de medicamento em paciente reconhecidamente sensível até atingir a dose

plena indicada para o tratamento. Este procedimento somente se justifica em situações extremas. Existem protocolos padronizados para a dessensibilização à penicilina, já adaptados para aplicação por via oral ou parenteral. Frente aos pacientes com necessidade de uso de antibiótico e que tenha história convincente de reação à penicilina, é mais prudente usar antibiótico não beta-lactâmico se não for possível avaliá-lo de forma adequada²⁵.

VIII. CONCLUSÕES

1. Considerando a amplitude de utilização da penicilina e seus derivados no mundo, sua importante contribuição na prevenção e tratamento desde a sua descoberta, reações verdadeiramente alérgicas do tipo 1, embora mereça atenção no contexto científico, são consideradas eventos raros e não superam a eficácia deste medicamento.
2. Os testes de alergia a penicilina devem ser realizados através de um detalhamento da história clínica cuidadosa seguido do teste intradérmico com produtos do medicamento.
3. Em casos de hipersensibilidade a dessensibilização gradativa só é aconselhada em eventos extremos, ou seja, na ausência de resposta satisfatória com o uso de antibiótico não beta-lactâmico.

IX. SUMMARY

Allergy often type 1 penicillin in the world. Considering the importance of penicillin How antimicrobial therapy in clinical practice the XX century from to present days. The present study objective to analyze the literature at regarding allergies to penicillin and the immunopathologic substantial processes and proportionality The best procedure described for diagnosis and treatment of allergy to penicillin in Integrative review medium. The methodology adopted was the selection of goods, using Boolean terms and Operators in English (penicillin and IgE and allergy drugs or hipersensibility not dental). The data collection took place in the Virtual Library of Health data base. The results were categorized by title, year, volume number, publishing journal, of local data, Study objective, Methods, results and main language. the systematization of data was on the number of publications, year and journal. Dissusion the literature was based on the similarity of themes and coded From the assumptions of research. Conclusion as one must consider que a breadth of benefits arising from the use of penicillin skin testing development and allergy treatment mediated in Ige, and higher potentially allergenic effects this medicines.

Key words : penicillin , allergy , hypersensitivities .

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pereira AL & Pita JR. *Alexander Fleming (1881-1955), da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). Historia Porto III Série.* 2005; vol. 6: 129-151.
- 2- Grumach AS & Ferraroni, NR. *O papel da penicilina na medicina moderna. DST – J bras Doenças Sex Transm.* 2006; vol. 18 (1): 7-13.
- 3- Felix M, kuschnir F, Aoun N, Stajnbok f, Cunha A. *Avaliação da sensibilização à penicilina G em adolescentes com febre reumática. Ver Port Imunoalergologia [online].* 2012; vol.20 (4): 281-290.
- 4- Goodman LS, Gilman A, Fonsseca AL. *As bases farmacológicas da terapêutica, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil.* 2006; Ed 11: 1013-1028 .
- 5- Zanini AC, Oga. *Farmacologia aplicada. Atheneu.* 1994: 5ª edição. 550-57
- 6- Silva P. *Farmacologia. Editora Guanabara koogan.* 2010 7º edição, 953-70
- 7- Sullivan TJ: *Advances in the diagnosis and management of penicillin allergy.* 1985; v 6 (2): 160-165.
- 8- Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. *Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm, Florianópolis.* Out-Dez 2008; 17(4): 758-64.
- 9- Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CA. *Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. Acta paul. enferm. São Paulo.* 2009; v. 22 (4).
- 10- Galvão CM, Sawada NO, Rossi LA. *A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. Revista Latino-americana de enfermagem, Ribeirão Preto.* Set-out 2002; v. 10 (5).
- 11- Ganog LH. *Integrative reviews of nursing research. Research in Nursing & Health, Hoboken.* Mar 1987; v 10 (1): 1-11.

- 12- Fernandez J, Torres MJ, Campos J Arribas PF, Blanca M. *Prospective. Multicenter Clinical Trial to Validate New Products for Skin Tests in the Diagnosis of Allergy to Penicillin* . 2013; v. 23 (6): 398-408.
- 13- Vidal P C, Armisen GM, Rodriguez VV, Liñhares MT. *Reacciones tardias em lãs pruebas cutâneas con penicilina: correlación com La anamnesis*. 2005; v 20 (4): 153-156.
- 14- Romano A, Bousquet R, Viola M, Gaeta F, Demoli P, Bousquet PJ. *Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins*. 2009; v 64 (2) p. 249-53
- 15- Philpson EH, Lang DM, Gordon SJ, Burlingame JM, Emery SP; Arrioliga ME *Management of group B Streptococcus in pregnant women with penicillin allergy* , 2007; v 52 (6): 400-80.
- 16- Felix, MMR, Kuschmir FC. *Adolesc. Saude, Rio de Janeiro, Adolescência & Saúde* .2011; v 8 (3): 43-53.
- 17- Kranke B, Aberer W. *Skintesting for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29 (3): 503-16.
- 18- Rosário NA, Grumach AS. *Beta-lactam, penicillin, cephalosporin, allergy, hypersensitivityreaction. J Pediatr*. 2006; v 82 (5): 181-88.
- 19- Liu XD, Gao N, Qiao HL, *Cephalosporin and penicillin cross-reactivity in patients allergic to penicillins*. 2011; v 49 (3): 206-6
- 20- Torres MJ, Blanca M. *The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams* . 2010; v 94 (4): 805-20
- 21- Antunez C, Fernandez T; Blanca LN, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Fernandez J, Moya MC; Blanca M. *IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response* 2006; v 61 (8): 940-46.
- 22- Rogalski C, Keine TJ, Rytter M, Haustein UF, Paasch U. *Anaphylactic shock after traditional Russian beauty-treatment-unpleasant surprise in a strongly penicillin-sensitized patient*. 2002; v 20 (3): 197-202.
- 23- Caetano R. *Dessensibilização nos casos confirmados de hipersensibilidade à penicilina: algumas notas. Boletim Farmaco terapêutica. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos Cebrim/CFF ISSN 14139626 | Ano XVII* 2013; v 4.

- 24- Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez IE, Suau R, Montañez NI, Juarez C .
Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; v 4 (4): 261-6.
- 25- BERND, Luiz Antonio Guerra. *Alergia a Medicamentos. Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005; 28 (3): 125-132.
- 26- BRASIL. *Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Testes de sensibilidade à penicilina: Manual. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.*
- 27- Thethi AK; Van DRG, *Dilemmas and controversies in penicillin allergy* (2004); v 24 (3): 445-61.
- 28- Pandovan E. *Tcell response in penicillin allergy* 1998; v 28 (4) 33-6.
- 29- Weltzien HU, Panndovan E. *Molecular features of penicillin allergy* 1998; v 110 (3): 203-6.
- 30- Slrensen HT, Anderesen HE, Nielsen B, Pedersen HS; Weeke ER.
Penicillinallergi. [Penicillin allergy].Nord Med. 1989; v 104 (3): 76-784.
- 31- Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Rodriguez J, Demoly P, Busquet PJ. *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy* 2009; v 64 (2): 183-93.
- 32- Ditto AM. *Drugallergy. Part A: Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immuno chemicalbasis, riskfactors, evaluation of patientswith suspected drug allergy, patient management considerations. In: Grammer LC, Greenberger PA, eds. Patterson'sAllergic Diseases. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins.* 2009; P 238-75.
- 33- Robinsson JL, Hameed T, Carr S. *Practica lās pects of choosingan antibiotic for patientswith a reported allergy to anantibiotic. Clin Infect Dis.* 2002; v 35. 26-31.