

Alergia à Penicilina

INÊS LOPES *, HELENA FALCÃO*, MARIANELA VAZ** - Porto, Portugal

RESUMO

A penicilina, seus derivados semi-sintéticos e as cefalosporinas induzem com frequência reacções alérgicas. Estas podem ocorrer durante o tratamento inicial, no entanto o mais frequente é o seu aparecimento em administrações subsequentes. Os autores discutem os mecanismos etiopatogénicos, manifestações clínicas e aspectos de diagnóstico e terapêutica.

PALAVRA-CHAVES: Penicilina, Reacções alérgicas, Dessensibilização.

SUMMARY

Penicillin, its derivatives and cephalosporins frequently induce allergic reactions. Though they can occur following the first administration, attacks seem to be more common when it is used subsequently. In this paper, the authors discuss the etiopathogenic mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

KEY-WORDS: Penicillin, Allergic reactions, Desensitization.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos B-lactâmicos (penicilina, derivados semi-sintéticos, cefalosporinas) induzem com frequência reacções alérgicas.¹

O ácido 6-aminopenicilânico, que constitui a estrutura comum de todas as penicilinas, é formado por um anel de tiazolidina (a) ligado a um anel B-lactâmico (b) (Figura 1). A abertura do anel B-lactâmico dá origem à fracção penicilofílica que actua como estrutura sensibilizante quando ligada a proteínas tecidulares.² Uma vez que constitui um dos produtos metabólicos existentes em maior quantidade tem sido designada como determinante hapténico major. Uma quantidade

pequena de penicilina, aproximadamente 5%, é metabolizada por outras vias e os produtos de degradação têm sido referidos como determinantes antigénicos minor.

FIGURA 1

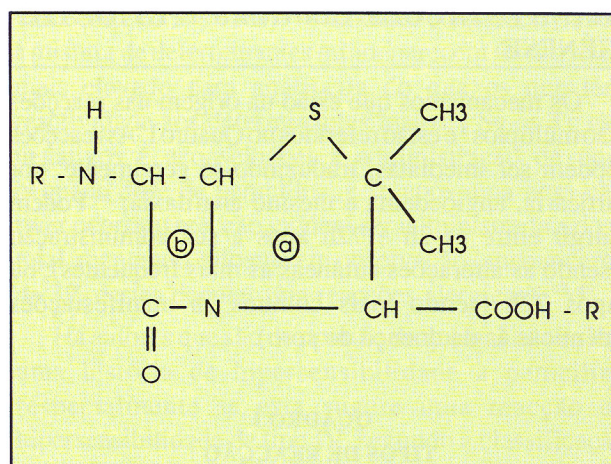


Figura 1 - Ácido 6-aminopenicilânico

A penicilina é uma substância de baixo peso molecular, actua como hapteno, tornando-se imunogénica após ligação com proteínas tecidulares.³

Uma vez que o núcleo 6-aminopenicilânico está presente em todas as penicilinas semi-sintéticas, facilmente se compreende a existência de reactividade cruzada entre elas.² Por outro lado, o núcleo básico das cefalosporinas é semelhante ao das penicilinas e daí resulta que não possam ser usadas como substitutos.^{2,4,5}

Alguns estudos mostram que 50 a 85% dos doentes que reagem à penicilina também reagem às cefalosporinas.⁶

INCIDÊNCIA

A incidência de reacções alérgicas à penicilina e derivados semi-sintéticos varia entre 1 e 10% e a anafilaxia induzida pelo fármaco ocorre entre 1 e 5 por

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

** Chefe de Serviço de Imunoalergologia e responsável pela Unidade de Imunoalergologia do H.S. João, Porto.

10.000 doentes em tratamento. ⁷ As reacções podem ocorrer durante o tratamento inicial, no entanto, o mais comum é o doente apresentar tolerância na primeira administração. ⁸

As reacções anafilácticas à penicilina surgem com maior frequência nos adultos entre os 20 e os 49 anos de idade. ⁷ A raça e o fenótipo HLA parecem não influenciar a sua incidência. ⁹ Os atópicos parecem não apresentar um risco maior de desenvolver reacção alérgica, ¹⁰ assim como os que têm reactividade cutânea imediata para o fungo *Penicillium*. ¹¹ A via de administração é um factor importante influenciando a frequência das reacções; verifica-se uma menor incidência de sensibilização com a administração oral, em contraste com a via tóptica e parentérica. ^{12,13} O risco é também maior com a terapêutica intermitente. ¹⁴

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ETIOPATO-GÉNESE

Os mecanismos que estão na origem das reacções são múltiplos ⁸ e estão referidos no Quadro I. As reacções podem ser imediatas, traduzindo-se geralmente, por urticária, angioedema e mesmo anafilaxia; ¹⁵ Podem surgir entre as 2h e 72h após a sua administração (sendo as alterações cutâneas as mais frequentes), ou após 72h (sendo mais comuns as manifestações idênticas às da doença do soro). ¹

QUADRO I
TIPOS DE REACÇÃO ¹

- Imunológicas
 - I - Imediata
 - II - Citotóxica
 - III - Imunocomplexos
 - IV - Hipersensibilidade retardada
- Não imunológicas

A administração de penicilina, pode ainda desencadear as seguintes alterações:

Hematológicas

1. Anemia hemolítica
2. Leucopenia com neutropenia
3. Trombocitopenia
4. Alterações da coagulação

A ocorrência de anemia hemolítica é devida à ligação do fármaco às proteínas da membrana celular do glóbulo rubro. ¹⁶ O anticorpo envolvido é geral-

mente da classe IgG, ¹⁷ embora anticorpos anti-penicilina IgM e IgA tenham sido implicados. ¹⁸ O teste de Coombs directo é positivo em cerca de 3% dos doentes tratados com altas doses (10-20 milhões U/dia, por via endovenosa); ¹⁹ apenas uma pequena percentagem desenvolve anemia hemolítica. ²⁰ Alguns investigadores observaram níveis elevados de imunocomplexos circulantes em associação com o teste de Coombs positivo. ²¹ A hemólise é geralmente extravascular; ²⁰ quando é intravascular existe também activação do complemento. ²²

O aparecimento de leucopenia e neutropenia parece envolver mecanismos imunológicos e tóxicos. ²³ Detectou-se no soro dos doentes tratados a presença de anticorpos anti-neutrófilo capazes de opsonizar os neutrófilos; ²⁴ no entanto outros autores explicam a neutropenia por inibição não imunológica, dose-dependente, das células precursoras mieloides. ²⁵

A trombocitopenia parece ser mediada imunologicamente embora os mecanismos não sejam ainda bem conhecidos. ²⁶

Também têm sido referidas alterações da coagulação, síndrome hemolítico-urémico e inibição do factor VIII. ²⁷⁻²⁹

Renais

O aparecimento de insuficiência renal aguda no decurso do tratamento, pode traduzir a existência de glomerulonefrite e/ou nefrite intersticial. ³⁰⁻³²

O início de insuficiência renal, febre, "rash", artralguas, hematúria, proteinúria, piúria, eosinofília e eosinofilia sanguínea caracterizam a nefrite intersticial. ³¹ A patogénese desta é desconhecida, no entanto, os mecanismos imunológicos celulares e humorais parecem ser importantes, uma vez que existe deposição de imunoglobulinas, C3 e células mononucleares ao longo da membrana basal. ²

Cutâneas

As manifestações cutâneas mais comuns surgem sob a forma de "rash" maculo-papular, com início entre o 6.º e 11.º dias de terapêutica; ¹ em 25% dos casos encontra-se associado a títulos elevados de anticorpos IgM com especificidade peniciloica ³³ e em 50% a anticorpos IgG para estruturas intercelulares epiteliais. ³⁴ A dermatite de contacto também pode ocorrer e o mecanismo imunológico envolve a reacção tipo IV de Gell e Coombs. ¹

A penicilina tem sido implicada na patogénese de outras doenças cutâneas tais como: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica, eritema nodoso, angéite

necrotizante, pênfigo vulgar e urticária crônica, ² embora os mecanismos imunológicos não sejam conhecidos. ³⁵

Pulmonares

As manifestações pulmonares são pouco frequentes. Verificou-se a ocorrência de infiltrados pulmonares com eosinofilia periférica no decurso da terapêutica, ¹⁵ assim como asma brônquica após inalação de penicilina. ³⁶

Outras Manifestações

A penicilina parece ser a causa mais comum de reacções do tipo da doença do soro. ³⁷ Um síndrome caracterizado por urticária recorrente e artralguas pode surgir após 2 a 15 semanas de suspensão da terapêutica. Este é devido à existência de anticorpos anti-penicilina IgG, IgM e IgE com especificidade para os determinantes antigénicos major e minor. ²

DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A história clínica é essencial para caracterizar o tipo de reacção e mecanismo(s) envolvido(s).

Os testes cutâneos (Tc) (prick e intradérmicos) (Quadro II), são os que se têm mostrado mais eficazes na avaliação da hipersensibilidade à penicilina, ² detectando cerca de 100% dos indivíduos de alto

risco. ^{2, 41} Estão indicados apenas quando haja necessidade absoluta e imediata de terapêutica. ^{2, 38} A sua constituição deve englobar o determinante major e a mistura de determinantes minor. ² Desde que sejam realizados correctamente, o risco de reacções graves é muito pequeno, ² no entanto pode ocorrer sensibilização dos doentes. ⁴² Os Tc prick são considerados positivos quando a pápula é maior ou igual à obtida com o controle positivo. Os Tc intradérmicos são positivos quando a pápula, com halo de eritema, é pelo menos 1 a 2 mm maior (nos 2 diâmetros perpendiculares) que a pápula inicial ou o controle. ⁴³ O tempo de intervalo entre as reacções e a sua realização pode influenciar os resultados: ⁴³ quanto maior for esse intervalo menor a incidência de respostas positivas. ⁴⁴ Segundo vários autores, se os Tc são positivos, o risco de ocorrência de reacção alérgica, varia entre 65% e 73%; ⁴⁵⁻⁴⁸ doentes com reactividade à mistura de determinantes minor parecem ter um risco mais elevado para anafilaxia do que os que têm reactividade aos determinantes major. ³ Se os Tc são negativos é aconselhável a administração de uma pequena dose de penicilina, e se após uma hora não tiver ocorrido reacção, poderá ser administrada a dose total, mantendo o doente em observação (apenas cerca de 3% destes doentes têm reacções alérgicas). ^{43, 49}

Há autores que são de opinião de que quando existe uma história de hipersensibilidade à penicilina (especialmente se esta sugere uma reacção de hipersensibilidade de tipo IV, segundo a classificação de Gell e Coombs), devem ser também realizados testes tipo "patch". ⁵⁰

A determinação de IgE total pode ter algum valor no diagnóstico das reacções agudas, uma vez que está significativamente aumentada. ⁵¹

A pesquisa de anticorpos IgE específicos pode identificar, sem risco, doentes sensíveis à penicilina; ^{52, 53} existe no entanto uma maior percentagem de falsos negativos; ^{2, 54} pode ser útil na confirmação da etiologia da morte por choque anafilático. ⁵⁵

O teste de provocação (conjuntival, intradérmico, intramuscular ou endovenoso) com o fármaco suspeito pode dar origem a reacções fatais e está formalmente contra-indicado. ¹

O fármaco de escolha para o doente alérgico à penicilina é um antibiótico não beta-lactâmico que exerça um efeito satisfatório. ²

Estudos preliminares indicam que os antibióticos beta-lactâmicos monocíclicos (ex: aztreonam) têm uma reactividade cruzada muito pequena com os restantes fármacos beta-lactâmicos já conhecidos. ⁵⁶

QUADRO II
TESTES CUTÂNEOS ^{38, 39, 40}

FÁRMACO	TESTE	CONCENTRAÇÃO	VOLUME
Penicilina G	Prick ID	10.000 U/ml	1 gota
		100 U/ml	0,02 ml
		1000U/ml	0,02 ml
		10.000 U/ml	0,02 ml
(Peniciloil) Polilisina	Prick ID	6×10^{-5} mol/L ⁵	1 gota
		6×10^{-5} mol/L ⁵	0,02 ml
Determinantes minor	Prick ID	10^{-2} mol/L	1 gota
		10^{-2} mol/L	0,02 ml
Outros fármacos	Prick	0,025 mg/ml	1 gota
		0,25 mg/ml	1 gota
		2,5 mg/ml	1 gota
	ID	25 mg/ml	1 gota
		2,5 mg/ml	0,02 ml
		25 mg/ml	0,02 ml

Doentes com história de reacções alérgicas à penicilina são candidatos a dessensibilização se se verificarem as condições referidas no Quadro III. ⁵⁷

QUADRO III
CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA SE PROCEDER À
DESSENSIBILIZAÇÃO COM PENICILINA

- 1 - Testes cutâneos positivos à penicilina.
- 2 - Infecção com um microorganismo sensível a um antibiótico beta-lactâmico.
- 3 - Inexistência de antibiótico alternativo.
- 4 - Infecção que põe em perigo a vida do doente.
- 5 - Risco de ocorrência de reacção alérgica fatal menor do que o risco de infecção fatal.

QUADRO IV
DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL COM PENICILINA ⁶⁴

DOSE * (n.º)	UNIDADES ADMINISTRADAS	VIA
1	100	oral
2	200	oral
3	400	oral
4	800	oral
5	1600	oral
6	3200	oral
7	6400	oral
8	12800	oral
9	25000	oral
10	50000	oral
11	100000	oral
12	200000	oral
13	400000	oral
14	200000	SC
15	400000	SC
16	800000	SC
17	1000000	IM
18	Doses terapêuticas (contínuas)	IV

* Doses administrados com 15 minutos de intervalo, a não ser que ocorram reacções sistémicas.

Este procedimento também pode estar indicado quando há doença ocupacional desencadeada por este fármaco (ex: enfermeiros e trabalhadores com plantas produtoras de penicilina). ^{58,59} Doentes com dermatite esfoliativa não devem ser dessensibilizados. ¹¹

Têm sido propostos vários métodos de dessensibilização: oral, ⁶⁰ subcutâneo, ⁶¹ intramuscular ⁶² e endovenoso. ⁶³ Não é aconselhado qualquer tratamento preventivo, para que a reacção possa ser rapidamente reconhecida. ^{2, 57} Nos quadros IV a VII apresentam-se os vários esquemas de dessensibilização. A forma oral é eficaz e parece ser a forma mais segura; é também um método aceitável nas grávidas. ^{12, 57, 60, 64, 65} Se o doente não tolera medicação oral ou se o antibiótico necessário não existe na forma oral deve ser realizada a dessensibilização parentérica. ⁶⁵ Logo que seja atingida a dose total, o tratamento deve prosseguir de imediato. ² Após a dessensibilização as concentrações de penicilina devem ser mantidas elevadas para suprimir qualquer reacção IgE dependente. Se não for uma dose a dessensibilização deve ser repetida; ¹ as preparações de libertação lenta parecem ser capazes de a sustentar por 3 semanas. ⁶⁰

O doente deve manter-se em observação durante 48 a 72 horas após o início da terapêutica. ²

QUADRO V
DESSENSIBILIZAÇÃO PARENTÉRICA COM
PENICILINA G ³⁹

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO Unidades/ml	VOLUME (ml)
1	100	0,05
2	100	0,1
3	100	0,2
4	100	0,4
5	100	0,8
6	1000	0,15
7	1000	0,3
8	1000	0,6
9	1000	1,0
10	10000	0,2
11	10000	0,4
12	10000	0,8
13	100000	0,15
14	100000	0,3
15	100000	0,6
16	100000	1,0
17	1000000	0,2
18	1000000	0,4

* Doses administradas com 15 minutos de intervalo, a não ser que ocorram reacções sistémicas.

QUADRO VI
DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL COM ANTIBIÓTICOS
BETA-LACTÂMICOS ⁶⁵

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO (mg/ml)	VOLUME (ml)
1	0,5	0,1
2	0,5	0,2
3	0,5	0,4
4	0,5	0,8
5	0,5	1,6
6	0,5	3,2
7	0,5	6,4
8	5,0	1,2
9	5,0	2,4
10	5,0	4,8
11	50,0	1,0
12	50,0	2,0
13	50,0	4,0
14	50,0	8,0

Observar o doente durante 30 minutos; se não ocorrer reacção, administrar 1 gr. do mesmo fármaco, por via e.v.

* intervalo entre as doses: 15 minutos; a dose deve ser diluída em 30 ml de água, para ser ingerida.

QUADRO VII
DESSENSIBILIZAÇÃO PARENTÉRICA COM
ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS ⁶⁵

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO (mg/ml)	VOLUME (ml)
1	0,1	0,1
2	0,1	0,2
3	0,1	0,4
4	0,1	0,8
5	1	0,16
6	1	0,32
7	1	0,64
8	10	0,12
9	10	0,24
10	10	0,48
11	100	0,1
12	100	0,2
13	100	0,4
14	100	0,8
15	1000	0,16
16	1000	0,32
17	1000	0,64

Observar o doente durante 30 minutos; se não ocorrer reacção, administrar 1 gr. do mesmo fármaco, por via e.v.

* as doses poderão ser administradas por via SC, IM ou EV; intervalo entre as doses: 15 minutos

No Quadro VIII apresentam-se as complicações que podem surgir na sequência da dessensibilização.

QUADRO VIII
COMPLICAÇÕES DA DESSENSIBILIZAÇÃO E
RESPECTIVA ORIENTAÇÃO TERAPÉUTICA

COMPLICAÇÕES	ORIENTAÇÃO
Manifestações hematológicas • Anemia hemolítica ⁶⁴	Se ocorrer hemólise significativa dever ser interrompido o tratamento. ²
• Leucopenia ²³ • Neutropenia ²³ • Trombocitopenia ²⁶ • Alterações de coagulação ²⁷ • Doença do soro ⁶⁴	Interromper o tratamento quando clinicamente justificado.
Manifestações renais • Nefrite intersticial ⁶⁴	Interromper o tratamento. ⁶⁷ pode ser necessário o recurso à diálise. ² O uso de corticosteróides é controverso. ⁶⁸
Manifestações cutâneas	De acordo com o tipo de manifestação, ponderar a suspensão da terapêutica; ⁶⁹ poderá ser útil o tratamento com anti-histamínicos ⁷⁰ e corticosteróides.
Manifestações cardiopulmonares • Quadro clínico associado a infiltrados pulmonares e eosinofilia periférica ¹⁵	Interrupção da terapêutica e tratamento sintomático.
• Anafilaxia	Interrupção imediata do tratamento e instituição de medidas adequadas à situação.

Nas alergias ocupacionais ou em casos em que é necessário o tratamento de manutenção (ex: fibrose cística, neutropenia crónica) ^{54, 64, 71} os doentes são dessensibilizados e em seguida mantêm-se a fazer penicilina oral diariamente; ⁵⁴ uma vez interrompendo o tratamento, o doente deve ser avisado de que pode tornar-se de novo alérgico. ²

Finalmente salienta-se que os doentes com história de reacção à penicilina ou que tiveram Tc positivos devem ser avisados que não a devem tomar e devem usar uma placa com esta informação.

BIBLIOGRAFIA

1. Rocklin RE: Penicillin reactions. Desensitize or discontinue? *Hospital Practice* January 1986; 30: 75-89.
2. Erffmeyer JE: Penicillin Allergy. *Clin Rev Allergy* 1986; 4: 171-188.
3. Levine BB: Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *New Engl J Med* 1966; 275: 1115-1125.
4. Abraham GN, Petz LD, Fudenberg HH: Immunohaematologic crossallergenicity between penicillin and cephalotin in humans. *Clin Exp Immunol* 1968; 3: 343-357.

5. **Wagelie RG, Duker CD, Govern JP:** Antigenicity and crossreactivity of 6-aminopenicillanic acid and penicillin G. *J Allergy* 1963; 34: 489-497.
6. **Patterson R, De Swarte RD, Greenberger PA et al:** Drug allergy and protocols for management of drug allergies. *N Engl J Allergy Proc* 1986; 7: 325.
7. **Idsoe O, Guthe T, Willcox RR et al:** Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Org* 1968; 38: 159-188.
8. **Sogn DD:** Prevention of allergic reactions to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 76: 1051-1052.
9. **Spengler H, Weck AL:** Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man. *Monogr Allergy* 1977; 11: 116-123.
10. **Green GR, Rosenblum A:** Report of the penicillin study group - American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 331-343.
11. **Sogn DD:** Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 589-593.
12. **Herman R, Jick H:** Cutaneous reaction rates to penicillins - oral versus parenteral. *Cutis* 1979; 24: 232.
13. **Weinstein L, Weinstein AJ:** The pathophysiology and pathoanatomy reactions to anti-microbial agents. *Adv Intern Med* 1979; 19: 109.
14. **De Swarte RD:** Drug-Allergy. In Allergic Diseases - Diagnosis and management. Patterson R, Philadelphia, Toronto, JB. *Lippincott Company*, 1973; 393.
15. **Reechlins, Loveless MH, Kane EG:** Loeffler's Syndrome following penicillin therapy. *Ann Intern Med* 1953; 28: 113-120.
16. **Josephson AS, Kaplan A:** Interaction of penicillin and erythrocytes. *J Immunol* 1967; 98: 293-302.
17. **Levine B, Redmond A:** Immunochemical mechanisms of penicillin-induced Coombs positivity and hemolytic anemia in man. *Int Arch Allergy* 1967; 21: 594-606.
18. **Bird WG, Wingham J, Gunstone RF et al:** Acute haemolytic anemia due to IgM and IgA penicillin antibody. *Lancet* 1975; 11: 462.
19. **Worledge SM:** Immune drug-induced hemolytic anemias. *Semin Hematol* 1973; 10: 327-344.
20. **Garraty G, Petz LD:** Drug-induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975; 58: 398-407.
21. **Funicella T, Weinger RS, Moake JL et al:** Penicillin-induced immunohemolytic anemia associated with circulating immune complexes. *Am J Hematol* 1977; 3: 219-223.
22. **Kerr RO, Cardamone J, Dalmassa AP et al:** Two mechanisms of erythrocyte destruction in penicillin-induced hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1972; 287: 1322-1325.
23. **Bang NV, Kammer RB:** Hematologic complications associated with B-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983 (Supp. 2): 380-393.
24. **Neftel KA, Walti M, Spengler H et al:** Neutropenia after penicillins: toxic or immunomediated? *Klin Wochenschr* 1981; 59: 877-888.
25. **Neftel KA, Muller MR, Hansen SP et al:** More on penicillin-induced leucopenia. *N Engl J Med* 1983; 308: 901.
26. **Aster RH:** Trombocytopenia due to enhanced platelet destruction. In Hematology. Williams WJ et al, Second edition, *NY MC Graw-Hill*, 1977; 1326-1359.
27. **Andrassy K, Ritz E, Hasper B et al:** Penicillin-induced coagulation disorder. *Lancet* 1976; 11: 1039-1041.
28. **Brandslund I, Peterson PH, Strunge P et al:** Haemolytic uremic syndrome and accumulation of haemoglobin haptoglobin complexes in plasma in serum sickness caused by penicillin drugs. *Haemostasis* 1980; 9: 192-203.
29. **Klein KG, Parkin JD, Madarcs F:** Studies on an acquired inhibition of factor VIII induced by penicillin allergy. *Clin Exp Immunol* 1976; 26: 155-161.
30. **Springs M:** Purpura and nephritis after administration of procaine penicillin. *Jama* 1951; 147: 1139-1141.
31. **Carre IJ, Squire JR:** Anuria ascribed to acute tubular necrosis in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1956; 31: 512-522.
32. **Baldwin DS, Levine BB, Maclusky RT et al:** Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 1968; 279: 1245-1252.
33. **Levine BB, Redmond AP, Fellner MJ et al:** Penicillin allergy and the heterogenous immune response of man to benzyl-penicillin. *J Clin Invest* 1966; 15: 1895-1906.
34. **Fellner MJ, Fukuyama K, Moshell A et al:** Intercellular antibodies in blood and epidermis. A histochemical study of IgG immunoglobulins in patients with late reactions to penicillins and their comparison with similar antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Br J Derm* 1973; 89: 115-126.
35. **De Swarte RD:** Drug Allergy. In allergic diseases. Diagnosis and management. Patterson R, II Ed, Philadelphia, J.B. *Lippincott company*, 1980; 452.
36. **Davies RJ, Hendrick DJ, Pepys J:** Asthma due to inhaled chemical agents: ampicillin, benzylpenicillin, 6-aminopenicillanic acid, and related substances. *Clin Allergy* 1974; 44: 227-247.
37. **Frick OL:** Serum sickness. In Allergy Principles and Practice. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. St. Louis, *the C. V. Mosby Company*, 1978; 547.
38. **Adinoff DA:** Penicillin. In Manual of clinical problems in Asthma, Allergy and related disorders. Bukstein DA, Strunk RC; *Little Brown and Company, Boston*, 1984.
39. **Anderson JA, Adikson NF:** Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987; 258: 2891-2899.
40. **De Swarte RD:** Drug allergy. In allergic diseases, diagnosis and management: Patterson R. Philadelphia, *J.B. Lippincott*, 1972.
41. **De Swarte RD, Smith BC:** Allergic reactions to drugs. In Allergy and Clinical Immunology: Lockley RF, Garden City, NY, *Medical Examination Publishing Com.*, 1979; 884.
42. **Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS et al:** Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171.
43. **Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG:** Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 238-244.
44. **Finke SR, Grieco MH, Connel JT et al:** Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med* 1965; 38: 71-82.
45. **Levine BB, Zolov DM:** Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969; 43: 231-244.
46. **Green GR, Roseblum AH, Sweet LC:** Evaluation of penicillin hypersensitivity value of clinical skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G, a cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 339-45.
47. **Parker CW, Shapiro J, Kern M et al:** Hypersensitivity to penicillanic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962; 115: 821-38.
48. **Van Dollen RG:** Skin testing for penicillin allergy. Editorial. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 169.
49. **Ahlstedt S:** Penicillin allergy - can the incidence be reduced? *Allergy* 1984; 39: 151-164.
50. **De Haan P, Bruynzeel DP, Ketel WG:** Onset of penicillin rashes: relation between type of penicillin administered and type of immune reactivity. *Allergy* 1986; 41: 75-78.
51. **Kraft D, Roth A, Mixher P et al:** Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Cl Allergy* 1977; 7: 21-28.
52. **Kraft D, Wide L:** Clinical patterns and results of radioallergosorbent tests (RAST) and skin tests in penicillin allergy. *Br J Dermatol* 1976; 94: 593.

53. **De Haan P, Boorsma DM, Kalsbeek GL:** Penicillin hypersensitivity. Determination and classification of anti-penicillin antibodies by the enzyme-linked immunosorbent assay. *Allergy* 1979; 34: 111.
54. **Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF:** Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 294.
55. **Hoffman DR, Hudson P, Carlyle SJ et al:** Three cases of fatal anaphylaxis to antibiotics in patients with prior histories of allergy to the drug. *Ann Allergy* 1989; 62: 91-93.
56. **Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF:** Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78 (Supp. 2A): 19-26.
57. **Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS et al:** Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered B-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 275.
58. **O'Driscoll BJ:** Desensitization of nurses allergic to penicillin. *Br Med J* 1955; 2: 473.
59. **Pedersen-Bjergaard J:** Specific hyposensitization of patients with penicillin allergy. *Acta Alergol* 1969; 24: 333.
60. **Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB et al:** Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312, 1229-1232.
61. **Erffmeyer JE, Lieberman P:** Management of penicillin allergy in patients with bacterial endocarditis. In treatment of infective Endocarditis: Bisno AL; NY, Gune and Stratton, 1981; 209.
62. **Reisman RE, Rose NR, Witebsky E et al:** Penicillin allergy and desensitization. *J Allergy* 1962; 33: 178-187.
63. **Gorevic PD, Levine BB:** Penicillin Allergy: Prediction, prevention, diagnosis, treatment and desensitization. In Clinical Immunology update: reviews for physicians: Rose WF; Ny, Elsevier Science Publishing, 1985; 117-139.
64. **Stark BJ, Earl HS, Gross GN et al:** Acute and chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 523.
65. **Sullivan TJ:** Drug Allergy. In Allergy principles and practice: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 3.^ª ed, vol II, St.º Louis, Mosby Co., 1988; 1523-1536.
66. **Patterson R, Anderson J:** Allergic reaction to drugs and biologic agents. *JAMA* 1982; 248: 2637-2645.
67. **Linton AL, Clark WF, Driedger AA et al:** Acute interstitial nephritis due to drugs. *Ann Intern Med* 1980; 93: 735-741.
68. **Appel CB:** A decade of penicillin related acute interstitial nephritis - More questions than answers. *Clin Nephrol* 1980; 13: 151-154.
69. **Levine BB:** Skin rashes with penicillin therapy: current management. *N Engl J Med* 1972; 286: 42-43.
70. **Levine BB:** Immunochemical mechanisms of drug allergy. In textbook of Immunopathology. Miescher PA, Muller-Eberhard HJ, 2ª Ed., NY Gune and Stratton, 1976; 403-419.
71. **Brown LA, Goldberg ND, Shearer WT:** Long-term ticarcillin desensitization by the continuous oral administration of penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 51.

Correspondência:

Dr.ª Inês Lopes
 Unidade de Imunoalergologia
 Serviço de Medicina IV - H.S. João
 Alameda Prof. Hernani Monteiro
 4200 PORTO