



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ ANTÓNIO TEIXEIRA DA SILVA FRANCISCO

Alergia à penicilina e outros beta-lactâmicos

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO-BOM
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO 2017



ALERGIA À PENICILINA E OUTROS BETA-LACTÂMICOS

Artigo de Revisão

Área Científica de Fisiopatologia

José António Teixeira da Silva Francisco

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: joseantoniofrancisco93@gmail.com

Índice

I. Resumo	3
II. Abstract	5
III. Lista de Acrónimos	7
IV. Introdução	9
V. Materiais e Métodos	11
VI. Desenvolvimento	12
1. Epidemiologia	12
2. Mecanismos Fisiopatológicos	13
2.1. Hipóteses de interação entre os beta-lactâmicos e o sistema imunitário	13
2.2. Reações imediatas e reações não-imediatas	14
2.3. O papel da genética	15
2.4. O papel das células dendríticas	16
3. Reatividade cruzada	18
3.1. Reatividade cruzada entre as penicilinas	18
3.2. Reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas	19
3.3. Reatividade cruzada entre penicilinas ou cefalosporinas e carbapenemes	20
3.4. Reatividade cruzada entre penicilinas e monobactâmicos	21
4. Diagnóstico	22
4.1. História clínica e exame físico	22
4.2. Testes cutâneos	25
4.2.1. Teste prick e intradérmico	27
4.2.2. Teste patch	30
4.2.3. Reações sistêmicas durante os testes cutâneos	31
4.2.4. Relevância dos testes cutâneos	31
4.3. Testes <i>in vitro</i>	33
4.3.1. Reações imediatas	33
4.3.2. Reações não-imediatas	35
4.4. Teste de provocação	35
5. Dessensibilização	38
6. Alergia aos beta-lactâmicos como problema de saúde pública	41
VII. Conclusão	44
VIII. Agradecimentos	48
IX. Referências Bibliográficas	49

I. Resumo

Este trabalho teve como objetivo fazer uma abordagem geral ao tema da alergia aos beta-lactâmicos, referindo a reatividade cruzada entre eles, os mecanismos fisiopatológicos, o diagnóstico e as consequências que possam estar implicadas. Para isto foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE/Pubmed no dia 28 de novembro de 2016, tendo sido escolhidos artigos dos últimos 5 anos, assim como as orientações europeias e americanas.

A alergia aos beta-lactâmicos teve uma taxa de reportação bastante elevada, podendo chegar aos 10%. No entanto, os diagnósticos revelaram-se falsos em mais de 90% dos indivíduos.

As manifestações da alergia foram maioritariamente classificadas como imediatas ou não-imediatas. A primeira ocorre até à primeira hora após a toma do antibiótico e através de um mecanismo mediado por IgE específica. As reações não-imediatas ocorrem após a primeira hora e são mediadas por células T.

A reatividade cruzada foi melhor estabelecida entre penicilinas clássicas e semisintéticas, bem como entre penicilinas e cefalosporinas de geração mais antiga. Por outro lado, consideradou-se não existir risco na administração de carbapenemes ou aztreonam a pacientes com história de alergia a penicilinas.

O diagnóstico da alergia pode ser feito com base na história clínica, testes cutâneos, testes *in vitro* e teste de provocação. O recurso aos testes cutâneos e ao teste de provocação medicamentosa foram os que se revelaram mais importantes. Os testes *prick* e intradérmico apresentaram especificidade próxima dos 100%, com valor preditivo negativo elevado para reações imediatas e substancialmente inferior para reações não-imediatas.

A dessensibilização é um método temporário usado para induzir tolerância a um determinado antibiótico em situações específicas, nomeadamente quando ele é insubstituível.

Os pacientes registados como alérgicos recorreram mais frequentemente a antibióticos alternativos, como fluoroquinolonas, vancomicina e clindamicina. Também apresentaram maiores taxas de infeções multiresistentes e estadias mais prolongadas em internamento, para além de custos mais avultados com a saúde. Muitos pacientes comprovadamente não alérgicos revelaram continuar a não usar beta-lactâmicos, devido ao receio gerado por uma suspeita inicial de alergia.

Concluindo, a alergia aos beta-lactâmicos foi muitas vezes mal diagnosticada, reafirmando a importância de um diagnóstico correto. É essencial explicar ao paciente a ausência de riscos após testes negativos, de forma a minimizar as consequências do uso indevido de antibióticos alternativos.

Palavras-chave: Alergia; Hipersensibilidade medicamentosa; beta-lactâmicos; Penicilina.

II. Abstract

This work had the purpose of doing a general approach to the allergy to beta-lactams, talking about cross-reactivity between them, pathophysiologic mechanisms, diagnostics and the possible consequences implicated. A research was done in MEDLINE/Pubmed database, on November 28 2016, and the articles of the last 5 years were chosen, as well as the American and European guidelines.

Allergy to beta-lactams had a high reporting rate, reaching as high as 10%, however, more than 90% revealed themselves to be non-allergic.

The majority of the manifestations were classified as immediate or nonimmediate. The first are present within the first hour of usage and occur due to a specific IgE-dependent mechanism. The nonimmediate reactions are noticeable after the first hour and T cells mediated.

Cross-reactivity is well established between classic penicillins and the semi-synthetic variant, as well as between penicillins and older generation's cephalosporins. On the other hand, there is no evidence of any risks associated with the intake of carbapenem or aztreonam by patients with a history of documented penicillin allergy.

Allergy diagnosis can be made using the clinical history, cutaneous tests, in vitro tests and the drug provocation test. Cutaneous tests and drug provocation test revealed themselves to be the most important. Prick test and intradermal test presented specificity close to 100%, with high negative predictive values for immediate reactions and low for the nonimmediate.

Desensitization is a temporary tolerance-inducing process used in specific situations, namely when the antibiotic is irreplaceable.

Patients registered as allergic had greater use of alternative antibiotics, such as fluoroquinolones, vancomycin and clindamycin. They also presented higher rates of multiresistant infections and prolonged hospitalizations, in addition to higher costs associated with healthcare. Many non-allergic patients continue refusing to use beta-lactams due to a previous allergy suspicion.

In conclusion, allergy to beta-lactams was often misdiagnosed, emphasizing the importance of a correct diagnosis. It is essential to explain the patient the absence of risks after negative tests, in order to minimize the consequences of misusing alternative antibiotics.

Keywords: Allergy; Drug hypersensitivity; beta-Lactams; Penicillin.

III. Lista de Acrónimos

BAT – teste de ativação de basófilos (do inglês *Basophil Activation Test*)

BL – beta-lactâmicos

BP – benzilpenicilina / penicilina G

BPO – *benzylpenicilloyl*

CD – células dendríticas

CAST – *Cellular Allergen Stimulation Test*

DPT – Teste de provocação (do inglês *Drug Provocation Test*)

DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EAACI – *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ENDA – *European Network for Drug Allergy*

EUA – Estados Unidos da América

FEIA – *Fluorometric Enzyme Immunocapture Assay*

Gln – Glutamina

His – Histidina

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

IFN γ – Interferão gama

LPS – Lipopolissacarídeo

LTT – Teste de transformação linfocitária (do inglês *Lymphocyte Transformation Test*)

MAPK – Proteino-quinases ativadas por mitogéneos (do inglês *Mitogen-Activated Protein Kinases*)

MDM – Mistura de Determinantes *minor*

MHC – Complexo de Histocompatibilidade *major* (do inglês *Major Histocompatibility Complex*)

PPL – *benzylpenicilloyl poly-L-lisine*

RAST – *Radioallergosorbent test*

RIA – *Radioimmunoassay*

STAT6 – *Signal transducer and activator of transcription 6*

TNFA – Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*)

TLR – Recetor tipo-Toll (do inglês *Toll-like Receptor*)

VPN – Valor Preditivo Negativo

IV. Introdução

Os beta-lactâmicos (BL) são uma classe de antibióticos que incluem as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactâmicos e os inibidores da beta-lactamase. Todos eles partilham entre si o anel BL, que consiste numa cadeia cíclica composta por três átomos de carbono e um átomo de azoto (1).

No grupo das penicilinas, o anel BL está ligado a um anel de tiazolidina, que é um anel pentagonal com átomos de enxofre e azoto nas posições 1 e 3, respetivamente, e a uma cadeia lateral, que distingue os vários antibióticos deste grupo. Por outro lado, as cefalosporinas comportam um anel hexagonal (anel dihidrotiazina), em vez do anel de tiazolidina, e duas cadeias laterais, que também vão variar de acordo com o antibiótico deste grupo, ligados ao anel BL. Os carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem) contêm, tal como as penicilinas, um anel pentagonal e uma cadeia lateral que distingue os diferentes fármacos do grupo, mas no lugar do átomo de enxofre têm um átomo de carbono. Os monobactâmicos têm apenas um fármaco disponível comercialmente, o aztreonam, que não possui um anel pentagonal ou hexagonal associado ao anel BL (2,3).

A alergia aos BL é a causa mais comum de reações adversas medicamentosas mediadas por mecanismos imunológicos específicos, sendo que podem ser induzidas por todos os BL disponíveis (4). Os BL podem causar qualquer um dos quatro tipos das reações de hipersensibilidade imunológica de Gell e Coombs, mas as reações mediadas por IgE (tipo I) e as reações cutâneas retardadas (principalmente tipo IV) são as mais encontradas (5). As reações podem ainda ser classificadas como imediatas, aceleradas, ou retardadas de acordo com o intervalo de tempo entre a administração e o início da reação (4,6). No entanto, a terminologia anterior pode ser simplificada para reações imediatas ou não-imediatas, sendo

que as primeiras ocorrem dentro de 1 hora após a administração do fármaco e as segundas mais de 1 hora após (5).

A alergia às penicilinas é a alergia medicamentosa mais frequentemente reportada (2,7), com uma prevalência a variar entre 5% e 10%. Em estudos antigos de larga escala, 80% a 90% dos pacientes com história de alergia à penicilina não o eram realmente, no entanto, dados mais recentes sugerem que essa percentagem pode chegar aos 95%. Os custos com um doente referido como alérgico à penicilina é mais alto comparativamente àqueles que não têm história de alergia, sendo que uma razão para este facto será o uso de antibióticos mais caros nestes doentes, como as quinolonas e a vancomicina (7).

A alergia aos BL é um tema atual e, muitas vezes, encontrada no historial dos doentes com que nos cruzamos no ambiente hospitalar, mesmo que não tenham sido feitos esforços necessários para a sua exclusão e, dessa forma, contribuindo para o aumento dos custos com a saúde e um aumento das resistências a antibióticos, o que torna esta área também um motivo de preocupação. Assim, pretende-se com este trabalho ter maior perceção da real prevalência da alergia, perceber os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, abordando ainda áreas como a genética, a reatividade cruzada entre os diferentes antibióticos desta classe e os meios de diagnóstico ao dispor para exclusão ou confirmação da alergia. Por fim, pretende-se também perceber a real dimensão do problema no que concerne às consequências para o doente e para a própria sociedade, tal como perceber um pouco das consequências económicas que daqui poderão advir.

V. Materiais e Métodos

Este trabalho teve por base uma pesquisa realizada na base de dados MEDLINE/Pubmed, no dia 28 de novembro de 2016, com a seguinte *query*: “Drug Hypersensitivity” AND “beta-Lactams”. Foram escolhidos os artigos referentes aos últimos 5 anos, em inglês, espanhol e português, tendo culminado na obtenção de 273 artigos, tendo sido selecionados 46 artigos com base no título e no resumo. Foram ainda incluídas 6 recomendações da ENDA/EAACI (*European Network for Drug Allergy / European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) e a orientação americana no âmbito da alergia medicamentosa.

VI. Desenvolvimento

1. Epidemiologia

Como já referido, a alergia aos beta-lactâmicos tem uma prevalência que varia entre 5 e 10% (7). Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 8% da população apresenta história de alergia à penicilina, com apenas 1% a apresentar história de alergia às cefalosporinas (8). Na Internal Medicine Associates Clinic do Mount Sinai Hospital, em Nova Iorque, dos 11761 pacientes vistos durante 31 de janeiro de 2012 e 21 de julho de 2012, 11.5% apresentavam critérios de estudo de alergia à penicilina, com uma prevalência aumentada no sexo feminino, em comparação com o sexo masculino (9).

Gomes *et al.* (10), num estudo realizado durante o ano de 2002 e que envolveu 2309 adultos de uma população portuguesa, mostrou que 4.5% reportavam alergia aos BL. Ainda neste estudo, referem não ter sido encontradas diferenças significativas entre homens e mulheres a reportarem alergia aos BL, apesar de concluírem dizendo que as mulheres são mais suscetíveis a reportarem alergia a fármacos (10).

Um estudo holandês realizado num centro de cuidados primários com 8288 pacientes registados, apurou que 163 (2.0%) estavam registados como alérgicos aos BL, com um ratio feminino/masculino de 2:1, justificando a menor prevalência detetada por este estudo com uma política de prescrição de antibióticos mais restrita por parte dos médicos holandeses em comparação com os médicos dos restantes países europeus (11).

A alergia aos BL não está presente na grande maioria dos pacientes tidos como tal, facto que é corroborado por Mori *et al.* (12), num estudo com 190 crianças referenciadas por reação alérgica à amoxicilina, em que mais de 90% das crianças apresentaram resultados negativos após uma bateria completa de exames diagnósticos (12). Por outro lado, Hjortlund *et al.* (13) relataram que dos 405 pacientes, que durante um período de dois anos foram

referenciados ao Hospital Universitário de Odense, na Dinamarca, 111 deles revelaram ser realmente alérgicos, seguindo as orientações da ENDA, ou seja, cerca de 72.6% não eram alérgicas aos BL.

2. Mecanismos Fisiopatológicos

2.1. Hipóteses de interação entre os beta-lactâmicos e o sistema imunitário

Os BL são pequenas moléculas (<1000Da) cuja interação com o sistema imunitário pode ser explicada por três hipóteses principais: a hipótese dos haptenos, a hipótese do “perigo” e, mais recentemente, a hipótese da interação farmacológica (14).

Os haptenos são definidos como estruturas químicas que só se tornam totalmente alergénicas depois de se conjugarem, *in vivo* ou *in vitro*, com moléculas transportadoras adequadas (4). Na hipótese dos haptenos é pensado que seja necessária uma ligação covalente entre uma proteína e um fármaco, de forma a que seja formada uma estrutura com tamanho suficiente para gerar uma resposta imunológica (14,15). Neste processo, os fármacos, ou os haptenos, modificam covalentemente as proteínas, processo chamado de “haptenação”. As proteínas “haptenizadas” vão ser processadas por células apresentadoras de antígeno e os peptídeos resultantes serão expostos através de vias dependentes do complexo de histocompatibilidade *major* (MHC) da classe I ou II (MHCI ou MHCII, respetivamente) (15). As outras duas hipóteses tentam explicar a interação do fármaco com o sistema imunitário sem a necessidade de uma ligação covalente a proteínas (14).

A hipótese do “perigo” é baseada no facto de que uma célula danificada produz sinais “perigosos” que interagem com o sistema imunitário, levando a uma ativação das células apresentadoras de antígenos. Os próprios fármacos ou substâncias concomitantes originadas de infeções virais podem induzir a produção de sinais “perigosos” e, assim, iniciar reações alérgicas (14).

Por outro lado, a hipótese da interação farmacológica sugere que uma interação reversível entre o fármaco e o complexo de histocompatibilidade *major* pode ocorrer, induzindo a ativação de linfócitos T e iniciando uma resposta imune. No entanto, esta hipótese nunca foi confirmada no caso dos antibióticos BL (14).

2.2. Reações imediatas e reações não-imediatas

As reações imunológicas na alergia aos BL podem ser classificadas em imediatas, aceleradas ou retardadas, de acordo com o tempo entre a administração do BL e o início da reação (4,6), sendo maioritariamente classificadas em imediatas (tipo I) e não-imediatas (tipo IV), estas últimas dependentes de células T (16). As reações imediatas são as que ocorrem até um máximo de 1 hora após a administração e são mediadas por IgE específicas (4). As reações aceleradas, com um tempo de aparecimento entre as reações imediatas e retardadas, geralmente aparecem como urticária. O mecanismo destas reações ainda não foi propriamente estabelecido, apesar de terem sido consideradas como reações tipo-doença do soro, mediadas por IgE (17). Gómez *et al.* (17), num estudo com doentes que apresentavam reações alérgicas a BL com critérios de reações aceleradas propôs que as reações fossem classificadas em imediatas e em não-imediatas (as que ocorrem mais de 1 hora após a administração), tendo por base o padrão de resposta T_H1 encontrado nos doentes e a não deteção de IgE específica no soro, ficando, por isso, por provar o mecanismo dependente de IgE para as reações aceleradas (17). Tal simplificação em reações imediatas e não-imediatas já tinha sido proposta nas *guidelines* da ENDA/EAACI (6).

Nas reações imediatas, o complexo formado entre o BL e a proteína transportadora é apresentado às células T através das células apresentadoras de antígeno, gerando uma resposta T_H2 , e a produção de IgE específica (1). Esta liga-se aos recetores de alta afinidade

(FcεRI) da superfície dos mastócitos tecidulares e dos basófilos circulantes, induzindo a desgranulação destes, o que resulta na libertação de mediadores inflamatórios como histamina, leucotrienos e citocinas (14).

As reações não-imediatas aos BL incluem exantema maculopapular, necrólise epidérmica tóxica/síndrome Steven-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, e dermatite de contacto. Estas reações são consideradas como sendo mediadas por células T com um padrão de resposta T_{H1}, caracterizado por uma suprarregulação da IL-12 e IFN-γ (Interferão gama) e uma infrarregulação da IL-4 na fase aguda das reações. Pode ainda ocorrer uma combinação das respostas T_{H1} e T_{H2} (17).

Nas reações mediadas por células T, a proteína transportadora do fármaco interage com células T específicas através do recetor de células T, o que condiciona a libertação de mediadores proinflamatórios e citocinas e, conseqüentemente, a atração de monócitos, macrófagos e outras células T que são responsáveis por mediar uma resposta inflamatória (14).

2.3. O papel da genética

TNFA (TNF alfa) e três genes localizados no cromossoma 5, *IL13*, *IL4*, e *IL4RA*, estão associados à alergia aos BL, para além de também estarem associados à atopia e asma. A IL-4 e a IL-13 e uma subunidade dos seus recetores alvo, IL-4Rα, promovem a diferenciação das células T_{H2} e a produção de IgE, através das vias STAT6 e GATA-3 (18). Uma investigação realizada no sul de Espanha com o objetivo de avaliar fatores biológicos e genéticos da atopia como fatores de risco para a alergia aos BL, mostrou que os determinantes da atopia, IgE total, IgE específica contra ácaros e polimorfismos do gene *IL4RA* são preditores de reação alérgica aos BL do tipo imediata (18).

Outro estudo levado a cabo em populações espanholas e italianas relacionou polimorfismos de um único nucleótido nos exões do gene da galectina-3 (*LGALS3*) e as reações imediatas aos BL. A galectina-3 é uma lectina secretora de ligação beta-galactosidase, que interage com IgE e com o recetor FcεRI na superfície dos mastócitos e dos linfócitos B, e influencia a libertação de mediadores pelos mastócitos sensibilizados com IgE e as funções das células T (19). Cornejo-García *et al.* (19) mostraram que a substituição Glutamina (Gln) >Histidina (His) produzida na posição rs11125 do gene *LGALS3* era o mais forte preditor genético de alergia aos BL, influenciando a ligação da galectina-3 à IgE (19).

Guéant *et al.* (20) fizeram um mapeamento fino do genoma, de forma a estudar os preditores genéticos da alergia aos BL e relataram que variações do gene HLA-DRA e da inter-região HLA-DRA | HLA-DRB5 eram significantes preditores de alergia às penicilinas, mas não às cefalosporinas. Assim, estes dados sugeriram que a apresentação de antígenos HLA tipo 2 têm um papel central na suscetibilidade genética à alergia aos BL (20).

2.4. O papel das células dendríticas

As células dendríticas (CD) são as mais potentes células apresentadoras de antígeno e desempenham um papel central na indução de reações alérgicas, atravessando um processo complexo de maturação para se tornarem células apresentadoras de antígenos altamente eficientes às células T *naïve* (21).

As CD podem ser ativadas por sinais “perigosos” como citocinas pró-inflamatórias, vírus, LPS, alérgenos e haptenos. De seguida, perdem a sua capacidade de incorporar antígenos, com subsequente expressão de moléculas MHCII na superfície da membrana e outras moléculas coestimuladoras de forma a obter capacidade de apresentar antígenos às células T *naïve* (21).

Lopez *et al.* (21), num estudo com um total de 29 pacientes (14 pacientes com reações retardadas à amoxicilina e 15 pacientes no grupo de controlo e com tolerância comprovada a qualquer penicilina), mostraram que a amoxicilina induzia a fosforilação das três vias da família MAPK (p38 MAPK, JNK e ERK) e a ativação do fator nuclear NF- κ B em CD imaturas, exclusivamente em pacientes alérgicos (Figura 1). Concluíram que o envolvimento da via JNK e de NF- κ B e numa menor extensão da via p38 MAPK pode ser a causa de uma maturação incompleta das CD (21).

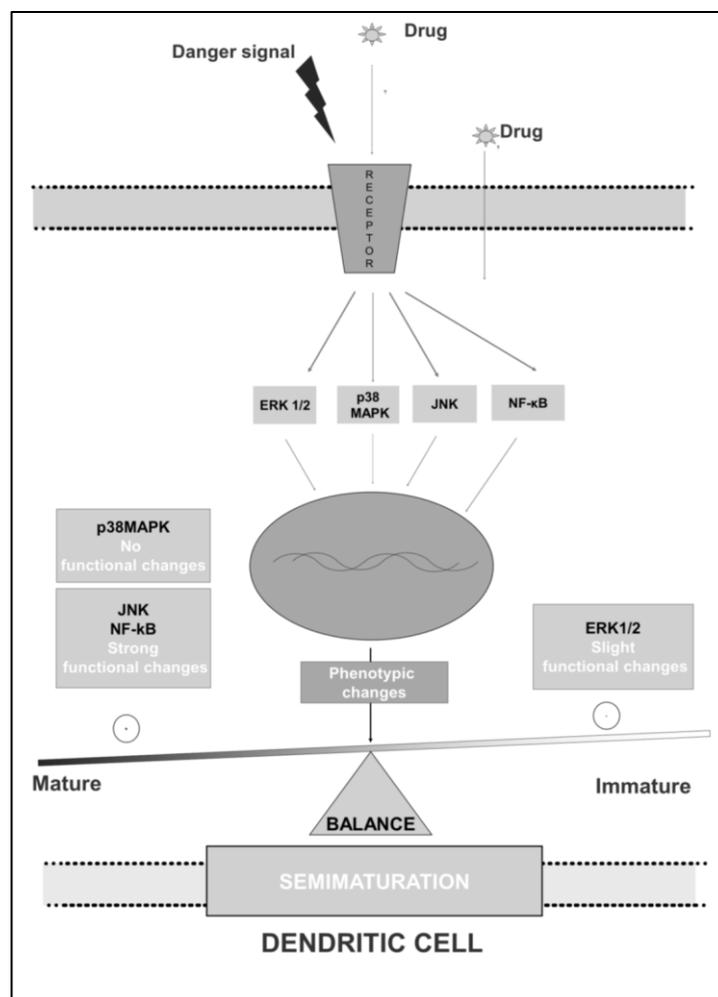


Figura 1. Vias que envolvem a estimulação das CD após estimulação com amoxicilina. O fármaco na presença de um estímulo que atua como sinal de "perigo" vai ativar as vias MAPK e NF- κ B conduzindo a um processo de maturação das CD (autorizado por Lopez *et al.* (21))

Sanchez-Quintero *et al.* (22) demonstraram que a presença de diferentes agonistas dos recetores tipo-Toll (TLR - *Toll-like receptors*) pode ser crucial para a indução das respostas imunes inatas ou adaptativas. Neste sentido, os autores reconheceram que, em doentes alérgicos, a combinação de amoxicilina com agonistas dos recetores TLR2 e TLR4 por um lado e dos recetores TLR7/8 por outro, produziam um aumento significativo da IL-12p70 durante a maturação das CD e proliferação de células T (21,22), com um claro padrão de resposta T_H1 (22).

O facto da amoxicilina só induzir a maturação das CD imaturas em pacientes alérgicos, mas não nos pacientes que a toleram, pode ser um indício de que este processo foi inicialmente produzido pela presença de outros estímulos, como os agonistas TLR, que atuam como um evento primário e que não ocorreu no grupo controlo (21,22).

3. Reatividade cruzada

3.1. Reatividade cruzada entre as penicilinas

Há dados na literatura que apontam para um alto grau de reatividade cruzada entre as penicilinas semisintéticas (como ampicilina, amoxicilina e piperacilina) e as penicilinas clássicas (como a benzilpenicilina e a penicilina V) (2). Tal é evidenciado por um estudo em que foram examinados 212 sujeitos e em que todos eles apresentaram resultados positivos nos testes cutâneos, havendo relato de positividade tanto para as penicilinas semisintéticas e para os reagentes penicilínicos clássicos (*penicilloyl-polylysine*, mistura de determinantes *minor* e benzilpenicilina) em 83 pacientes (39.2%) (23).

No entanto, Blanca-Lopez *et al.* (24) detetaram uma incidência mais baixa num estudo em que diagnosticaram, por testes cutâneos ou testes de provocação, alergia em 58 pacientes (21.6%) de 268 indivíduos com história de reações imediatas à amoxicilina ou

amoxicilina/ácido clavulânico, sendo que 7 (12.1%) dos 58 apresentaram resultados positivos com determinantes de benzilpenicilina.

3.2. Reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas

Na *guideline* americana para as alergias medicamentosas (25), considera-se que a incidência de reatividade cruzada entre estas duas classes é parca e recomenda-se que, mesmo não havendo a possibilidade de realizar testes diagnósticos, a administração de doses sucessivamente maiores de cefalosporinas até atingir a dose terapêutica a estes pacientes constitui uma medida eficaz, que também é sugerido por Buonomo *et al.* (26).

No estudo de Romano *et al.* (27), em que 214 adultos com reações não-imediatas às penicilinas e testes cutâneos positivos a pelo menos um determinante das penicilinas foram submetidos a testes cutâneos com cefalexina, cefaclor, cefadroxil, cefuroxima e ceftriaxone, observou que 18.7% tiveram positividade tardia a pelo menos uma cefalosporina (no entanto, houve ausência de reação com cefuroxime e ceftriaxone). Acabaram, ainda, concluindo que o mecanismo na base desta reatividade cruzada é provavelmente mais complexa do que apenas relacionada com as cadeias laterais e que estudos de modelação e cristalografia da estrutura tridimensional da molécula poderão levar à descoberta de novos antigénios residentes em parte da molécula diferente da cadeia lateral.

Um estudo com indivíduos com reações não-imediatas às penicilinas (26), concluiu que existe maior preponderância à reatividade cruzada entre as penicilinas e as aminopenicilinas (isto é, de primeira geração) do com as cefalosporinas de segunda e terceira geração, explicando este facto com a maior semelhança existente entre as cadeias laterais por parte das cefalosporinas de geração mais antiga, o que também é detetado noutro estudo (28), desta feita com sujeitos apresentando reações imediatas às penicilinas. Neste último estudo,

no entanto, detetam também reações com ceftriaxone e ceftazidima entre 13 pacientes, fármacos que possuem cadeias laterais diferentes, o que lhes é sugestivo da possibilidade da coexistência de sensibilização.

3.3. Reatividade cruzada entre penicilinas ou cefalosporinas e carbapenemes

Os carbapenemes são antibióticos BL geralmente bem tolerados, com indicação no tratamento de muitas infecções severas, com uma etiologia polimicrobiana, ou que são resistentes a outros medicamentos (29).

Há poucos dados relativos ao uso de carbapenemes em sujeitos com reações mediadas por IgE às cefalosporinas ou penicilinas. Kula *et al.* (5) num estudo de revisão sistemática que na totalidade englobou 854 pacientes, encontrou que a incidência de qualquer reação ao uso de carbapenems após história prévia de reação alérgica comprovada, suspeita ou possível às penicilinas (n=838), cefalosporinas (n=12) ou aos dois (n=4) foi de 4.2% (40/854). Então, dada a baixa taxa de reatividade cruzada nos estudos por eles analisados, concluiu que, quando há necessidade de terapêutica antibiótica nos indivíduos com reações imediatas às penicilinas ou cefalosporinas, os carbapenems constituem uma opção válida, apesar de salvaguardar a necessidade de, ainda assim, proceder com cautela com estes doentes. Por isto, propôs que nestes se teste primeiro com uma baixa dose desta classe de antibióticos BL, por exemplo com 1% da dose total e, caso não haja reação ao final de 1 hora, se vá aumentando a dose progressivamente até se atingir a dose terapêutica total (5).

Um estudo de coorte retrospectivo (29), que incluiu doentes que receberam pelo menos um de quatro antibióticos pertencentes ao grupo dos carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem), detetou uma ocorrência de 0.31% (1/324) entre os 324 doentes que tinham um registo de alergia às penicilinas e de 0.63% (4/634) entre os 634 que não tinham

qualquer referência a alergia. Tal como este estudo, outros dois estudos demonstraram que sujeitos alérgicos às penicilinas eram tolerantes aos carbapenemes (23,30). O primeiro estudo (23), com 212 intervenientes e com reações imediatas às penicilinas e testes cutâneos positivos, observou testes *in vivo* negativos para imipenem/cilastatina, meropenem e ertapenem, assim como tolerância no teste de provocação em todos os que foram sujeitos a este. Tendo concluído, portanto, que não há um risco aumentado de reação alérgica entre os pacientes que referem alergia às penicilinas e que a restrição ao seu uso justificada pela história de alergia não é plausível.

3.4. Reatividade cruzada entre penicilinas e monobactâmicos

Aztreonam é o único antibiótico pertence ao grupo dos monobactâmicos disponível para uso clínico. Este fármaco é menos imunogénico que as penicilinas e as cefalosporinas, e as reações alérgicas são menos comuns do que a outro antibiótico BL. É ainda defendido que não reage significativamente de forma cruzada quer com as penicilinas como com as cefalosporinas, exceção feita à ceftazidima, com a qual partilha uma cadeia lateral idêntica (25).

Tal situação é corroborada por Gaeta *et al.* (23) que concluíram que a reatividade cruzada entre o aztreonam e as penicilinas em pacientes com reações mediadas por IgE é muito rara. Aliás, todos os 212 participantes neste estudo e que tinham alergia comprovada à penicilina obtiveram resultados cutâneos negativos com o aztreonam e, dos 211 que aceitaram ser sujeitos a prova de provocação oral com o aztreonam, revelaram-se tolerantes.

Dois outros estudos (26,27), em que os pacientes tinham reação não-imediata comprovada às penicilinas, revelaram ausência de reatividade cruzada entre estas e o aztreonam.

4. Diagnóstico

Na generalidade das alergias, os procedimentos de diagnóstico baseiam-se na história clínica, testes cutâneos (*in vivo*), testes laboratoriais (*in vitro*) e testes de provocação. Num grande número de pacientes, a alergia não é comprovada, o que se pode dever à não existência de métodos ou reagentes adequados, ou ser indicativo de um mecanismo fisiopatológico não alérgico (31).

4.1. História clínica e exame físico

A abordagem mais fidedigna para avaliar as reações alérgicas aos BL é uma descrição detalhada dos sintomas, que podem ser fornecidos pelos próprios pacientes, ou mais frequentemente por uma testemunha, ou pelos pais no caso de se tratar de uma criança. Outra fonte de informação é a consulta dos processos clínicos (4). Ainda assim, a história geralmente não é confiável, uma vez que diferentes fármacos são frequentemente administrados concomitantemente (31).

Durante a fase aguda, a principal questão a ter em consideração é se a doença é realmente provocada por uma reação alérgica medicamentosa. Para isto, uma história detalhada da exposição e tolerância prévia ao fármaco em questão, uma descrição exata da apresentação clínica, e uma avaliação enzimológica indicando envolvimento hepático ou renal, assim como a presença de eosinofilia são indicadores importantes, e por vezes suficientes, de hipersensibilidade medicamentosa (32). Para facilitar isto, a ENDA/EAACI desenvolveu um questionário (32) para servir como guia nestas situações, podendo ser uma ajuda para clarificar muitos aspetos desconhecidos da alergia (4).

A ENDA/EAACI realça dois pontos importantes a serem detalhados: o tempo de intervalo entre a primeira e última toma do medicamento e o aparecimento da reação; e o tipo

de sintomas. O primeiro aspeto torna-se necessário para classificar a reação como sendo imediata ou não-imediata, e o segundo para permitir que seja feita a classificação da reação (4).

A *guideline* americana (25), sobrepondo-se em tudo às *guidelines* europeias(4,6), refere que a história clínica deve incluir:

1. Início, evolução e duração dos sintomas;
2. Descrição dos sintomas, com especial ênfase sobre os sistemas orgânicos envolvidos;
3. Relação temporal entre os sintomas e a administração;
4. Lista detalhada e descrição de todos os medicamentos, tanto os prescritos como os não prescritos, que o paciente está ou esteve a tomar;
5. História detalhada de episódios anteriores de reações medicamentosas;
6. Descrição do que foi feito para tratar as reações prévias, assim como as medidas preventivas tomadas para evitar futuras reações.

A idade e o sexo são ainda dois outros aspetos que devem ser registados (4), os quais juntamente com a raça, fatores genéticos e outras doenças concomitantes (como ser portador do vírus da imunodeficiência humana ou ter antecedentes de lúpus eritematoso sistémico) podem suportar a possibilidade de se tratar de uma reação alérgica medicamentosa (25).

A urticária, com ou sem angioedema, e a anafilaxia são apresentações clínicas típicas das reações imediatas aos BL. A urticária é definida como pápulas pruriginosas com evolução rápida e transitória, que podem ocorrer em diferentes partes do corpo. Esta pode ainda ser a primeira manifestação de uma reação anafilática que posteriormente progride com um envolvimento respiratório, gastrointestinal ou cardiovascular. Por outro lado, a anafilaxia é considerada se vários dos seguintes sintomas surgirem: prurido nas palmas das mãos ou

plantas dos pés, generalizando-se mais tarde; eritema generalizado; urticária; dispneia; dificuldade em falar ou deglutir; taquicardia e/ou perda de consciência (4). De referir que o diagnóstico de anafilaxia deve ser confirmado por uma elevação plasmática da histamina ou triptase madura (β -triptase), ou por um aumento de *N*-metilhistamina na urina das 24h (25).

No caso das reações de hipersensibilidade não-imediata, estas podem alocar uma panóplia de manifestações, sendo que a maioria são exantemas maculopapulares ou morbiliformes. No entanto, outras situações podem surgir, como um aparecimento tardio de urticária ou angioedema, dermatite exfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda, exantemas bulhosos mais severos, como são os casos da síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. Podem ainda ocorrer alterações sanguíneas e, alguns BL, podem causar nefrite intersticial, pneumonite, hepatite e/ou vasculite com ou sem sinais de doença sistémica. De referir que a combinação de erupções cutâneas, envolvimento visceral, alterações sanguíneas, febre e linfadenopatia é designado como síndrome de hipersensibilidade induzido por fármaco ou síndrome DRESS (6).

Apesar de um relatório dos factos ser importante, Hjortlund *et al.* (13) num estudo em 2012 relatou que muitos dos pacientes (65.7%) no seu estudo não eram capazes de fornecer uma história detalhada do caso. Ainda assim, escreveram também que a natureza dos sintomas constituía um fator preditivo significativo do resultado dos testes de diagnóstico, havendo uma maior probabilidade de obter um resultado positivo se a história for indicativa de o quadro clínico se ter apresentado como anafilaxia, angioedema ou urticária.

Outro ponto importante e que se deve ter em atenção é o tempo de intervalo entre a reação e o procedimento diagnóstico, sendo referido por vários autores que quanto maior for o intervalo de tempo maior será a probabilidade de alcançar um resultado negativo (13,33,34).

4.2. Testes cutâneos

A forma como os testes cutâneos são realizados é muito diversa e varia de país para país, de hospital para hospital, e mesmo entre médicos do mesmo hospital (4). Há três métodos clássicos de testes cutâneos: testes *prick*, intradérmico e *patch*. O teste *prick* é, geralmente, o primeiro a ser realizado e, caso o resultado seja negativo, o teste intradérmico é feito posteriormente (4,6). O papel do teste *patch* ainda não está claramente definido no diagnóstico das reações imediatas, mas é provável que seja diminuto (4). Estes testes *patch* podem ser úteis em certos tipos de reações cutâneas, como exantema maculopapular, pustulose exantemática generalizada aguda e erupções fixas medicamentosas, mas geralmente não são de grande ajuda nas reações urticárias e no síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, a não existência de concentrações *standard* para os reagentes nos testes *patch* podem limitar o seu uso (25).

Na alergia imediata aos antibióticos BL, a reação mediada por IgE pode ser demonstrada através de um teste *prick* e/ou intradérmico positivo após 20 minutos. Por outro lado, as reações não-imediatas aos BL, que são frequentemente mediadas por células T, podem ser demonstradas por um resultado positivo nos testes *patch* e/ou intradérmico, com a leitura a ser feita algumas horas ou dias depois (31). Uma lista de sintomas clínicos comuns, para os quais está recomendada a realização de testes cutâneos, está presente na Tabela 1.

Os haptenos são definidos como estruturas químicas que apenas se tornam completamente alergénicas após conjugação, *in vivo* ou *in vitro*, com moléculas transportadoras adequadas (4). É difícil e mesmo discutível recomendar um painel fixo de haptenos a usar na avaliação diagnóstica, mas alguns deles são essenciais (35). No caso da penicilina, ela é imunologicamente inerte e “haptaniza” proteínas após conversão espontânea sobre condições fisiológicas, originando intermediários reativos. Esta transformação origina produtos conhecidos como determinantes antigénicos *major* e *minor* (25).

Tabela 1. Indicações clínicas comuns para a realização de testes cutâneos (retirado de Brockow *et al.* (31))

Testes <i>patch</i> podem ser usados como primeira linha na investigação	Testes <i>prick</i> e intradérmicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pustulose exantemática generalizada aguda 2. Dermatite de contacto 3. Eritema multiforme 4. Erupção exantemática 5. Erupção fixa medicamentosa 6. Reações fotoalérgicas 7. Púrpura/ Vasculite leucocitoclástica 8. Síndrome de Stevens-Johnson 9. Necrólise epidérmica tóxica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anafilaxia 2. Broncoespasmo 3. Conjuntivite 4. Rinite 5. Urticária/angioedema

A benzilpenicilina (BP), uma penicilina cuja cadeia lateral é um composto benzilo, é comumente designada por penicilina G, correspondendo a uma penicilina que ocorre naturalmente (ao contrário de composto produzidos de forma sintética), e é um critério *standard* para os testes (3).

A conjugação da BP através do grupo carboxilo produz o determinante *benzylpenicilloyl* (BPO). Outras estruturas a serem consideradas são o *benzylpenicilloic*, *benzylpenicillenic*, *benzylpenamaldate*, *benzylpenaldate*, *benzylpenicoil* e *benzylpenicilanyl*, apesar de a sua relevância clínica ainda não estar demonstrada (35).

Para o propósito dos testes cutâneos, alguns determinantes antigénicos, como o BPO, precisam de estar conjugados com uma molécula transportadora para induzir uma resposta positiva (35). Neste caso, a conjugação com a *poly-L-lisine* produz o *benzylpenicilloyl poly-L-lisine* (PPL) (35), que é o determinante *major* comercialmente disponível (7). Por outro lado, a mistura de determinantes *minor* (MDM), a BP e a amoxicilina ou diferentes cefalosporinas, podem ser aplicadas livremente (35).

Idealmente, os testes cutâneos para a alergia à penicilina devem ser feitos com ambos os determinantes *major* e *minor*. Se estes testes forem realizados apenas com o determinante *major* e a penicilina G é possível que 20% dos pacientes alérgicos não sejam diagnosticados (25). No entanto, Macy *et al.* (36) defende que o uso do PPL e penicilina nos testes cutâneos associados a teste de provocação com amoxicilina, no caso dos primeiros serem negativos, constitui uma forma segura de diagnosticar alergia à penicilina clinicamente significativa. Também na orientação americana referem que o uso de apenas PPL e penicilina G permite um valor preditivo negativo adequado (25).

De facto, este é um motivo de alguma discórdia, tendo sido recentemente debatido o uso ou não de determinantes *minor*, incluindo *penicilloate*, *penilloate* e amoxicilina. Daqui se pôde concluir que, apesar de ser possível alcançar mais 10% a 15% de pessoas com resultados positivos com o uso de determinantes *minor* em comparação com o uso de apenas PPL e penicilina G, o significado clínico destes pacientes adicionais ainda não é conhecido (37).

4.2.1. Teste prick e intradérmico

Tanto as *guidelines* europeias como americanas, afirmam que os testes cutâneos com o PPL e o MDM representam o método de primeira linha no diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata aos BL (4,25,35).

O grupo ENDA considera que PPL, MDM e a amoxicilina são os primeiros determinantes a serem testados, particularmente em pacientes com reações imediatas em que se desconhece qual o BL em causa, adicionando os determinantes suspeitos (35). As doses de alguns dos determinantes usados nos testes cutâneos estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Haptenos e suas concentrações recomendadas para os testes *prick* e intradérmico (retirado de Blanca *et al.* (35))

Hapteno	Dose	Unidades
PPL	5×10^{-5}	mMol/l
Mistura de determinantes <i>minor</i> (MDM)	2×10^{-2}	mMol/l
Amoxicilina	20	Mg/ml
Benzilpenicilina	10 000	IU/ml
Cefalosporina	2	mg/ml
Amoxicilina/ácido clavulânico	20	mg/ml
Ampicilina	20	mg/ml

Os testes cutâneos usados nas reações de hipersensibilidade não-imediata aos BL acabam por ser similares aos usados nas reações imediatas, com as doses a serem também idênticas (6).

Antes do procedimento, certos fármacos devem ser descontinuados (Tabela 3) (31). Adicionalmente, Geng *et al.* (38) num estudo retrospectivo com doentes internados concluiu que é também necessário ter em atenção que certos fatores como pacientes muito debilitados, pacientes idosos e pacientes sob corticoterapia aumentam a probabilidade da resposta ao controlo com histamina dos testes cutâneos ser negativa, o que leva a que o teste diagnóstico tenha um resultado indeterminado (38).

Quanto ao procedimento destes dois testes cutâneos, o teste *prick* é realizado através de uma perfuração percutânea da pele, injetando uma solução com alergénio. Por outro lado, o teste intradérmico é realizado injetando 0.02-0.05 mL de uma solução com os determinantes antigénicos, intradermicamente (31). O teste *prick* realiza-se primeiro, com a leitura a ser efetuada 15 a 20 minutos após o início e, caso seja negativa, prossegue-se com o teste

intradérmico, com a leitura deste também a ser feita 15 a 20 minutos após o seu início, para excluirmos qualquer reação imediata. No caso das reações não-imediatas, as leituras devem ser feitas após 48 e 72 horas, alertando os pacientes de que devem retornar ao hospital se qualquer reação surgir após as 72 horas, uma vez que o tempo de intervalo entre um teste e um resultado positivo pode variar (4,6,31).

Tabela 3. Tempo de intervalo livre do fármaco para diminuir a reatividade do teste cutâneo (adaptado de Brockow *et al.* (31))

Fármaco	Fórmula	Intervalo livre
Anti-histamínicos H1 Imipramina Fenotiazinas	Oral, Intravenosa	5 dias
Beta-adrenérgicos	Oral, Intravenosa	5 dias
Glucocorticoesteróides <ul style="list-style-type: none"> • Longa ação • Curta ação, alta dose • Curta ação, <50 mg equivalente de prednisolona 	Oral, Intravenosa	3 semanas 1 semana 3 dias
Corticosteróides tópicos	Tópica	> 2 semanas

Nas reações imediatas, o teste *prick* é considerado positivo se for encontrada uma pápula com um diâmetro maior do que 3mm acompanhada de eritema (4). De referir, que para que o teste seja corretamente interpretado é necessário que haja uma resposta negativa ao controlo com solução salina e uma resposta positiva ao controlo com histamina (38).

Já no teste intradérmico, o círculo inicial é marcado e o seu diâmetro é comparado com o objetivado após 20 minutos, sendo considerado positivo se houver um crescimento do diâmetro superior a 3mm (4). No que diz respeito às reações não-imediatas, o teste intradérmico deve ser documentado, no intervalo de tempo já enunciado em cima, através do diâmetro do eritema e do infiltrado papular que se possa encontrar, assim como deve ser

acompanhado de uma descrição morfológica (inchaço eritematoso; infiltrado eritematoso; só eritema; eczema com pápulas com ou sem vesículas), sendo que a positividade deve ser considerada quando há um diâmetro superior a 5mm de qualquer eritema infiltrativo (6).

Assim como nas orientações da ENDA (4,6) também as americanas (25), referem que um *cut-off* de 3mm para o diâmetro do eritema deve ser usado. No entanto, Macy *et al.* (36) relata que usar um *cut-off* de 5mm reduz o número de falsos positivos e que pode identificar, de forma segura, alergia à penicilina mediada por IgE clinicamente significativa quando combinada com um teste de provocação oral com amoxicilina em pacientes com resultados positivos nos testes cutâneos.

4.2.2. Teste patch

O teste *patch* não tem um papel esclarecido nas reações imediatas (4), estando o seu uso mais estabelecido nas reações de surgimento não imediato (6).

Este teste deve ser realizado com BP, ampicilina, amoxicilina e qualquer outra penicilina ou cefalosporina suspeita de ser a causadora da reação. O uso do determinante com uma concentração de 5% em petrolatum é adequado; concentrações mais elevadas podem ser usadas, mas não são mais sensíveis (6).

No caso dos antibióticos não estarem disponíveis numa preparação parenteral (ie, apenas em comprimido), deve-se verificar se a sua solubilização é possível. Por conseguinte, eles devem ser esmagados com o auxílio de um almofariz e, posteriormente, diluídos em NaCl a 0.9% (no caso dos testes *prick* ou *patch*) ou adicionados a petrolatum (apenas no teste *patch*). No caso dos testes intradérmicos, devem ser utilizadas soluções estéreis (6,31).

Quanto ao procedimento, neste teste o alérgeno é geralmente fixado nas costas do paciente durante dois dias, sendo o resultado interpretado depois de 1 dia e/ou 2 a 3 dias após.

O teste *patch* deve ser realizado sobre pele não afetada, não tratada e não limpa, usando *Finn Chambers* ou algo equivalente fixado com uma fita “hipoalérgica” (31).

4.2.3. Reações sistêmicas durante os testes cutâneos

De uma forma geral, os testes cutâneos de diagnóstico da alergia aos BL são seguros, no entanto reações sistêmicas podem ocorrer em 0.02% até 1.3% dos pacientes testados, variando desde reações cutâneas generalizadas até choque anafilático (39). Celik *et al.* (33) relataram que apenas 4 dos pacientes do seu grupo de estudo apresentaram reações sistêmicas ligeiras, todas elas resolvidas completamente após tratamento adequado, concluindo que a realização dos testes é segura.

Um estudo prospectivo (24) realizado entre janeiro de 2009 e julho de 2013 que contou com 268 participantes, observou a ocorrência mais alta de reações sistêmicas, na ordem dos 5%, durante a realização dos testes cutâneos, no entanto, também constataram que todas elas foram ligeiras e facilmente controladas com tratamento apropriado.

4.2.4. Relevância dos testes cutâneos

Mori *et al.* (12), num estudo levado a cabo com 190 crianças, demonstrou que os testes cutâneos têm uma sensibilidade e especificidade de 33% e 100%, respetivamente, no diagnóstico das reações imediatas à amoxicilina. Mostraram, ainda, que na deteção destas reações (diagnosticadas com base na história e no teste de provocação) a sensibilidade e especificidade, tanto da combinação do teste *prick* com teste intradérmico como análise da IgE plasmática, foram de 60% e 100%, respetivamente (12). No caso destes últimos testes na deteção de reações não-imediatas, a sensibilidade e especificidade caíram para valores na ordem dos 14.3% e 99.2%, respetivamente (12,40). No mesmo seguimento, Barni *et al.* (40)

reforçou o baixo valor preditivo negativo dos testes cutâneos no diagnóstico das reações não-imediatas, com uma queda de sensibilidade para uma percentagem de 8%, tendo obtido valores semelhantes no que à especificidade diz respeito (99.7%) (40).

Num estudo com 563 pacientes em idade pediátrica que apresentavam história de alergia à penicilina, os resultados dos testes cutâneos apenas com penicilina G (na ausência de PPL) apresentou um valor preditivo negativo (VPN) de 95.2% (34). Por outro lado, Celik *et al.* (33) mostraram um VPN de 87.5% entre 40 pacientes cujos testes cutâneos foram negativos usando PPL, MDM e o fármaco suspeito, sendo neste estudo mais baixa do que seria de esperar. De forma surpreendente, Hjortlund *et al.* (41) relatam que apenas 3 pacientes (0.9% do total em estudo) apresentaram resultados positivos com o uso dos determinantes PPL e MDM, sendo que todos estes foram positivos com o uso de penicilina G, não encontrando nenhuma justificação, a não ser diferenças geográficas regionais nos antibióticos consumidos.

Os testes cutâneos podem perder a sua positividade ao longo do tempo, como demonstraram Romano *et al.* (42) num estudo que indicou que mais de 60% dos pacientes com hipersensibilidade às cefalosporinas podem apresentar resultados negativos posteriormente. Sugeriram que indivíduos com história de reação imediata às cefalosporinas que apresentem resultados diagnósticos negativos quando avaliados mais de meio ano após o episódio, esclareçam o mecanismo responsável pela reação através de um teste de provocação com o antibiótico suspeito de a ter causado, seguido de uma reavaliação duas a quatro semanas depois para excluir uma possível resensibilização após perda da sensibilidade.

Macy *et al.* (36) relata uma queda na obtenção de resultados positivos dos testes cutâneos, não apontando uma razão clara para que poucos americanos com história de alergia à penicilina tenham um diagnóstico positivo nos testes cutâneos, no entanto, aponta que uma

possível razão possa ser uma menor exposição parentérica ao antibiótico. Pelo contrário, Gaeta *et al.* (23) não corroboraram este achado, tendo encontrado uma taxa de resultados positivos aos testes cutâneos à penicilina de 73.1% (212 pacientes dos 290 com história de reações imediatas à penicilina. Esta diferença pode ser explicada pela diferença de ocorrência de reações anafiláticas, em que no último estudo 199 (71.3%) das 279 reações imediatas experienciadas pelos 212 pacientes foram anafiláticas (23), ao passo que no estudo de Macy *et al.* (36) houve uma ocorrência bastante inferior (2.8%, 14 de 500 pacientes).

4.3. Testes *in vitro*

4.3.1. Reações imediatas

Dois grandes métodos de diagnóstico *in vitro* têm sido usados para detetar anticorpos IgE específicos para os BL: deteção destes anticorpos no soro através de imunoensaio e deteção tendo por base a ativação de basófilos pelo contacto com o hapteno, quer pela quantificação do mediador libertado (histamina ou leucotrienos) quer pela expressão de basófilos ativados marcados (35).

Muitos métodos foram desenvolvidos para a quantificação de anticorpos IgE específicos contra BL, mas os mais usados são os imunoensaios (ELISA, RIA ou FEIA), sendo os mais validados o RIA, sobretudo por RAST, e o FEIA. Todos eles têm por base a deteção do complexo entre o hapteno e o anticorpo (4).

No método FEIA é usado o fármaco suspeito, covalentemente ligado ao Immuno-CAP, que reage com IgE específica que está presente no soro do paciente (4), sendo que o intervalo de medição de IgE específica situa-se entre 0.01 e 100 kUA/l, com um *cut-off* para resultados positivos ≥ 0.35 kUA/l, considerando que valores superiores a 0.10 kUA/l podem ser indicativos de sensibilização (35).

Quando os mastócitos e os basófilos são ativados, após a sua interação com o conjugado antigénico, eles libertam vários mediadores que podem ser quantificados quer no sangue quer noutros fluídos orgânicos (4). Estas medições podem ter um valor diagnóstico se o paciente for avaliado durante a fase aguda, o que raramente ocorre, exceto aquando de um teste de provocação oral (4).

A histamina e a triptase são dois dos mediadores libertados e dos que mais têm sido estudados. A histamina é libertada pelos mastócitos e pelos basófilos, mas apenas permanece no sangue pouco minutos após a reação, sendo rapidamente metabolizada para *N*-metilhistamina, que pode ser quantificada na urina. No entanto, este metabolito também se pode encontrar elevado em paciente não alérgicos, estando por isso depende de muitos fatores, sejam o próprio paciente, a sua dieta ou outros medicamentos. Por outro lado, a triptase é libertada exclusivamente pelos mastócitos e pode permanecer elevada no sangue desde uma a várias horas após o início da reação, dependendo da intensidade desta (4). Estes testes são úteis na confirmação do diagnóstico de reação anafilática, como dito anteriormente (25).

O teste de estimulação alérgica celular (CAST) quantifica os leucotrienos (leucotrieno C4 e os seus metabolitos leucotrieno D4 e leucotrieno E4) produzidos e libertados através de estimulação laboratorial dos leucócitos sanguíneos, sobretudo basófilos, com fármacos (4,35).

Outro exame de diagnóstico *in vitro* que pode ser usado na avaliação diagnóstica da alergia aos BL é o teste de ativação dos basófilos (BAT), que tem por base a avaliação, por citometria de fluxo, do antígeno CD63 expresso na superfície dos basófilos, que é um marcador de ativação dos basófilos, após incubação *in vitro* com medicamentos ou outros alérgenos (4,35). O BAT constitui uma ferramenta diagnóstica segura para os pacientes com história de reações imediatas aos BL, especialmente cefalosporinas, quando os imunoensaios

não estão disponíveis (35,39). Neste teste, para se obter um resultado considerado positivo, é necessário que a percentagem de basófilos ativados após incubação seja superior a 5%, assim como também é preciso que a percentagem de basófilos ativados após estimulação com o alérgeno seja o dobro da percentagem de basófilos ativados espontaneamente (39).

4.3.2. Reações não-imediatas

Nas reações não-imediatas aos BL, que são mediadas por células T, o teste *in vitro* mais utilizado é o teste de transformação de linfócitos (LTT), embora não tenha sido suficientemente validado (35). Para este facto são apontadas várias razões, como falta de um número adequado de casos, vários fármacos envolvidos e entidades clínicas muito heterogéneas (35). Este teste baseia-se na medição da resposta proliferativa de células T específicas a fármacos numa cultura celular com várias variáveis (6).

Apesar de acordo com as orientações da ENDA não estar indicado o doseamento de IgE específica nas reações não-imediatas, Hjortlund *et al.* (41) defendem que esta situação pode por em risco a segurança de alguns pacientes, uma vez que demonstraram que 12 dos 19 pacientes com sensibilização IgE pertenciam ao grupo dos pacientes com reações não-imediatas, que foi elaborado de acordo com as informações colhidas pela história clínica.

4.4. Teste de provocação

De acordo com as *guidelines* europeias, o teste de provocação (DPT) deve ser feito quando os testes cutâneos ou *in vitro* não são positivos num paciente que apresenta história compatível com alergia aos BL (4,6).

Se estivermos perante a avaliação de um paciente com história de reação imediata aos BL, o antibiótico deve ser administrado com um aumento sequencial da dose, com um

mínimo de intervalo de 30 minutos até 60 minutos entre cada dose (4). As doses recomendadas de alguns fármacos estão estabelecidas na tabela 4. Doses iniciais mais baixas devem ser usadas em doentes com história de reações severas e a dose cumulativa deve ser adaptada em crianças ou pessoas com doença hepática ou renal (4,25).

Tabela 4. Doses recomendadas para o teste de provocação (adaptado de Blanca *et al.* (35))

Fármaco	Benzilpenicilina	Penicilina V	Amoxicilina
Dose	10 ³ IU/ml 10 ⁴ IU/ml 10 ⁵ IU/ml 5 x 10 ⁵ IU/ml	5 mg 50 mg 150 mg 200 mg	5 mg 50 mg 100 mg 150 mg 200 mg
Dose cumulativa	6 x 10 ⁵ IU/ml	400 mg	500 mg
Via de administração	Intramuscular	Oral	Oral
Intervalo (minutos)	45-60		

Num estudo retrospectivo e com base numa análise de sobrevivência, Chiriac *et al.* (43) propuseram o seguinte esquema sequencial de doses a administrar durante o DPT: 5%-15%-30%-50% da dose terapêutica diária do BL em estudo. Sugerem ainda que se mantenham as doses de 0.01%, 0.1% e 1% da dose terapêutica diária em pacientes com história de anafilaxia, uma vez que estas doses irão oferecer uma maior proteção durante o DPT (43).

Por outro lado, se estivermos perante um caso de reação não-imediata o BL suspeito deve ser administrado inicialmente numa dose que seja um centésimo da dose terapêutica. Caso o resultado seja negativo, três dias a uma semana depois (dependendo da história que o doente apresenta) deve ser administrada uma dose equivalente a um décimo da dose terapêutica e, decorrido o mesmo período de tempo, se a resposta for negativa o teste deverá prosseguir com a administração do BL em dose terapêutica (6). De referir, que este teste deve

ser evitado em pacientes que apresentam reações severas, como exantema bulhoso, síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda e necrólise epidérmica tóxica (6,25).

Para além do intuito diagnóstico, o teste de provocação oral pode também ser útil para avaliar a reatividade cruzada entre os diferentes BL (4,25). Pode também permitir uma maior segurança para os pacientes que possam não estar convencidos de que não são alérgicos baseados apenas em testes cutâneos negativos e, dessa forma, continuarem a evitar o uso dos antibióticos BL (34,44).

Quando o resultado do DPT é negativo, uma reavaliação pode ser sugerida para confirmar ou excluir alergia aos BL, especialmente em pacientes com história de choque anafilático (45). No entanto, Capanoglu *et al.* (45) realizaram novo teste de provocação a um conjunto de 71 pacientes em idade pediátrica com história de reação alérgica aos BL, 4 semanas após o estudo diagnóstico inicial, tendo mostrado que apenas 2.8% (dois pacientes) apresentaram um resultado positivo durante o segundo DPT, concluindo que realizar DPT adicionais não é necessário na maioria dos casos dos pacientes pediátricos, ainda que devam ser considerados em casos selecionados (45).

Há ainda quem defenda que a duração do teste de provocação deve ser mantida durante um longo período, como é o caso de Hjortlund *et al.* (13) que demonstraram que aproximadamente 20% (isto é, 23/111 pacientes) de todos os pacientes com diagnóstico positivo para alergia à penicilina apenas foram detetados com um teste de provocação oral durante 7 dias.

Um estudo americano (36) reforça a segurança da realização do teste de provocação oral, referindo que nenhuma das reações encontradas durante a realização deste puseram em risco a vida dos pacientes e que nenhuma foi mais severa do que a experienciada durante a

reação que motivou o estudo, tendo sido relativamente ligeiras e facilmente tratadas com anti-histamínicos orais.

5. Dessensibilização

A dessensibilização é definida como um mecanismo capaz de induzir tolerância a determinado fármaco, consistindo numa administração progressiva da substância alergénica. Ela está preconizada para ser feita para fármacos causadores de reações mediadas por IgE e, em certos casos, para reações anafilatóides (25). O uso de um programa de dessensibilização reduz marcadamente o risco de reação anafilática (46).

A dessensibilização pode ser justificada se o tratamento com antibióticos alternativos falhar, se induzir efeitos colaterais não aceitáveis, ou se forem claramente menos efetivos. Há certas infeções em que este protocolo pode ser considerado, como na endocardite causada por enterococos, abscesso cerebral, ou meningite bacteriana, infeções severas causadas por estafilococos ou pseudomonas, neurosífilis ou sífilis durante a gravidez (46). Simplificando, a ENDA (47) apresenta duas indicações gerais em que a dessensibilização se aplica, são elas:

1. Se o fármaco em questão é insubstituível, dando exemplo da mulher grávida portadora de sífilis.
2. Se o fármaco em questão é mais eficaz do que as alternativas ou se possui um mecanismo de ação único.

Da mesma maneira, a ENDA apresenta algumas contraindicações à realização deste procedimento, como asma incontrolada, doentes hemodinamicamente instáveis, ou com doenças cardíacas não controladas. Doentes que experienciaram reações imunocitotóxicas ameaçadoras da vida, vasculite, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica

e síndrome DRESS também estão absolutamente contraindicados a realizar dessensibilização (47).

A indução de tolerância tipicamente é realizada num período de 4 a 12 horas, podendo ser realizada por via oral, intravenosa ou subcutânea. De realçar que o seu efeito é apenas temporário (25), sendo perdido geralmente 24 a 36 horas após a descontinuação do antibiótico (48), e a manutenção do estado de tolerância requer a contínua administração do antibiótico em causa (25).

Tabela 5. Protocolo para dessensibilização da penicilina por via oral (adaptado de (25))

Passo	Dose (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	0.05	0.05
2	0.1	0.15
3	0.2	0.35
4	0.4	0.75
5	0.8	1.55
6	1.6	3.15
7	3.2	6.35
8	6	12.35
9	12	24.35
10	25	49.35
11	50	100
12	100	200
13	200	400
14	400	800

No caso da penicilina, a dessensibilização geralmente começa com uma dose de 1/10000 (25,47) até 1/100 (47) da dose terapêutica total, sendo que as doses seguintes são tipicamente duas vezes superior à anterior, processando-se o aumento a cada 15-30 minutos, até se atingir uma dose em nível terapêutico (25). Protocolos presentes na *guideline* americana (25) estão nas tabelas 5 e 6 sendo que a primeira é referente à dessensibilização da penicilina

administrada por via oral e a segunda é relativa às cefalosporinas, sendo esta última por via intravenosa. Outros protocolos estão presentes no artigo de posição elaborado pela ENDA (47).

Durante o procedimento, qualquer dose usada que cause reações sistêmicas ligeiras (como prurido, urticária fugaz ou rinite) deve ser repetida até o paciente a tolerar sem causar estes sintomas. No entanto, se ocorrem reações mais severas, como hipotensão, edema laríngeo ou asma, será necessário um tratamento apropriado, e se a dessensibilização continuar a dose deve ser reduzida numa ordem pelo menos dez vezes inferior e mantida até o paciente ficar estável (46).

Tabela 6. Protocolo de dessensibilização da cefalosporina por via intravenosa (adaptado de (25))

Passo	Concentração da solução (mg/mL)	Taxa de administração (mL/h)	Tempo (minutos)	Dose (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	0.04	2	15	0.02	0.02
2	0.04	5	15	0.05	0.07
3	0.04	10	15	0.1	0.17
4	0.04	20	15	0.2	0.37
5	0.4	5	15	0.5	0.87
6	0.4	10	15	1	1.87
7	0.4	20	15	2	3.87
8	0.4	40	15	4	7.87
9	4	10	15	10	17.87
10	4	20	15	20	37.87
11	4	40	15	40	77.87
12	4	75	184.4	922.13	1000

6. Alergia aos beta-lactâmicos como problema de saúde pública

A alergia aos BL tem efeitos sobre os cuidados de saúde que o paciente pode receber, tendo sido associada a um aumento nas hospitalizações, infeções resistentes aos antibióticos e um aumento dos custos com a saúde. Isto levou a que houvesse uma iniciativa no âmbito da saúde pública para reduzir o uso de antibióticos não BL fazendo uso dos testes cutâneos, como é evidenciado pela campanha *American Board of Internal Medicine's Choosing Wisely* (8,49).

Rimawi *et al.* (50) mostraram que 36% dos seus pacientes com tolerância comprovada aos BL, após resultados negativos nos testes cutâneos, tinham novamente o registo de alergia numa visita futura sem, no entanto, terem história de um novo efeito adverso (50). Depois de excluída a alergia aos BL através de resultados negativos nos testes diagnósticos, o registo da alergia não deve apenas ser retirado do processo clínico do paciente, como também a informação deve ser partilhada com o médico de família, o farmacêutico e com o próprio paciente (49).

Gerace *et al.* (49), após contactarem com 42 dos 100 pacientes que foram submetidos a testes diagnósticos para alergia aos BL, perceberam que todos eles souberam corretamente informar se os resultados dos testes tinham sido negativos ou positivos, sendo que 29 dos 42 apresentavam testes negativos. Informando-se sobre se continuavam a evitar os BL, 12 (41%) relataram que o continuavam a fazer, fosse por preocupação pessoal (42%) ou por parte do médico de família (58%). Preocupante também foi o facto de quase metade dos que disseram que continuavam a evitar os BL, reforçaram a ideia dizendo que continuariam a informar outros médicos de que eram alérgicos aos BL (49). Picard *et al.* (44), num estudo com 170 pacientes em idade pediátrica que tinham sido sujeitos a uma avaliação por suspeita de alergia a BL e a qual foi excluída, descobriu que uma grande proporção das 130 crianças que

precisavam de tratamento com um antibiótico BL não lhes foi administrado (25%; 33/130), fosse por preocupação dos pais (24/33) ou do médico assistente (9/33) (44).

No mesmo seguimento, outro estudo realizado na Turquia (33), apresenta resultados sugestivos de que as recomendações da ENDA para o diagnóstico da alergia aos BL predizem de forma segura o uso dos antibióticos, ainda que 5 pacientes reportassem que preferiam não usar os antibióticos BL mesmo que houvesse uma indicação para tal, justificando terem bastante receio quanto ao seu uso. Neste sentido, concluem reforçando a importância de os alergologistas despendem o tempo que for necessário para que eduquem os doentes de maneira a que os medos relativos ao uso a longo termo dos BL sejam inibidos.

Outro problema ligado à alergia à penicilina é o uso de outros antibióticos que por vezes não são os mais indicados. Neste sentido, Macy *et al.* (51) num estudo de coorte retrospectivo que comparou pacientes com e sem alergia à penicilina encontrou um uso significativamente maior de fluorquinolonas, vancomicina e clindamicina entre os pacientes alérgicos. Também observaram uma maior probabilidade de receber tratamento com cefalosporina de terceira geração. Estes achados podem ser a explicação para as maiores taxas de desenvolvimento de infeções por *Clostridium difficile* e *Enterococcus* resistente à vancomicina.

Macy *et al.* (51) encontraram ainda maior prevalência de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente nos doentes hospitalizados com alergia à penicilina, que poderá ser justificado pelas estadias mais prolongadas em internamento nestes doentes. Alocado a isto, encontraram também que a alergia à penicilina estava associada a uma maior admissão em unidades de cuidados intensivos, tratamentos com mais do que uma classe de antibióticos e maior mortalidade em comparação com os doentes que não padeciam de alergia à penicilina.

Para além da maior associação com infeções multiresistentes, o uso de antibióticos alternativos também estão associados a maiores custos de aquisição quando comparados com os esquemas *standard* que contêm antibióticos BL (52).

King *et al.* (53) num estudo com doentes hospitalizados com história de alergia aos BL e que estavam a receber terapêutica com antibióticos de espectro mais estreito e mais caros, os doentes que mudaram a terapêutica para um antibiótico betalactâmico tiveram uma redução nos custos diários de 116\$ (108.54€) para 27\$ (25.26€) depois de terem sido submetidos aos testes cutâneos. Neste estudo, o custo total por paciente foi de 297\$ (277.91€) depois de terem sido sujeitos aos testes, incluindo o preço do teste (aproximadamente 96\$ por teste, isto é, 89.83€ por teste). Numa análise recente no Canadá encontraram diferenças de custo semelhantes, tendo sido calculado um custo adicional de 326 dólares canadianos (232.34€) por doente com aqueles que tinham prescrito antibióticos não-BL, em comparação ao custo que seria alcançado se eles tivessem recebido o tratamento *standard* com um BL (52).

Estes dados de aumento dos custos são consistentes com uma análise fármaco-económica realizada por Li *et al.* (54). Neste estudo realizado entre novembro de 2012 e fevereiro de 2013, nos 40% dos pacientes selecionados, cujo registo de alergia aos BL foi considerado erróneo com base apenas na história clínica e nos dados do médico de família e os quais precisaram de terapêutica antibiótica, observaram que os custos dos fármacos tiveram um custo 1.86 a 2.75 vezes maior do que se tivessem sido usados os antibióticos BL. Com base nestes dados e na análise efetuada durante três meses, extrapolaram ainda que poderia haver uma poupança anual entre 225 056£ e 556 640£ (isto é, entre 264 032.43€ e 653 041.96€) apenas na aquisição dos antibióticos.

VII. Conclusão

A alergia aos BL é um problema que tem uma taxa de registo ou de reportação bastante elevada, com prevalências a rondar os 10%. No entanto, como foi possível apurar através de diversos estudos, há um excesso de falsos diagnósticos de alergia a estes antibióticos, chegando mesmo a ultrapassar os 90% dos casos. Várias razões foram sendo apontadas para esses indivíduos serem rotulados de alérgicos, sendo apresentadas algumas por Solensky *et al.* (7): a reação que deu origem à reação ter sido mal interpretada como sendo de natureza alérgica; os sintomas serem consequência de uma doença de base ou serem devido à interação entre a própria doença e o antibiótico; e os níveis de IgE específica decrescerem ao longo do tempo e comumente desaparecerem. No que concerne à preferência maior por um sexo do que por outro, parece haver indícios de que há maior prevalência entre os sujeitos do sexo feminino, mas ainda há falta de dados esclarecedores sobre este ponto.

Os mecanismos que conduzem à alergia são alvo de constantes estudos, havendo, por isso, diversas teorias relativas a isto, com a teoria dos haptenos a ser a mais amplamente aceite e estudada. Ainda assim, podemos concluir que há mais do que um mecanismo que conduz a ela e que permite que não haja homogeneidade nas suas manifestações. Desde logo, falamos das reações imediatas que ocorrem na primeira hora após a toma, manifestando-se particularmente por urticária ou por uma reação anafilática, e em que o envolvimento da IgE específica contra o fármaco está preconizada ou, por outro lado, das reações que ocorrem após essa primeira hora e que parecem envolver mecanismos dependentes de células T, apesar de que estas acabam por ser alvo de maior debate. Podemos, ainda assim, apontar que as células dendríticas apresentam um papel relevante na alergia. Alocado a isto, pode-se também concluir que diversos fatores genéticos, como é o caso dos genes presentes no cromossoma 5 (*IL4*, *IL13* e *IL4RA*), as variações do gene HLA-DRA e da inter-região HLA-DRA | HLA-

DRB5 e a substituição Gln>His produzida na posição rs11125 do gene *LGALS3*, com a última a merecer um maior destaque na predição genética da alergia aos BL.

Quanto à reatividade cruzada entre os diversos BL, nenhum dos estudos é seguramente conclusivo e nenhum deles elimina o risco de uma possível reação cruzada, mas todos eles assentam numa mesma base que é a baixa incidência deste fenómeno e o baixo risco existente aquando da administração de outro grupo de beta-lactâmicos, no entanto, talvez seja maior entre os antibióticos pertencentes ao mesmo grupo ou que partilhem entre si cadeias laterais semelhantes, parecendo ser menos importante a partilha do anel BL. Ainda assim, seguindo a linha de pensamento da orientação americana, é plausível jogar pelo seguro e optar pela administração em doses crescentes do BL alternativo nos casos em que há alergia comprovada, para além de que não administrar um antibiótico que possua cadeias laterais semelhantes também possa ser um bom princípio.

O diagnóstico ou exclusão de alergia aos BL assenta, principalmente, em três pilares: obter uma história detalhada da reação; realizar testes cutâneos; e proceder a um teste de provocação com o antibiótico suspeito. Relativamente à história clínica, é de realçar não só a importância de a fazer de uma forma detalhada e objetiva como também a dificuldade da sua realização, uma vez que a percentagem de pacientes que não são capazes de a fornecer detalhadamente pode ultrapassar os 60%.

Apesar de menor relevância ser dada ao teste *patch* quer nas reações imediatas, em que o seu uso não está estabelecido, quer nas reações não-imediatas, é de realçar a importância de todos os métodos de testes cutâneos, que são de um valor inquestionável, nomeadamente dos teste *prick* e do teste intradérmico, em que as suas especificidades andam próximas dos 100%, com VPN bastante elevados nas reações imediatas, apesar de bastante inferior quando estamos perante reações não-imediatas. O uso de diferentes reagentes no

procedimento destes testes é motivo de grande discórdia entre vários autores, com uns a defenderem a não importância do uso de determinantes *minor* e outros a reforçarem o seu valor pela percentagem de falsos negativos que podem ser alcançados sem o seu uso. No entanto, como o significado da percentagem de casos que não são diagnosticados sem o uso da MDM não está esclarecido, será necessária mais pesquisa para que uma conclusão possa ser retirada, ainda que o ideal pareça ser o uso do PPL juntamente com os determinantes *minor*. Pelo contrário, um ponto de menor debate é o uso do teste de provocação como o *gold standard* do diagnóstico da alergia aos BL, que apesar de trazer riscos acrescidos, nomeadamente entre aqueles que têm história de reações mais severas, é de frisar a importância da sua prática.

Os testes *in vitro* também podem ser importantes, uma vez que apresentam um perfil de segurança superior aos restantes testes e podem constituir uma alternativa ou uma abordagem inicial nos sujeitos que apresentam história de reações severas, estando mais estabelecido o seu uso nas reações imediatas pela deteção de IgE específica.

Quando o diagnóstico de alergia aos BL é estabelecido, para além dos antibióticos alternativos que podem ser usados, a dessensibilização pode ser a única hipótese em casos específicos. No entanto, é de realçar o seu carácter temporário e os riscos a que o doente pode estar sujeito, ainda que deva ser uma alternativa que deve estar presente na mente dos médicos cuidadores.

Macy *et al.* (36) referem que mais de 20 milhões de americanos possuem história de alergia à penicilina, mas que os testes de diagnóstico são raramente usados como meio de exclusão. Reforçam ainda mais a ideia dizendo que eles deviam ser feitos a centenas de milhar de pessoas anualmente para começar a combater a epidemia do excesso de alergia à penicilina que é reportada. Este último ponto é dos menos controversos, uma vez que este é

um problema transversal a quase todos os estudos que abordam o tema, se não mesmo a todos. Desta forma, pode-se concluir que deve ser feito um investimento na exclusão de alergia aos BL de forma a combater os riscos que estão associados ao não uso destes antibióticos quando a situação o indica, como é o caso do uso de antibióticos de um espectro mais limitado e menos eficientes, contribuindo para o aumento das resistências e o aumento dos custos com a saúde.

Concluindo, é preciso destacar a importância de um diagnóstico correto da alergia aos BL, uma vez que a ocorrência de falsos positivos leva a que a administração de antibióticos esteja mais limitada ou que sejam usadas alternativas mais caras e que induzam mais resistências. É também fundamental que os pacientes estejam conscientes da ausência dos riscos quando os testes são negativos, para um bem próprio e coletivo.

VIII. Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Ana Todo-Bom e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, por toda a orientação, disponibilidade e apoio ao longo de toda a elaboração deste trabalho.

À Doutora Helena Donato, pela ajuda na realização da pesquisa bibliográfica.

À minha família, pela motivação constante, em especial aos meus pais e ao meu irmão que contribuíram de uma forma crucial durante todo este tempo.

Aos meus amigos, pela partilha de conhecimentos e pelo incentivo ao longo dos anos.

IX. Referências Bibliográficas

1. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43(1–2):84–97.
2. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF rancisca, Valluzzi RL uigi. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):24.
3. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;112(5):404–12.
4. Torres MJ, Blanca M. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. 2003;961–72.
5. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: Can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1113–22.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to b -lactam antibiotics. 2004; 1153–60.
7. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):0–5.
8. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):1–7.
9. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):489–94.
10. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597–601.

11. Salden OAE, Rockmann H, Verheij TJM, Broekhuizen BDL. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: Prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract.* 2015;32(3):257–62.
12. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin Allergy in Children: Five-Day Drug Provocation Test in the Diagnosis of Nonimmediate Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):375–380.
13. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Eller E, Poulsen JMH, Borch JE, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):307–12.
14. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Barbero N, Martin-Serrano A, Perez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to beta-lactams: Relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(1):12–25.
15. Ariza A, Collado D, Vida Y, Montañez MI, Pérez-Inestrosa E, Blanca M, et al. Study of protein haptentation by amoxicillin through the use of a biotinylated antibiotic. *PLoS One.* 2014;9(3):1–12.
16. Syrigou E, Zande M, Grapsa D, Syrigos K. Severe delayed skin reaction during intradermal testing with β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):158–9.
17. Gómez E, Blanca-Lopez N, Salas M, Canto G, Campo P, Torres MJ, et al. Induction of accelerated reactions to amoxicillin by T-cell effector mechanisms. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013;110(4):267–73.
18. Cornejo-García JA, Guéant-Rodriguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of

- immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(9):1181–5.
19. Cornejo-García JA, Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Oussalah A, Blanca-López N, Gaeta F, et al. A non-synonymous polymorphism in galectin-3 lectin domain is associated with allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Pharmacogenomics J.* 2015;1–4.
 20. Guéant JL, Romano A, Cornejo-Garcia JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-López N, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):253–9.
 21. Lopez S, Gomez E, Torres MJ, Pozo D, Fernandez TD, Ariza A, et al. Betalactam antibiotics affect human dendritic cells maturation through MAPK/NF- κ B systems. Role in allergic reactions to drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;288(3):289–99.
 22. Sanchez-Quintero MJ, Torres MJ, Blazquez AB, Gómez E, Fernandez TD, Doña I, et al. Synergistic Effect between Amoxicillin and TLR Ligands on Dendritic Cells from Amoxicillin-Delayed Allergic Patients. *PLoS One.* 2013;8(9):1–10.
 23. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):972–6.
 24. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, De La Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(8):1013–9.
 25. Weiss ME, Bernstein DI, Blessing-moore J, Cox L, Lang DM, Nicklas RA, et al. Drug

- allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2010;105(4):259–273.e78.
26. Buonomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(5):331–7.
 27. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):179–86.
 28. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):685–691.e3.
 29. Wall GC, Nayima VA, Neumeister KM. Assessment of hypersensitivity reactions in patients receiving carbapenem antibiotics who report a history of penicillin allergy. *J Chemother.* 2014;26(3):150–3.
 30. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Zaffiro A, et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(12):1618–21.
 31. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45–51.
 32. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy.* 1999;54(9):999–1003.
 33. Celik GE, Aydin Ö, Dogu F, Çipe F, Boyvat A, Ikinçiogullari A, et al. Diagnosis of

- immediate hypersensitivity to β -lactam antibiotics can be made safely with current approaches. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):311–7.
34. Picard M, Paradis L, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Skin testing only with penicillin G in children with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):75–81.
 35. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(2):183–93.
 36. Macy E, Ngor EW. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):258–63.
 37. Solensky R, Macy E. Minor Determinants Are Essential for Optimal Penicillin Allergy Testing: A Pro/Con Debate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):883–7.
 38. Geng B, Thakor A, Clayton E, Finkas L, Riedl MA. Factors associated with negative histamine control for penicillin allergy skin testing in the inpatient setting. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;115(1):33–8.
 39. Barni S, Mori F, Valleriani C, Testi S, Sarti L, Azzari C, et al. Anaphylaxis to the amoxicillin skin prick test: Utility of the basophil activation test in diagnosis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;116(3):259–60.
 40. Barni S, Mori F, Sarti L, Pucci N, Rossi EM, de Martino M, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(9):1472–4.
 41. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy

- revisited: The value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(8):1057–64.
42. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(6):806–9.
 43. Chiriac A-M, Rerkpattanapipat T, Bousquet P-J, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2016.
 44. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Roches A Des. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):160–4.
 45. Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M, et al. Additional provocation testing in patients with negative provocation test results with β -lactam antibiotics. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;116(1):82–3.
 46. Khan FS, Weiss ME. Skin testing for beta-lactam antibiotics: Impact of the availability of a major determinant. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):64–71.
 47. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(11):1357–66.
 48. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):300–27.
 49. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):815–6.

50. Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. *J Hosp Med.* 2013;8(11):615–8.
51. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790–6.
52. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of Patients with a History of Penicillin Allergy in a Large Tertiary-Care Academic Hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):252–7.
53. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies. Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;1–5.
54. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of “penicillin allergy” in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol.* 2014;67(12):1088–92.