

Artigos

Testes para identificação de reações alérgicas à penicilina

Dra. Rosângela Caetano

Médica, Professora Adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do Instituto de Medicina Social - UERJ

As reações de hipersensibilidade à penicilina estão entre as reações alérgicas mais comuns a medicamentos^{1,2}, gerando medo e estigma entre profissionais da saúde e a população em geral. Elas se estendem à possibilidade de reações cruzadas com antibióticos beta-lactâmicos e têm contribuído em muitos casos para sua exclusão da prescrição médica e a opção por alternativas de maior custo e efetividade nem sempre superior, resultando em prejuízos no manejo de diversas condições, entre as quais a profilaxia da febre reumática e o tratamento da sífilis. A preocupação tem levado ainda a recomendações de testagem *in vivo* e *in vitro* dos pacientes, muitas vezes de forma indiscriminada e sem relato de quaisquer manifestações alérgicas prévias. São frequentes prescrições médicas com recomendação de administração da penicilina “após teste”, que não raramente é realizado de forma inadequada ou incorreta (por exemplo, pela aplicação direta, sem diluição, do medicamento), terminando por expor os pacientes aos mesmos riscos de reação que seriam submetidos ao utilizar o medicamento prescrito. O trabalho se propõe a discutir brevemente as reações alérgicas associadas ao uso da penicilina e os testes que vêm sendo propostos na sua avaliação.

Contextualizando o problema

As penicilinas podem causar todos os quatro tipos de reações imunológicas propostas por Gell e Coombs (**Quadro 1**), sendo as mais comuns as do tipo I e IV. A via de administração e a frequência de uso são importantes em sua ocorrência, sendo mais comuns com

a administração parenteral e entre os expostos a uso intermitente e repetido do medicamento³.

Quadro 1: Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações alérgicas à penicilina e a outros antibióticos beta-lactâmicos

Mediados por IgE (tipo I)
• Urticária
• Asma
• Angioedema
• Anafilaxia ^a /choque anafilático
Não Mediados por Ig-E
Mediados por anticorpos (citotóxico ou tipo II)
• Anemia hemolítica
• Trombocitopenia
Mediados por complexos imunes (tipo III)
• Síndrome similar à doença do soro
• Vasculites
• Reações específicas em órgãos
Mediados por linfócitos T (tipo IV)
• Exantema maculopapular
• Dermatite de contato
• Síndrome de Stevens-Johnson
• Necrólise epidérmica tóxica
• Reações específicas em órgãos

Fonte: Adaptado de Torres e Blanca², p. 806

Obs.: (a) Sinais e sintomas de anafilaxia incluem: urticária, angioedema, prurido ou rubor generalizado, sibilância, broncoespasmo, edema laringeo, taquicardia, arritmias, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, convulsões.

A frequência exata da incidência de reações alérgicas na população em geral não é bem conhecida, variando entre os países e estudos, de acordo com o padrão de consumo, espectro de reações incluídas e métodos de investigação utilizados. Estudo prospectivo internacional⁴, com seguimento por mais de três anos, de 1.790 pacientes, para determinar a incidência de reações alérgicas à penicilina G benzatina, administrada mensalmente para prevenção de recorrência de febre reumática mostrou que, após 32.430 injeções (2.736 pacientes-anos de observação), 3,2% apresentaram uma reação alérgica, com incidência de anafilaxia de 1,23/10.000 injeções, todas em pacientes acima de 12 anos.

Embora trabalhos mais antigos indicassem frequência variando de 0,7% a 10% dos pacientes tratados⁵, esses valores são muitas vezes sobrestimados por diagnósticos incorretos. Recente *guideline* da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* refere que, embora até 10% dos pacientes possam relatar uma história de reação à penicilina, cerca de 80% a 90% não são verdadeiramente alérgicos quando avaliados por testes cutâneos⁶.

Em estudo realizado por Gadde⁷, testes cutâneos foram positivos em 7,1% dos pacientes com história de reações alérgicas à penicilina e em 1,7% daqueles sem história anterior. Revisão sistemática realizada por Salkind⁸ para determinar a probabilidade de verdadeira alergia à penicilina, considerando uma história clínica cuidadosa e valor diagnóstico adicionado pelos testes cutâneos, observou baixa acurácia da alergia autorelatada, com história positiva de alergia apresentando razão de verossimilhança (LH) positiva de 1,9 (IC 95% 1,5-2,5), enquanto a ausência de histórico mostrava LH negativa de 0,5 (IC 95% 0,4-0,6). Explicações para estas discrepâncias incluem: reações associadas a distúrbios neurovegetativos, caracterizados por ansiedade, medo e sudorese, associados à dor ou à possibilidade de sensação dolorosa frente à administração de quaisquer medicamentos parenterais; reações provocadas por outros medicamentos usados concomitantemente (como anti-inflamatórios não hormonais); reações, sobretudo cutâneas, associadas à infecção subjacente e não ao uso do antibi-

ótico; interações entre agentes infecciosos e o antibiótico; e desconhecimento do antibiótico efetivamente usado em situação prévia. É sabido ainda que anticorpos IgE específicos decaem ao longo do tempo e a alergia à penicilina não é necessariamente por toda a vida^{9,10}.

Mesmo raras, existe risco de reações do tipo imediata graves, e até mesmo de morte, com o uso da penicilina¹¹. Em estudo com crianças e adultos jovens recebendo mensalmente penicilina G benzatina, por uma média de 3,4 anos, a incidência de anafilaxia foi de 1,2/10.000 aplicações, nenhuma das quais ocorrida em menores de 12 anos, e a taxa de letalidade situou-se em torno de 0,001% (1 óbito/100.000 tratamentos)¹².

Para produzir reações alérgicas, a penicilina, substância de baixo peso molecular, precisa se ligar covalentemente a macromoléculas para produzir complexos hapteno-proteína e induzir resposta imune. Seus determinantes antigênicos se dividem em determinante antigênico principal (maior), que corresponde a 95% dos antígenos penicilínicos e é constituído pelo benzilpeniciloil (BPO), resultante da ruptura do anel beta-lactâmico e da ligação com proteínas plasmáticas e teciduais; e determinantes antigênicos secundários (menores), que incluem a própria penicilina e outros metabólitos^{1,13}.

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado, primeiramente por meio de uma história clínica detalhada e cuidadosa, que envolve inclusive a utilização de questionários específicos e padronizados¹⁴, alguns dos quais já adaptados para o português, que direcionam e auxiliam o raciocínio clínico frente à suspeita de reações de hipersensibilidade.

A história clínica permite classificar as reações de hipersensibilidade de acordo com o intervalo de tempo entre a administração do medicamento e a sua ocorrência, orientando para a real necessidade de indicação dos testes de sensibilidade à penicilina, na grande maioria dos casos não necessários. Reações imediatas geralmente ocorrem até 1h após uso parenteral e se traduzem clinicamente por urticária, com ou sem angioedema, e anafilaxia. São mediadas por IgE e frequentemente direcionadas contra os determinantes antigênicos secundários da

penicilina. Já as reações não imediatas ou tardias, mais comuns e frequentemente mediadas por células T, envolvem um espectro de manifestações¹.

A hipersensibilidade à penicilina é avaliada, além da história clínica, por diversos testes diagnósticos *in vivo* e *in vitro*, que se encontram sumarizados no **Quadro 2**.

Quadro 2: Testes diagnósticos para avaliação de reações de hipersensibilidade a penicilinas e a outros antibióticos beta-lactâmicos

Tipo de Reação	Tipo de Teste	
Imediata	<i>In vivo</i>	Testes cutâneos (puntura e intradérmico)
		Testes de provocação oral
	<i>In vitro</i>	Dosagem IgE específica
		Teste de ativação basofílica (fluxo citométrico)
Não imediata	<i>In vivo</i>	Teste intradérmico de leitura retardada
		Testes de provocação
		Teste de ativação de linfócitos
	<i>In vitro</i>	Teste de transformação linfocitária
		Imunoensaios para análises de células produtoras de citocinas antígeno-específicas

Fonte: Adaptado de Romano¹⁵, p. S68.

Testes cutâneos

São a ferramenta mais usada para o diagnóstico de reações alérgicas à penicilina, devido a sua rapidez, conveniência, reprodutibilidade e baixo custo. Devem sempre ser interpretados dentro de um contexto clínico apropriado e não têm valor para prever a ocorrência de reações não imediatas à penicilina, não devendo ser realizados em pacientes com história de reação não IgE-mediada, como por exemplo hepatite, nefrite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite exfoliativa grave. São pouco úteis também no rastreamento generalizado de pacientes sem história prévia¹⁶.

Deve ser observado intervalo entre 6 semanas e 6 meses entre uma reação aguda de hipersensibilidade e a realização dos testes, para a resolução dos sinais e sintomas clínicos e a completa eliminação do fármaco suspeito¹⁷. Também se recomenda descontinuar o uso de anti-histamínicos, descongestionantes orais, betabloqueadores e corticosteroides^{17,18}.

Existem reagentes haptênicos para o determinante maior (PPL) e menores (MDM) comercializados em diversos países, mas não disponíveis em nosso meio. O Ministério da Saúde (MS) recomenda, como alternativa diagnóstica na prática, a utilização do teste com penicilina G potássica (benzilpenicilina) na concentração 10.000 UI/mL¹³. Embora

também sugira a mistura de determinantes menores (MDM), realizada por meio da mistura de benzilpenicilina e benzilpeniciloato, a mesma necessita ser manipulada em laboratório, o que impediria seu uso em serviços de menor complexidade.

Na literatura, a sensibilidade do teste cutâneo é estimada em 15% a 22% para o PPL e 21% para o MDM, com a combinação de reagentes para amoxicilina e ampicilina elevando a sensibilidade para 70%^{9,18}. O uso da benzilpenicilina como reagente único seria capaz de identificar os indivíduos mais sensíveis e propensos a desenvolver reações anafiláticas graves^{13,18}. Embora apresente baixa sensibilidade, a especificidade dos testes cutâneos com penicilina G potássica é alta (95%-97%), sendo de grande utilidade na exclusão do diagnóstico de alergia à penicilina¹⁹. Em ensaio multicêntrico realizado em oito centros cooperados com o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* para avaliar o desempenho diagnóstico dos testes cutâneos envolvendo PPL e MDM, na predição de reações mediadas por IgE, observou-se que, entre 726 pacientes com história positiva, 566 com resultados de testes negativos receberam penicilina e apenas 1,2% teve reações possivelmente mediadas por IgE. Entre 600 pacientes com história negativa, 568 apresentavam testes negativos e nenhum apresentou qualquer reação²⁰.

Resultados falso-positivos — isto é, resposta ao teste interpretada como positiva, sem que o indivíduo desenvolva sinais e sintomas

se reexposto ao medicamento — e falso-negativos podem ocorrer¹⁷, e suas principais causas estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3: Causas de resultados falso-positivos e falso-negativos aos testes cutâneos para avaliação de reação alérgica à penicilina e a outros beta-lactâmicos

Resultados falso-positivos	Resultados falso-negativos
<ul style="list-style-type: none"> dermografismo paciente sensibilizado mas com anticorpos IgE específicos de baixa afinidade, que não levam à reação clínica uso de reagentes muito concentrados interpretação errônea do teste (leitura do eritema e não da pápula) ausência de controles negativos e positivos 	<ul style="list-style-type: none"> aplicação de pequena quantidade de antígeno, seja por diluição inapropriada ou perda de potência uso de técnica inapropriada, levando a aplicação inadequada de antígeno efeitos de medicamentos que bloqueiam a resposta (por exemplo, anti-histamínicos) leitura inadequada do teste

Fonte: Adaptado de Kränke e Aberer¹⁷.

Testes cutâneos incluem a punctura (*prick-test*) e o teste intradérmico (TID). O risco de efeitos adversos sistêmicos graves ao teste de punctura é muito baixo. O TID é mais sensível, mas também carrega maior risco de induzir a uma reação falso-positiva, irritativa, e mesmo a reações de anafilaxia IgE-dependentes, recomendando-se iniciar sempre pelo primeiro^{1,13,18}.

O preparo da solução de penicilina G potássica 10.000 UI/mL sugerido pelo MS está descrito no **Quadro 4**, e deve ser utilizado controle negativo com solução fisiológica a 0,9%. Os testes devem ser realizados na su-

perfície anterior do antebraço, iniciando-se com o teste de punctura. Aplica-se uma gota de cada reagente com distância mínima de 2 cm, com a punctura sendo feita com lances descartáveis e individuais para cada extrato, e leitura após 15-20 minutos.

O MS considera que a presença de pápula, eritema e/ou prurido na área onde foi colocada a solução de penicilina G 1:10.000 UI, de maior intensidade que a lesão observada do controle com solução fisiológica deve ser interpretada como positiva, e o paciente encaminhado ao médico, para a conduta necessária¹³.

Quadro 4: Preparo do reagente para testes cutâneos de hipersensibilidade à Penicilina: solução de penicilina G potássica 10.000UI/mL

Frasco de penicilina G com 1.000.000 UI	
Solução de estoque (validade de 7 dias)	Reconstituir 1 frasco de 1.000.000 UI com 9,6 mL de solução fisiológica a 0,9%. A solução estoque conterá 100.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração (2 °C a 8°C)
Solução diária (= solução final) (Validade 24 horas)	Aspirar 1 mL da solução de estoque e diluir em 9mL de solução fisiológica a 0,9%. Cada mL conterá 10.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração (2 °C a 8°C)
Frasco de penicilina G com 5.000.000 UI	
Solução de estoque (validade de 7 dias)	Injetar 8 mL de solução fisiológica a 0,9% no frasco. Cada mL conterá 500.000 UI de penicilina G. Aspirar 2 mL do frasco e diluir em 8mL de solução fisiológica a 0,9%. A solução estoque assim preparada conterá 100.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração (2 °C a 8°C)
Solução diária (= solução final) (Validade 24 horas)	Aspirar 1mL da solução de estoque e diluir em 9 mL de solução fisiológica a 0,9%. Cada mL conterá 10.000 UI/mL. Deverá ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C)

Fonte: Adaptado do Manual de Testes de Sensibilidade à Penicilina do Ministério da Saúde¹³, p. 11.

Casos negativos conduziram à realização do teste intradérmico, com 0,01-0,02 mL de solução fisiológica a 0,9% e penicilina G, na mesma concentração do teste de punção, observando a formação de pápula com característica de “casca de laranja” e obedecendo às mesmas recomendações de distância em termos da aplicação e de tempo de leitura.

O Manual do MS define TID positivo como a ocorrência de elevação da pápula (com ou sem eritema no seu contorno), eritema e/ou prurido na área do local de aplicação da solução de penicilina G, com diâmetro maior do que o teste controle. A conduta subsequente é de encaminhamento ao médico, na leitura positiva, e de aplicação do tratamento previsto, nos casos negativos¹³.

Vale ser mencionado que diretrizes internacionais^{6,21} chamam atenção para que o resultado do teste de punção positivo seja considerado tomando por base a presença de pápula ≥ 3 mm, na presença de controle negativo igual a zero, e TID positivo, se o tamanho da pápula inicial aumenta ≥ 3 mm após 15-20 minutos, e não a mera presença de eritema.

Pápula de 3mm ou mais indica a presença de IgE específico ao alérgeno testado, mas sua presença não prova que o paciente será reativo clinicamente ao alérgeno. Testes positivos (às vezes até com tamanhos da pápula maior) podem ocorrer sem sinais e sintomas clínicos na exposição ao alérgeno (“sensibilização clinicamente silenciosa”). Ainda assim, dados os valores preditivos do teste é conveniente, sempre que possível, evitar o uso da penicilina²¹.

Ponto de corte de 3mm foi definido em função da reprodutibilidade da medida, mais do que da relevância clínica. Estudos comparando resultados com testes de provocação, o “padrão ouro” de reação clínica, mostram que reações cutâneas maiores predizem maior probabilidade de resposta positiva ao teste de provocação, mas não a natureza ou gravidade das manifestações alérgicas²¹.

Os testes cutâneos são usualmente considerados como bastante seguros. Ocasionalmente, alguns pacientes podem apresentar efeitos secundários sistêmicos durante testes cutâneos¹⁸, a maioria por hipersensibilidade imediata. Frequência de reações sistê-

micas após testes cutâneos (desde reações cutâneas generalizadas a choque anafilático) varia de 0,1% a 2% de todos os pacientes testados e de 8,8% daqueles com testes positivos,^{7,22,23} e os fatores de risco subjacentes ainda não foram plenamente analisados na literatura.

Uma preocupação é que os próprios testes induzam a reações de sensibilização. Nugent²⁴ avaliou a sensibilização após testes cutâneos com penicilina em 329 indivíduos, dos quais 72, com história prévia de alergia a este medicamento. Destes 329 voluntários, 23 apresentaram resposta inicial positiva ao primeiro teste cutâneo realizado. Para a segunda etapa de realização dos testes, dos 306 voluntários restantes, 67 que apresentaram resposta negativa ao primeiro não participaram da segunda rodada. Sendo assim, restaram 239 voluntários com resultados negativos na fase inicial e que foram retestados após quatro semanas. Destes 239 pacientes retestados, 6 (2,5%, IC 95% 0,5-4,5%) pacientes sem história prévia de reação aos betalactâmicos ou uso destes nesse intervalo, converteram a um teste positivo. Os principais fatores favorecendo a sensibilização foram asma, sexo feminino, atopia e história de alergia alimentar. Em outro estudo²⁵, 568 pacientes expostos à penicilina oral, após teste cutâneo negativo, foram acompanhados por 4,3 anos em média, recebendo entre 1 e 22 cursos de tratamentos (4 em média). Apenas 11,4% apresentaram reação adversa à penicilina, nenhuma considerada grave. Ocorreu reação de sensibilização em 4,8% dos indivíduos após a primeira reexposição à penicilina.

Como existe, ainda que muito remota, a possibilidade de absorção sistêmica e anafilaxia em indivíduos altamente sensibilizados, os testes devem ser feitos por pessoal treinado e em ambiente com suporte adequado para reversão de uma eventual reação anafilática^{13,16,21}. Diretriz australiana²¹ recomenda que minimamente os locais de realização desses testes contenham os seguintes itens: disponibilidade de oxigênio (a ser administrado a 6 L/min, por máscara); condições para providenciar acesso e fluidos venosos em infusão rápida, em caso de hipotensão; rápida disponibilidade de epinefrina, salbutamol para ser usado via nebulizador ou espaçador.

Deve-se ter em mente, também, que os pacientes testados podem apresentar ansiedade e resposta vasovagal, que não devem ser confundidas com reações graves. Em pacientes com história fortemente sugestiva de reações graves, teste *in vitro* pode ser a escolha recomendada¹

Testes *in vitro*

São menos utilizados e a determinação dos níveis de IgE específica é o método mais comumente empregado para o diagnóstico de reações imediatas. Novas ferramentas diagnósticas - teste de ativação de basófilos, de ativação de linfócitos e imunoensaios para análise da frequência de antígenos específicos - têm sido desenvolvidas para avaliar as reações de imediatas a não imediatas.

Todos os métodos para dosagem de IgE específica para penicilina G e V são baseados na detecção do complexo hapteno-carreador-anticorpo, e as técnicas mais utilizadas são os imunoensaios ELISA, RIA ou FEIA (*Fluorometric Enzyme Immunoassay*). O RIA, principalmente por RAST (*Radio Allergosorbent Test*) é o mais validado, mas exige equipamentos laboratoriais especiais. O FEIA é mais amplamente disponível mundialmente e possui sensibilidade de 37,9%-54% e especificidade de 86,7%-100%^{1,6}.

O grau de concordância com os testes *in vivo* é variável, com alguns casos apenas apresentando positividade¹. A maioria dos *guidelines* concorda que os testes *in vivo* superam os testes *in vitro*, pois têm maior sensibilidade, menor custo e maior disponibilidade. Os testes *in vitro* são então considerados complementares^{6,21}. Todavia, em pacientes com histórico de reações

graves bem avaliadas, os testes *in vitro* podem ser a primeira escolha na avaliação diagnóstica.

Teste de provocação (TP)

A sensibilidade dos testes alergológicos não é 100% e, em casos selecionados, são necessários testes de provocação, com a administração controlada do medicamento para diagnosticar reações de natureza imunológica ou não. As principais indicações para realização do TP estão dispostas no **Quadro 5**. O TP tem a vantagem de testar um paciente com seu metabolismo individual e respectivos fatores imunogenéticos. Embora considerado o “padrão-ouro” diagnóstico, seu uso é limitado pela possibilidade de reações graves e incontroláveis²⁶.

Deve ser evitado em pacientes de alto risco (infecção aguda, asma não controlada, comorbidades cardíaca, renal, hepática), em gestantes, e nunca deve ser realizado em pacientes que tiveram reações graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, vasculite, nefrite, entre outras)¹.

O paciente deve estar sob observação rigorosa e a equipe médica e o local devem estar preparados para o tratamento de uma eventual reação durante a realização do TP²⁶.

Por fim, todo esforço deve ser feito para evitar reações alérgicas a medicamentos, o que se apoia no uso racional desses importantes produtos para a saúde. Medicamentos devem ser prescritos apenas quando necessários e com indicações claras, e o uso simultâneo de múltiplos fármacos deve ser evitado, sempre que possível. Reatividade cruzada entre medicamentos quimicamente relacionados deve também ser considerada.

Quadro 5: Principais indicações ao teste de provocação oral à penicilina

Indicações clínicas
1. excluir hipersensibilidade na presença de história não sugestiva, em pacientes com sintomas inespecíficos
2. estabelecer diagnóstico conclusivo na presença de história sugestiva, em pacientes com testes diagnósticos negativos ou inconclusivos
3. excluir reação alérgica imediata, em pacientes com testes cutâneos e <i>in vitro</i> negativos
4. fornecer uma alternativa farmacologicamente segura, na presença de hipersensibilidade confirmada, como por exemplo possibilitar o uso de outros antibióticos nos pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos
5. excluir reatividade cruzada de fármacos relacionados, na presença de hipersensibilidade confirmada

Fonte: Adaptado de Blanca¹ e Aberer e Kränke²⁶

Referências

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183-93.
2. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94: 805-20.
3. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256(24):3358-63.
4. Markowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long-term benzathine penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. *Pediatrics*. 1996;97:981-3
5. Ahlstedt S. Penicillin allergy. Can the incidence be reduced?. *Allergy* 1984;39:151-64.
6. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273.
7. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;27:2456-63.
8. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001;285(19):2498-505.
9. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
10. Rosário NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr* (Rio J.). 2006;82(Supl 5):S181-8.
11. Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to benzathine penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2000;14:329-32.
12. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991;337:1308-10.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST / AIDS. Testes de sensibilidade à penicilina: Manual. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. Disponível in: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf, acesso em 23.09.2013.
14. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003
15. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S67-73.
16. O'Brien RM. Skin prick testing and in vitro assays for allergic sensitivity. *Aust Prescr* 2002;25:91-3.
17. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29(3):503-16.
18. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961-72.
19. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64:249-53.
20. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1025-32.
21. Australasian Society for Clinical Immunology and Allergy (ASCI). Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease - A manual for practitioners. ASCIA 2006, Revised May 2013. Disponível in: <http://www.clinicalguidelines.gov.au/browse.php?treePath=&pageType=2&fldglrID=2131&>, acesso em 23.09.2013.
22. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363-5.
23. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):1-7.
24. Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, et al. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:398-403.
25. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1111-15.
26. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29(3):567-84.