

REAÇÕES ANAFILÁTICAS A MEDICAMENTOS

Karin Juliana Bitencourt Záros

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa como sendo “qualquer resposta” prejudicial ou indesejável e não intencional a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica.⁽¹⁾

O conceito descrito acima não considera como reações adversas a medicamentos (RAM) efeitos que ocorrem após uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta). Também não inclui reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não adesão a tratamento (uso maior ou menor do que o prescrito).⁽¹⁾

CLASSIFICAÇÃO

As reações adversas podem ser classificadas em tipo A e tipo B. Reações do **Tipo A** são mediadas de uma forma não imune e menos influenciadas por fatores genéticos, sendo as mais comuns; por sua vez, reações do **Tipo B** são frequentemente mediadas pelo sistema imune.^(2,3) A Tabela 1 mostra a comparação entre esses dois tipos de RAM.

TABELA 1. Comparação entre RAM de Tipo A e Tipo B ⁽¹⁾

	Tipo A	Tipo B
Resposta ao medicamento	Efeito exagerado	Efeito bizarro
Reação farmacologicamente previsível	Sim	Não
Reação dependente de dose	Sim (em geral)	Não (em geral)
Incidência	Alta	Baixa
Morbidade	Alta	Baixa
Mortalidade	Baixa	Alta
Manejo	Ajuste de dose	Suspensão do fármaco
Exemplos	Hemorragia por anticoagulantes orais; Hipoglicemia com antidiabéticos;	Choque anafilático por penicilina; Hipertermia maligna por anestésicos gerais.

REAÇÕES ANAFILÁTICAS A MEDICAMENTOS

Em função de algumas reações não se enquadrarem em qualquer dos dois tipos, como as carcinogênicas e as teratogênicas, a classificação foi sendo progressivamente ampliada incluindo outros tipos de reações (Tipos C, D, E e F).⁽¹⁾

De acordo com a gravidade, RAM podem ser classificadas como leves (por exemplo, náusea, cefaleia), moderadas, graves (por exemplo, discrasias sanguíneas) ou letais. Quanto à frequência, podem ser classificadas como muito frequentes, frequentes, pouco frequentes, raras e muito raras.⁽¹⁾

REAÇÕES TIPO B

As reações do Tipo B só ocorrem em pessoas suscetíveis e podem ser classificadas de acordo com a Tabela 2:⁽³⁾

TABELA 2. Classificação das reações do Tipo B⁽³⁾

REAÇÃO	EXEMPLO
Intolerância ao fármaco	Zumbido com pequenas doses de ácido acetilsalicílico
Reações pseudoalérgicas	Reação anafilactoide com opioides ou meios de contraste radiológico
Idiosincrasia farmacológica	Febre medicamentosa induzida por quinidina
Alergia a medicamentos	Anafilaxia com penicilina

ALERGIA A MEDICAMENTOS

É definida pela OMS como uma reação de hipersensibilidade a medicamentos mediada imunologicamente.⁽⁴⁾

Uma alergia é uma RAM que resulta de prévia sensibilização a um componente químico particular ou a um que seja estruturalmente similar.⁽⁵⁾ Alergia a medicamentos é responsável por **6% a 10% das RAM**. A maioria destes eventos imunes são mediados por imunoglobulinas E (IgE) ou células T ativadas.⁽⁴⁾ Exemplos de alergias a medicamentos são descritos na Tabela 3.

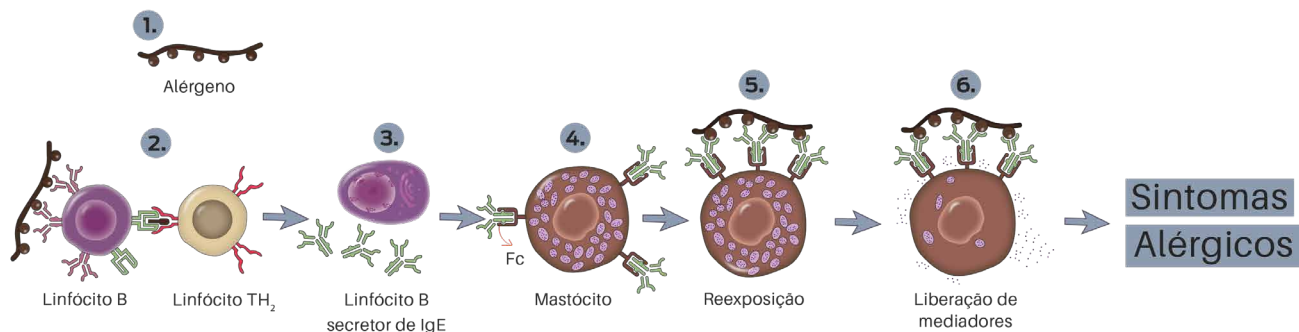
TABELA 3. Exemplos de alergias a medicamentos⁽⁴⁾

Reações anafiláticas com o uso de antibióticos betalactâmicos
Hepatite por halotano
Síndrome de Stevens-Johnson com o uso de carbamazepina
Trombocitopenia induzida por heparina
Síndrome de hipersensibilidade por alopurinol
Doença do soro por fenitoína

Para um componente químico de baixo peso molecular, como, por exemplo, um fármaco, causar uma reação alérgica, ele ou seu metabólito geralmente age como um hapteno, que se combina com uma proteína endógena para formar um complexo antigênico. Tais antígenos induzem a síntese de anticorpos, geralmente após um período latente de pelo menos 1-2 semanas. A exposição subsequente ao componente químico (**reexposição**) resulta em uma interação antígeno-anticorpo que promove as manifestações típicas de alergia:⁽⁵⁾ vasodilatação, edema e resposta inflamatória (Figura 1).⁽⁴⁾

As reações alérgicas a medicamentos são classificadas em imediatas ou tardias. Reações imediatas são aquelas que culminam na produção de uma resposta mediada por IgE. Ocorrem geralmente dentro de uma hora da primeira reexposição a um fármaco imunogênico. Estas reações podem ser limitadas a órgãos isolados, tipicamente na mucosa nasal (rinite), trato respiratório (asma aguda), pele (urticária) ou trato gastrointestinal ou podem envolver múltiplos órgãos simultaneamente, a denominada **anafilaxia**.⁽⁴⁾

Reações alérgicas tardias constituem uma categoria mais ampla de eventos.⁽⁴⁾ São reações mediadas por células T que são sensibilizadas após o contato com um antígeno específico (por exemplo, um fármaco) e são ativadas pela reexposição a este antígeno. Ocorre dano tecidual por meio de efeitos tóxicos diretos ou pela liberação de citocinas.⁽⁶⁾ Essas reações ocorrem pelo menos uma hora e até semanas ou meses após a reexposição ao fármaco e se manifestam como exantemas maculopapulares ou urticária tardia.⁽⁴⁾



Fonte: Adaptado da referência 19

Figura 1. Reação de hipersensibilidade: **1.** Após uma primeira exposição a um alérgeno (por exemplo, fármaco), **2.** ocorre a formação do complexo antigênico o qual é apresentado a **linfócitos TH₂**, responsáveis por **3.** ativar **linfócitos B** que sintetizam e secretam anticorpos **IgE**. **4.** Estes anticorpos IgE, através da porção Fc, se ligam a receptores presentes em **mastócitos** ou **basófilos** sensibilizando-os. **5.** Após reexposição ao alérgeno, mastócitos contendo IgE se ligam ao antígeno (alérgeno) **6.** e ocorre liberação de mediadores inflamatórios (como aminas vasoativas ou citocinas) resultando em sintomas alérgicos.

Principais componentes do sistema imune envolvidos na hipersensibilidade:⁽⁴⁾

Linfócitos T: promovem proteção imune contra vários antígenos extracelulares (células T-helper CD4⁺) ou intracelulares (células T-citotóxicas CD8⁺). O papel principal das células CD4⁺ é estimular outras células na resposta imune. Funcionalmente, as células CD4⁺ podem ser divididas em T-helper tipo 1 (TH₁), T-helper tipo 2 (TH₂), TH₁₇, TH_{FF} e T_{regs}. Células TH₂ secretam interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-10) e **estimulam a produção de linfócitos B**.

Linfócitos B: reconhecem antígenos através de seu anticorpo ou imunoglobulina localizados na superfície celular. Uma vez ativado, o linfócito B se torna uma célula plasmática capaz de **produzir e secretar anticorpos**. Alguns linfócitos B ativados não se diferenciam em células plasmáticas, mas formam células B de memória. Estas respondem a encontros subsequentes com os antígenos, gerando uma resposta mais rápida e vigorosa.

IgE: é a classe menos comum dos anticorpos séricos e desempenha um papel importante nas **alergias**. A maior parte da IgE no organismo está ligada aos receptores Fc nos mastócitos. Quando a IgE na superfície dos mastócitos se liga a um antígeno, ocorre liberação de várias substâncias inflamatórias, por exemplo, histamina. O efeito desta ligação é o **estímulo da inflamação**.

Mastócitos: atuam principalmente liberando mediadores inflamatórios. São especialmente abundantes na pele, pulmões, mucosa nasal e tecido conectivo. Seus grânulos contêm grandes quantidades de mediadores pré-formados, entre eles, histamina. São células teciduais predominantemente associadas com inflamação mediada por IgE.

Basófilos: assim como os mastócitos, atuam principalmente liberando mediadores inflamatórios. Também expressam alta afinidade por receptores Fc de IgE, porém são tipicamente encontrados na corrente sanguínea.

FATORES RELACIONADOS AO RISCO OU GRAVIDADE DE REAÇÕES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Alguns fatores influenciam a probabilidade de alergia a medicamentos como a **composição química do fármaco**, possível **presença de proteínas de origem não humana** (por exemplo, anticorpos monoclonais quiméricos) ou **excipientes antigênicos** (por exemplo, óleo de amendoim, sulfitos), a **via de administração** e a **sensibilidade do indivíduo** determinada por fatores genéticos ou ambientais.⁽⁴⁾

A via de administração oral é a mais segura, enquanto que a via injetável é a mais arriscada para administração de fármacos em indivíduos sensíveis.⁽⁴⁾

ANAFILAXIA

É definida como uma reação alérgica, principalmente mediada por **IgE**, sistêmica, de instauração rápida e potencialmente fatal, com mecanismos, manifestações clínicas e severidade variáveis. Medicamentos, alimentos e picadas de insetos causam a maioria dos episódios.⁽⁷⁾

Na maioria dos pacientes os **sinais e sintomas iniciais de anafilaxia** ocorrem na **pele** (vermelhidão, prurido, urticária e angioedema). Na sequência, os sintomas mais comuns são **respiratórios** (sensação de aperto na garganta e no peito, disfagia, disfonia e rouquidão, tosse, falta de ar, dispneia, congestão, rinorreia e espirros) seguidos de **tontura, hipotensão e sintomas gastrintestinais** (náusea, dor abdominal, vômito e diarreia). Cerca de 10% a 30% dos pacientes desenvolvem hipotensão. Reações adicionais incluem síncope, estado mental alterado, dor no peito e disritmia. Casos fatais frequentemente resultam de obstrução das vias aéreas, tanto na laringe como nos pulmões.⁽⁴⁾

A incidência é estimada em cerca de 10 a 20 episódios de anafilaxia para cada 100.000 pessoas por ano e não há fatores que permitam prever o curso de uma reação quanto à duração, gravidade ou recorrência.⁽⁷⁾

FÁRMACOS QUE PODEM CAUSAR ANAFILAXIA

Embora muitos fármacos possam causar anafilaxia, os mais comumente relatados são **penicilinas, ácido acetilsalicílico e outros AINÉs e insulinas**.⁽⁴⁾

Agentes quimioterápicos estão implicados em reações de hipersensibilidade em 5% a 15% de pacientes que os recebem. Até 65% de pacientes recebendo **asparaginase** apresentam reações de hipersensibilidade imediata como urticária e anafilaxia.⁽⁴⁾

A prevalência de alergia ou reações de hipersensibilidade à **clorexidina** não é conhecida, porém casos que variam desde anafilaxia até dermatite de contato foram relatados nos últimos 10 anos. A sensibilização a este fármaco é mais comumente associada com a aplicação em membranas mucosas.⁽⁴⁾

Agentes biológicos (por exemplo **anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes**) são derivados de fontes vivas tais como leveduras, bactérias, células animais; diferente de agentes não biológicos, estas proteínas podem servir como antígenos completos. Podem ser citados como exemplos insulina, eritropoietina, betainterferona, hormônio do crescimento humano, infliximabe, cetuximabe, rituximabe e omalizumabe. Reações imunológicas a esses agentes variam desde reações leves no local da injeção ou infusão até anafilaxia.⁽⁴⁾

ANAFILAXIA À PENICILINA

Dentre todos os fármacos, as penicilinas são as mais frequentemente responsáveis por anafilaxia.⁽⁵⁾

A sensibilização às penicilinas resulta de **exposição prévia ao fármaco ou a seus produtos de degradação**. No entanto, reações de hipersensibilidade imediatas foram relatadas em pacientes que receberam penicilina em uma primeira administração.⁽⁸⁾ Nestes casos, a exposição prévia pode ter sido em decorrência de fontes ambientais de penicilina, traços vestigiais presentes em leite ou alimentos derivados de animais tratados com o fármaco, uso de seringas ou conjuntos de infusão contaminados por penicilina ou vacinas de vírus contendo penicilina.^(5,8)

Desde a introdução de penicilina no arsenal terapêutico há mais de 60 anos, vários estudos sobre as possíveis reações adversas ao seu uso têm sido relatados. A incidência de reação alérgica à penicilina é estimada em 2% por curso de tratamento. Por outro lado, a ocorrência de reações anafiláticas, como edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque é **rara**, sendo estimada entre **0,01 a 0,05%**, com taxa de mortalidade consequente a estes episódios de **0,0015 a 0,002%**.⁽⁹⁾

PACIENTES COM RISCO PARA REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À PENICILINA

Pacientes que tiveram uma reação de **hipersensibilidade prévia** a uma penicilina têm **maior risco** para desenvolver uma reação grave caso um dos fármacos seja administrado novamente.⁽⁸⁾

Alguns especialistas dizem que reações de hipersensibilidade a antibióticos são mais frequentes em indivíduos **atópicos**⁽⁸⁾ (aqueles que apresentam tendência hereditária a desenvolver manifestações alérgicas)⁽¹⁾ e que eles apresentam maior risco de desenvolver reações de hipersensibilidade a penicilinas. No entanto, resultados de estudos recentes indicam que não há correlação entre hipersensibilidade à penicilina e história pessoal ou familiar de alergia.⁽⁸⁾

Uma incidência maior de reações de hipersensibilidade (por exemplo, febre, erupções cutâneas, angioedema, anafilaxia) ocorre em pacientes com **fibrose cística** recebendo penicilinas de amplo espectro do que em outros pacientes recebendo os fármacos. Não é de conhecimento se isso ocorre com todas as penicilinas, entretanto, foi sugerido que pacientes com fibrose cística têm risco aumentado para reações de hipersensibilidade a penicilinas uma vez que recebem uma exposição cumulativa maior que outros pacientes e possuem taxa maior de resposta imune generalizada e atopia.⁽⁸⁾

REAÇÃO CRUZADA ENTRE MEDICAMENTOS BETALACTÂMICOS

Betalactâmicos são antimicrobianos que possuem tanto estrutura como mecanismo de ação em comum. Promovem a inibição da síntese do peptidogli-

cano, último passo da síntese da parede bacteriana. A parede malformada ocasiona lise da bactéria (ação bactericida). O grupo inclui penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos (Tabela 4).^(1,5)

TABELA 4. Exemplos de representantes dos antibióticos betalactâmicos⁽¹⁾

PENICILINAS
Benzilpenicilina
Ampicilina
Amoxicilina
Oxacilina
Piperacilina
CEFALOSPORINAS
Primeira geração: cefazolina, cefalotina, cefadroxila e cefalexina
Segunda geração: cefoxitina, cefaclor, cefuroxima, cefamandol
Terceira geração: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona
Quarta geração: cefepima
Quinta geração: ceftobiprol, ceftarolina
CARBAPENÊMICOS
Imipeném
Meropeném
Ertapeném
MONOBACTÂMICOS
Aztreonam

Há evidência clínica e laboratorial de **reação cruzada entre penicilinas**. Embora ela não seja absoluta, deve-se considerar que uma vez que o paciente apresentou reação de hipersensibilidade a uma penicilina, será potencialmente hipersensível a todas as penicilinas disponíveis.⁽⁸⁾

Pacientes que são alérgicos a penicilinas, como benzilpenicilina, também podem ser sensíveis a outros betalactâmicos. A exata incidência de reação cruzada entre cefalosporinas (como cefalexina) e penicilinas não é conhecida, mas acredita-se que seja baixa. Estimativas atuais de risco de reação cruzada entre penicilina e cefalosporinas de primeira e de segunda geração estão

REAÇÕES ANAFILÁTICAS A MEDICAMENTOS

entre 5% a 7,5% e são menores que 1% entre penicilina e cefalosporinas de terceira e quarta geração.⁽⁴⁾

A maior taxa de reação cruzada entre penicilina e cefalosporinas de primeira geração foi atribuída a **similaridades na cadeia lateral R1** destes agentes (Tabela 5). Ela é conectada ao anel betalactâmico aberto, influenciando assim a antigenicidade dos fármacos. Similaridades na cadeia lateral R1 devem ser consideradas

quando for analisado o risco de reação cruzada entre penicilinas e cefalosporinas.⁽⁴⁾

Cefalosporinas devem ser evitadas em pacientes com história de alergia imediata à penicilina,⁽⁴⁾ porém, os fármacos podem ser utilizados como alternativa em pacientes hipersensíveis a penicilinas quando a ocorrência de hipersensibilidade for improvável ou a hipersensibilidade for do tipo tardia.⁽⁸⁾

TABELA 5. Estrutura química de penicilinas e cefalosporinas⁽⁵⁾

Estrutura do núcleo das penicilinas		Estrutura do núcleo das cefalosporinas	
Estrutura química da cadeia lateral R1			
Penicilina G		Cefadroxila	
Penicilina V		Cefazolina	
Meticilina		Cefalexina	

O risco de reação cruzada entre penicilinas e carbapenêmicos parece ser muito menor do que o descrito originalmente. Estimativas atuais variam de 0,9% a 11%. Baseados em resultados de estudos, a prática de evitar o uso de carbapenêmicos em pacientes com história de alergia à penicilina deve ser reconsiderada.⁽⁴⁾

Dos monobactâmicos, aztreonam possui fraca reação cruzada com penicilina e pode ser administrado com segurança na maioria dos pacientes alérgicos à penicilina.⁽⁴⁾

TESTE CUTÂNEO DE ALERGIA À PENICILINA

O teste cutâneo de alergia à penicilina é um **bioensaio** que detecta a presença de IgE específica ao alergênio em mastócitos de um paciente.⁽¹⁰⁾

Órgãos internacionais, como o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, **recomendam** a utilização do teste cutâneo de alergia à penicilina a fim de reduzir o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro.⁽¹⁰⁾

O teste geralmente é realizado com reagen-

tes como peniciloil-polilisina (PPL), como determinante maior, e penicilina G, peniciloato e peniloato, como determinantes menores.⁽¹⁰⁾ Esses reagentes não estão disponíveis em nosso meio.⁽¹¹⁾

A maioria dos pacientes alérgicos à penicilina não são alérgicos à molécula intacta, mas sim aos seus produtos de degradação. Por isso, o teste cutâneo com uma solução simples do fármaco, como normalmente é administrado, não é adequado para identificar a alergia nos pacientes.⁽¹⁰⁾

No Brasil, empregava-se teste dérmico com diluição da própria apresentação comercial de penicilina nas ocasiões em que o fármaco seria insubstituível. Alguns autores consideram uma **abordagem ineficaz** para detectar com segurança e eficácia a existência de alergia. Há diversos alérgenos derivados da própria penicilina que não seriam detectados no teste.⁽¹⁾

Além disso, o teste não previa o risco de reações tardias ou a maioria das reações dermatológicas⁽⁴⁾ e era pouco útil no rastreamento generalizado de pacientes sem história prévia.⁽¹¹⁾

Quando for imprescindível a administração de penicilina em casos suspeitos de alergia, cabe fazê-la em ambiente adequado para pronto atendimento de alergia grave.⁽¹⁾

DETECÇÃO E MONITORAMENTO DE RAM

Reconhecimento de reações do Tipo B pode ser **difícil**, a menos que se relatem reações semelhantes anteriores. A suspeita cresce com a regressão do quadro mediante suspensão de tratamento, mas isto pode levar algum tempo em certos casos e, ocasionalmente, a reação é irreversível.⁽¹⁾

Reações não alérgicas a medicamentos podem ser parecidas com uma alergia a medicamentos, levando a uma **rotulagem incorreta** dos pacientes. Isso se deve em parte ao uso excessivo do termo “alergia”.⁽¹²⁾

Estima-se que 90% dos pacientes que afirmam ter reação alérgica a betalactâmicos tenham uma rotulagem incorreta de alergia à penicilina. Este sobrediagnóstico pode ser devido a reações adversas dos fármacos, tais como náuseas. Além dis-

so, os sintomas da condição pela qual o paciente está sendo tratado por exemplo, febre e diarreia (que são reações da infecção),⁽¹³⁾ podem ser diagnosticados erroneamente como alergia a medicamento.⁽¹⁴⁾

Pacientes rotulados com alergia à penicilina geralmente recebem antibióticos de **amplo espectro** de segunda linha e, por isso, têm um risco aumentado para desenvolvimento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina e *Clostridium difficile*.⁽¹⁴⁾ Além do risco aumentado para resistência a antibióticos, o uso de agentes de amplo espectro está associado a maiores custos e antibioticoterapia de qualidade inferior.⁽¹⁵⁾

O **histórico do paciente** rotulado como alérgico a penicilinas é um importante componente quando é feita a avaliação de RAM. A correta identificação dos pacientes que verdadeiramente não apresentam alergia à penicilina pode diminuir o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro. Exemplos de perguntas que podem ser feitas são descritos abaixo:⁽¹⁵⁾

Qual medicamento o paciente estava tomando quando aconteceu a reação?

Que tipo de reação aconteceu?

Há quanto tempo aconteceu a reação?

Qual foi o manejo realizado?

Qual foi o resultado?

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE RAM

Deve-se, sempre que possível, evitar medicamentos com alto potencial imunogênico em pacientes com asma brônquica ou história prévia de alergias. Para determinadas reações alérgicas, terapia de dessensibilização, com aumento gradual da dose, tem sido proposta.⁽¹⁾

Também formulações injetáveis não devem ser escolhidas em detrimento das orais que apresentam menor risco de hipersensibilidade.⁽¹⁾

Os **princípios básicos do manejo de reações**

REAÇÕES ANAFILÁTICAS A MEDICAMENTOS

alérgicas a fármacos incluem (a) descontinuação da medicação ou do agente quando possível; (b) tratamento dos sinais e sintomas clínicos adversos; e (c) substituição, se necessário, por outro agente.⁽⁴⁾

Anafilaxia requer pronto tratamento para minimizar o risco de grave morbidade ou morte. Epinefrina permanece como fármaco de primeira escolha para evitar broncoconstrição e vasodilatação periférica que leva à hipotensão. Fluidos intravenosos devem ser administrados numa tentativa de prevenir o choque. Outros agentes podem ser necessários para o tratamento de reações anafiláticas, como por exemplo, corticosteroides, bloqueadores de receptores de histamina (H₁)⁽⁴⁾ e salbutamol (por inalação) para broncoespasmo em casos de asma.⁽¹⁶⁾ Todos esses procedimentos são realizados em ambiente hospitalar.

ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS INJETÁVEIS EM FARMÁCIAS

Medicamentos antimicrobianos injetáveis, como por exemplo, benzilpenicilina e ceftriaxona, podem ser administrados em farmácias, desde que não sejam de uso exclusivo hospitalar. A administração deve ser feita mediante apresentação da receita, a qual é avaliada pelo farmacêutico.^(17,18)

De acordo com a legislação, quando forem detectados histórico anterior de reações alérgicas ou outras condições, como doenças cardiovasculares ou pulmonares, diabetes, distúrbios de coagulação, gravidez não informada ao prescritor, o paciente deve ser orientado a procurar um serviço de pronto atendimento médico ou de emergência para receber a aplicação.⁽¹⁸⁾

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 03 - Ano XVI - 2019

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr

REFERÊNCIAS:

1. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
2. TRUBIANO, J. A. *et al.* The Three C's of Antibiotic Allergy - Classification, Cross-Reactivity and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*, v. 5, n. 6, p. 1532-1542, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5681410/>>. Acesso em 26 abr. 2019.
3. IBM MICROMEDEX. *Disease - General Medicine*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 22 abr. 2019
4. DIPIRO, J.T. *et al.* *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
5. BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
6. DELVES, P. J. Overview of allergic and atopic disorders. In: BEERS, M. H. *et al.* *The Merck Manual for healthcare professionals*. Disponível em: <[https://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic,-autoimmune,-and-other-hypersensitivity-disorders/overview-of-allergic-and-atopic-disorders?query=delayed hypersensitivity reactions](https://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic,-autoimmune,-and-other-hypersensitivity-disorders/overview-of-allergic-and-atopic-disorders?query=delayed%20hypersensitivity%20reactions)>. Acesso em 24 set. 2019.
7. LONDOÑO, J. *et al.* Anafilaxia: estado del arte. *Iatreia*, v. 31, n. 2, p. 166-179, abr.-jun. 2018. Disponível em: <<http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/328835/20787863>>. Acesso em 29 abr. 2019.
8. McEVOY, G.K. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017.
9. FELIX, M. M. R. *et al.* Parecer técnico da ASBAI sobre o uso da penicilina G em unidades básicas de saúde. *Braz J Allergy Immunol*, v. 2, n. 4, p. 129-131, 2014. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=698>. Acesso em 29 abr. 2019.
10. SOLENSKY, R. Penicillin skin testing. Ago. 2019. In: POST, T.W. (Ed). *UpToDate*. Waltham: UpToDate, 2019. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 05 set. 2019.
11. CAETANO, R. Testes para identificação de reações alérgicas à penicilina. *Boletim farmacoterapêutica*, n. 04, p. 3-9, 2013. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/Farmacoterapeutica_22jan2014.pdf>. Acesso em 26 abr. 2019.
12. SACCO, K. A. *et al.* Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, v. 72, n. 9, p. 1288-1296, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13168>>. Acesso em 19 ago. 2019.
13. BHATTACHARYA, S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res.*, v. 1, n. 1, p. 11-17, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255391/>>. Acesso em 19 ago. 2019.
14. DRUG CONSULT: Beta-lactam allergy considerations. In: IBM MICROMEDEX. *Drugdex*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 19 ago. 2019.
15. UNITED STATES OF AMERICA. Centers for Disease Control and Prevention. *Is it really a penicillin allergy?* Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/pdfs/penicillin-factsheet.pdf>>. Acesso em 19 ago. 2019.
16. WORLD ALLERGY ORGANIZATION. *White Book on Allergy: Update 2013*. Disponível em: <<https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook-2-2013-v8.pdf>>. Acesso em 12 ago. 2019.
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 18 ago. 2009.
18. PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução nº 590, de 05 de setembro de 2014. Estabelece Norma Técnica para abertura, funcionamento, condições físicas, técnicas e sanitárias de farmácias e drogarias no Paraná. *Diário Oficial do Estado do Paraná*, 10 set. 2014.
19. HIPERSENSIBILIDADES e alergias e doenças autoimunes. Disponível em: <https://aprender.ead.unb.br/pluginfile.php/108035/mod_resource/content/1/Hipersensibilidades%20e%20Alergias%20e%20doencas%20autoimunes.pdf>. Acesso em 07 out. 2019.