



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Trabalho Final de Curso

O que os RCM (não) dizem acerca das alergias aos β -lactâmicos.

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica

Faculdade de Medicina de Lisboa

Autor: Gonçalo Vitorino Bonifácio

Orientador: Mário Miguel Rosa

Ano lectivo: 2015/2016

Resumo

Os β -lactâmicos são o tipo de antibiótico mais usado em Portugal, e cerca de 10% dos doentes considera-se alérgico às penicilinas, o tipo de antibiótico mais usado. Destes, estima-se que 90% tolere penicilinas sem reacções de hipersensibilidade.

As reacções cruzadas entre os diversos grupos de β -lactâmicos não são mediadas apenas pelo anel β -lactâmico, mas também pelas cadeias laterais variáveis que fazem parte da estrutura destes fármacos e que são iguais/semelhantes em alguns casos.

A identificação dos mecanismos que levam a reacção imunomediada em cada caso - que provocam reacções cruzadas entre os diversos fármacos - permite a identificação dos casos passíveis de colocar o problema de reactividade cruzada. Com base neste facto, foram desenvolvidos testes simples e eficazes que avaliam em cada doente se este é ou não sensível aos fármacos em questão.

Em Portugal, o INFARMED, I. P. tem por missão regular e supervisionar o sector dos medicamentos, bem como promover o acesso dos profissionais de saúde às informações necessárias à utilização racional de medicamentos de uso humano. Para isso, aprova o RCM (Resumo das Características do Medicamento) dos medicamentos para uso humano, assegurando que têm a informação relevante, correcta e actualizada.

Neste trabalho é feita a revisão da literatura recente, focando-se sobretudo em fontes de investigação recente e em revisões da literatura/textos académicos/*guidelines* publicadas nos últimos anos, sobre reactividade imunológica a β -lactâmicos. Foram coligidos os RCM disponibilizados pelo INFARMED, I. P. sobre todos os β -lactâmicos disponíveis em Portugal à data de 31 de Outubro de 2015, e procedeu-se à discussão da informação disponibilizada acerca de contraindicações e avisos de reactividade cruzada dos β -lactâmicos, comparando-a com a informação recolhida anteriormente e propondo-se a uniformização da informação presente.

Concluimos que a informação é pouco uniforme e que parte importante dos conhecimentos recentes – referente aos testes cutâneos – está quase ausente, pelo que deve ser feita uma revisão destes documentos, de forma a cumprir o objectivo de serem o documento de referência para os profissionais de saúde acerca dos fármacos a nível nacional.

Abstract

The β -lactam antibiotics are the most used antibiotics in Portugal. 10% of the patients consider themselves as being allergic to penicillins, the most used antibiotic. Of those, about 90% can tolerate penicillins without hypersensitivity reactions.

The cross reactions between β -lactam antibiotics aren't exclusively caused by reactions to the β -lactam ring, but also by the variable side chains that are part of the structure of these molecules and that are the same in some cases.

Identifying the mechanisms of immunomediated reactions in each case – which cause the cross reactivity between the different drugs – allow for identification of the situations prone to cross react. With this knowledge, simple and effective tests were developed which evaluate if each patient is hypersensitive to a certain drug.

In Portugal, INFARMED, I. P. is responsible for regulating and supervising the medicines department as well as promoting the access of healthcare professionals to the information needed for the rational use of medicines for use in humans. With that goal in mind, INFARMED, I. P. approves the SmPC (Summary of Product Characteristics) of the medicines for use in humans, making sure it has all the relevant information, correct and up to date.

In this essay a short review of the recent publications was made, mostly using recent articles and recently published reviews/academic works/guidelines, in an attempt to give a general view on the current knowledge about immune mediated reactivity between β -lactam antibiotics. Then, a database was built using the SmPCs available in INFARMED, I. P.'s own database with all the β -lactam antibiotics available by October 31st 2015, and the information available in the SmPCs about the contraindications and the warnings for use considering the cross reactivity between β -lactam antibiotics was discussed. Using the literary review and this essay's database, some suggestions to standardize the information given were made.

The conclusion of this essay was the information is not standardized and that an important part of the recent developments – the skin tests – is almost absent. It is important to review the SmPCs so that they accomplish their goal of being the document of reference for the healthcare professionals about the drugs available on national level.

Introdução

Segundo dados publicados pelo INFARMED, I. P.^{[1][2]}, as penicilinas são o grupo de antibióticos mais prescrito para uso em ambulatório, totalizando mais de 50% dos esquemas de antibiótico (AB) prescritos. Seguem-se as quinolonas, os macrólidos e as cefalosporinas. As penicilinas e as cefalosporinas fazem parte do mesmo grupo de antibióticos, os β -lactâmicos, e em conjunto representam quase 2/3 de todos os antibióticos consumidos em ambulatório em Portugal Continental. Os β -lactâmicos incluem ainda o grupo dos monobactams e dos carbapenemes, bem como os inibidores das β -lactamases^[3]; têm em comum um anel β -lactâmico na sua estrutura. Diferem na restante estrutura, tendo as penicilinas um anel de tiazolidina e uma cadeia lateral variável, as cefalosporinas um anel de dihidrotiazina e duas cadeias laterais variáveis; os monobactams não têm anéis adicionais e os carbapenemes têm um núcleo parecido ao das penicilinas com insaturação do 2º anel. Há evidência de imunogenicidade causada não só pelos anéis β -lactâmicos - da qual resulta a crença de que uma reacção de hipersensibilidade a um β -lactâmico implica contra-indicação para os outros - mas também pelos anéis de tiazolidina/dihidrotiazina e especialmente pela cadeias laterais variáveis.^[4]

As reacções adversas medicamentosas incluem todos os eventos adversos relacionados com a administração de um fármaco, enquanto as reacções de hipersensibilidade se restringem às mediadas pelo sistema imunitário em pessoas sensibilizadas ao estímulo. As verdadeiras alergias são ainda um sub-grupo, em que o agente do sistema imunitário responsável são as IgE. De todas as reacções adversas, as hipersensibilidades representam apenas 5 a 10% dos casos. De notar que o modo de administração do fármaco influencia a probabilidade de reacções de hipersensibilidade, sendo a via oral menos propensa a este tipo de reacções. As reacções deste tipo podem manifestar-se desde pequenas reacções urticariformes até reacções generalizadas graves como o caso da anafilaxia.^[5]

Hipersensibilidade aos β -lactâmicos é referida em cerca de 10% dos doentes, mas cerca de 90% destes doentes são capazes de tolerar a penicilina. Os valores inicialmente referidos de 10% de reactividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas estavam provavelmente inflacionados - dados recentes mostraram que estes valores se deviam a contaminações nas cefalosporinas e às semelhanças entre as cadeias laterais das cefalosporinas das primeiras gerações e as das penicilinas. Actualmente crê-se que

estamos perante valores de cerca de 3%, sendo inferior a 1% nas cefalosporinas a partir da 3ª geração com cadeias laterais diferentes do fármaco causador da reacção. A reactividade com carbapenemes e monobactams é ainda inferior, sendo neste último caso considerada negligenciável.^{[6][7]}

Percebe-se portanto que os β -lactâmicos não reagem da mesma maneira entre si, havendo mesmo diferenças dentro das próprias sub-classes. Portanto, as indicações e contra-indicações dos fármacos nos doentes sensíveis devem ser vistas caso a caso e fármaco a fármaco, sabendo ao certo a que antibiótico o doente reagiu e quais as implicações dessa reacção em administrações futuras. No entanto, não basta esta informação estar disponível na literatura recente, uma vez que estamos perante um assunto onde as reacções adversas podem ser fatais. É assim necessário que esteja actualizado o RCM (resumo das características do medicamento), documento onde segundo a lei portuguesa^[8] constam as contra-indicações à utilização dos fármacos. Esta actualização deve ser efectuada de forma espontânea pelo titular da autorização de introdução no mercado ou após solicitação do INFARMED, I. P., e deve estar de acordo com a melhor evidência clínica publicada, servindo assim o seu propósito de documento de referência para profissionais de saúde na utilização dos fármacos.

Em Portugal, os RCM seguem as normas europeias, segundo as quais as contra-indicações, nomeadamente as de hipersensibilidade, se encontram na secção 4.3^[9]. Segundo a mesma entidade, quanto às hipersensibilidades, deve constar como contra-indicação a hipersensibilidade à substância activa e aos excipientes listados abaixo (secção 6.1), o que no caso dos β -lactâmicos levanta o problema de referir hipersensibilidade aos β -lactâmicos (pecando por excesso) ou à substância activa (pecando por defeito).

É intenção deste trabalho rever esta secção dos RCM de todos os β -lactâmicos comercializados à data de 31 de Outubro de 2015 em Portugal, comparando a informação aí contida com a melhor evidência disponível na literatura.

Material e Métodos

- Com base na Infomed - base de dados de medicamentos do INFARMED, I. P., foram extraídos todos os RCM de β -lactâmicos disponíveis em Portugal à data de 31/10/2015, detalhados nos respectivos subgrupos de β -lactâmicos.

A selecção foi efectuada mediante a restrição do “Estado de Autorização” para “Autorizado”, a “Data de Autorização” até “2015-10-31” e a “Classificação ATC” com os códigos “J01C” e “J01D”. Estes códigos são referentes aos “Antibacterianos β -lactâmicos, penicilinas” e “outros antibacterianos β -lactâmicos”, respectivamente.

Com base nas duas listas de antibióticos foi separada na base de dados por classe/subclasse e incluí a sua identificação, a data de aprovação do RCM, se são genéricos e/ou administrados por via oral e uma tabela acerca das informações presentes nas secções 4.3 (contraindicações) e 4.4 (advertências e precauções especiais de utilização) dos seus RCM. Estas informações incluem se é mencionada contraindicação ao uso de β -lactâmicos e, quando é, de quais – penicilinas, cefalosporinas ou outro, que inclui carbapenemes e monobactams (secção 4.3) e se há advertências para o risco de reacções cruzadas com esses mesmos grupos de fármacos (secção 4.4). Apenas a informação explícita foi incluída, por exemplo: se o RCM refere “contraindicação aos β -lactâmicos como as penicilinas, as cefalosporinas ou outros”, isto não se inclui no ponto de referir outros β -lactâmicos específicos, uma vez que não os especifica. Foi com base nesta base de dados que foram calculados os resultados apresentados neste trabalho.

- Utilizar as revisões e normas de orientação publicadas, e estabelecer para cada sub-grupo de β -lactâmicos e para cada fármaco em particular quando é seguro usar o fármaco e quando há um risco elevado de reactividade cruzada.

Tendo em conta que se estão a tratar medicamentos com várias décadas de utilização (e, conseqüentemente, de investigação), procurou-se encontrar um equilíbrio entre publicações recentes – de forma a obter dados actualizados – e publicações já criticadas e testadas por entidades experientes na matéria. Restringiu-se por isso a busca a revisões sistemáticas publicadas no *pubmed* desde 2000, dando preferência a trabalhos publicados depois de 2010. Recorreu-se ainda a outras fontes de informação com actualizações frequentes, nomeadamente os sítios na internet da Medscape e da UpToDate, bem como normas de orientação publicadas pelos institutos de imunoalergologia ou pelos sistemas

de saúde do Reino Unido, dos Estados Unidos da América e do Canadá. Quando com esta pesquisa sobravam questões por responder, abriu-se então a pesquisa a artigos publicados recentemente em revistas especializadas.

Após consultar estas fontes de informação pôde estabelecer-se para cada caso se o risco de reacção cruzada era alto, baixo ou variável/discutível/incerto.

- Comparar a informação das secções 4.3 e 4.4 dos RCM recolhidos no primeiro ponto com a informação estabelecida no ponto anterior, definindo o que está correcto/actualizado, incorrecto/desactualizado e discutível.

Como se optou por, como discutido mais à frente, tratar todos os casos da secção 4.4 como discutíveis, a definição de correcto ou incorrecto passou a limitar-se aos pontos referentes à secção 4.3. Desta forma, os resultados e respectiva discussão limitam-se a definir para cada ponto o que, com base na literatura, foi definido como correcto e se isso vai de encontro ao que está presente nos RCM.

- Identificar as situações não actualizadas e agrupá-las discutindo os pontos relevantes para investigação.

Na sequência do explicado no ponto anterior, as situações definidas como não actualizadas referem-se apenas à secção 4.3, sendo que a 4.4 foi discutida por inteiro. Desde modo, a discussão foi dividida entre o que, segundo a literatura, deveria ou não constar do RCM como contraindicação formal, comparando-a com a realidade actual; e o que deve constar das advertências de um β -lactâmico, à luz não tanto do risco real de reacção adversa mas da possibilidade da mesma e da necessidade de o médico estar alertado para este facto.

Resultados

- Revisão literária

- Penicilinas

A percentagem de reacções anafiláticas graves à penicilina situa-se entre os 0,01 e os 0,05%. Maioria das reacções são erupções cutâneas.^{[6][7][10]}

A penicilina é imunologicamente inerte, mas ao ser metabolizada forma haptenos que se ligam a proteínas transportadoras para gerar complexos imunologicamente activos. Estes haptenos são conhecidos como determinantes antigénicos da penicilina (usados nos testes cutâneos) e são frequentemente implicados nas reacções de hipersensibilidade à penicilina.

Um estudo retrospectivo no Reino Unido com mais de 500.000 doentes sugere que indivíduos alérgicos à penicilina poderão manifestar reacções alérgicas a outros antibióticos por outros mecanismos que não a reactividade cruzada. Isto implica que parte da percentagem de casos encontrados em estudos não controlados (como são muitos os que são feitos sobre este tema) pode ser uma sobrestimação e exagerar o valor real, classificando como reactividade cruzado que é apenas uma alergia múltipla a vários antibióticos.^{[6][11]} Alguns estudos vieram já mostrar que em doentes sensíveis à penicilina, a percentagem de reacções adversas a antibióticos não- β -lactâmicos também é superior.^[11]

Cerca de 85 a 90% dos doentes que reportam alergia à penicilina toleram novo tratamento com penicilinas. Doentes com alergias não confirmadas (e que nunca foram verdadeiramente alérgicos) e perda de sensibilização à penicilina ajudam a explicar esta reactividade relativamente baixa. As recomendações são de realizar testes cutâneos para confirmar que o doente é verdadeiramente alérgico (e se ainda está sensibilizado) e, caso o teste seja negativo, a penicilina pode ser administrada. Por precaução, especialmente em doentes com reacções anafiláticas, esta administração pode ser feita com testes de provocação, começando por doses muito baixas e subindo gradualmente até à dose terapêutica.^[11]

Doentes que reagiram inicialmente a uma aminopenicilina devem seguir a mesma abordagem que a realizada para as penicilinas, fazendo os testes cutâneos acrescentando

os determinantes adequados, devendo ainda evitar cefalosporinas com cadeias laterais semelhantes.^{[11][Anexo 1]}

Alguns doentes com reacções imediatas às aminopenicilinas têm anticorpos dirigidos às cadeias laterais, sendo capazes de tolerar outras penicilinas.^[10]

Mesmo na hipersensibilidade retardada às aminopenicilinas, testes cutâneos específicos foram capazes de prever tolerabilidade/reactividade, demonstrando mesmo em reacções retardadas que a responsável mais frequentemente envolvida é uma cadeia lateral.^[12]

A utilização de cefalosporinas nos doentes alérgicos à penicilina depende do mecanismo da alergia. Apesar de estudos mais antigos falarem de taxas elevadas de reactividade cruzada, estudos mais recentes mostram valores na ordem dos 2%.^{[10][11]} Se a alergia for ao núcleo β -lactâmico – algo que só acontece em casos excepcionais^[13] – o doente provavelmente não irá tolerar cefalosporinas. Se a alergia tiver sido originalmente a uma aminopenicilina, há a possibilidade de ser sensível a uma cadeia lateral específica, tolerando as restantes cefalosporinas.^{[11][Anexo 1]} Globalmente, a reactividade cruzada entre aminopenicilinas e cefalosporinas é maior com cefalosporinas de 1ª e 2ª gerações (32,4-38,5%) do que de 3ª e 4ª (0,3-0,7%), provavelmente pela maior semelhança das cadeias laterais entre das cefalosporinas das primeiras gerações com as das aminopenicilinas.^[6]

Quando disponíveis, devem-se realizar testes cutâneos a doentes alérgicos à penicilina a quem se pretende administrar uma cefalosporina. Mesmo em doentes com testes cutâneos positivos para as penicilinas, se o teste cutâneo para a cefalosporina for negativo e se o fármaco for administrado em doses progressivas, o tratamento com a cefalosporina é seguro.^[10]

A evidência de que a maioria das reacções cruzadas entre β -lactâmicos é, em grande parte, causada pelas cadeias laterais vem-se multiplicando na literatura, sendo reforçada por revisões recentes que referem cerca de 30% de reacção cruzada entre penicilinas e cefalosporinas com cadeias semelhantes, contrastando com menos de 1% com carbapenemes e aztreonam.^[13]

Não estão descritas reacções cruzadas entre penicilinas e o aztreonam, uma vez que este apenas tem reacções descritas com o ceftazidime, uma cefalosporina quimicamente parecida com o aztreonam.^[11]

Excluindo um primeiro artigo de metodologia duvidosa, a evidência científica aponta para reactividade cruzada entre penicilinas e carbapenemes na ordem de 1%. Testes cutâneos negativos para imipenem e meropenem predizem eficazmente tolerância a estes antibióticos, pelo que podem ser usados em doentes com intolerância comprovada às penicilinas para inferir acerca da tolerância a estes carbapenemes.^[11]

- Cefalosporinas

A reactividade das cefalosporinas é cerca de 10x menor que a da penicilina, sendo que a maioria das reacções se deve provavelmente às cadeias laterais.^[10]

As reacções graves às cefalosporinas são raras, estimando-se que tenham uma frequência situada entre os 0,1 e os 0,0001%.^[14]

A reactividade cruzada entre as várias cefalosporinas e entre cefalosporinas e penicilinas pode ser causada pelas cadeias laterais (R1 ou R2) ou pelo próprio anel β -lactâmico, que como vimos anteriormente é pouco frequentemente implicado.^[10]

Um estudo de 2015 começa por referir que há poucos estudos focados na reactividade cruzada entre cefalosporinas, testando depois a mesma com testes cutâneos e mostrando novamente que a hipersensibilidade se deve à cadeia lateral, sendo toleradas cefalosporinas com cadeias alternativas.

Desde modo, em doentes alérgicos a uma determinada cefalosporina, podemos fazer testes cutâneos usando os habituais determinantes da penicilina, os das aminopenicilinas, a cefalosporina causadora da hipersensibilidade e ainda uma outra com cadeias laterais diferentes^[Anexo 1], na tentativa de identificar alternativas dentro do grupo das cefalosporinas.

Entre cefalosporinas e carbapenemes a reactividade cruzada parece ser inferior a 5%; podemos usar testes cutâneos para testar sensibilização ao carbapeneme que pretendemos usar.

A única cefalosporina que reage com o aztreonam é a ceftazidima, sendo que nos restantes casos se pode usar aztreonam sem risco descrito de reacção cruzada.^[15]

- Monobactams

O único monobactam disponível é o aztreonam. É menos imunogénico que penicilinas e cefalosporinas e, como já vimos anteriormente, o único β -lactâmico com que este faz reacção cruzada é a ceftazidima, dada a sua semelhança estrutural.^[10]

- Carbapenemes

Apesar da variabilidade de taxas de reacções cruzadas que encontramos na literatura, a prática de evitar carbapenemes em doentes alérgicos à penicilina deve ser reconsiderada.^[16]

Os dados limitados que existem indicam uma baixa reactividade cruzada e, como já vimos, doentes com testes cutâneos negativos para os carbapenemes podem receber tratamento com estes fármacos com segurança. Mesmo em doentes com testes cutâneos positivos para as penicilinas, os carbapenemes podem ser dados em doses progressivas.^[10]

- Testes cutâneos

Como foi repetido acima, os testes cutâneos são eficazes e imprescindíveis para identificar a veracidade e o tipo de hipersensibilidade, servindo também para identificar alternativas viáveis dentro da classe dos β -lactâmicos. Todos os grupos à excepção do aztreonam têm uso demonstrado para estes testes, sendo a sua utilidade não só clínica mas também económica já referida em publicações de consensos internacionais. Estes testes podem ser realizados quando o doente não precisa de antibiótico, identificando de antemão alternativas a usar quando for necessário.^[10]

- Base de dados

- Generalidades

No dia 31/10/2015 estavam aprovados pelo INFARMED, I. P. 574 fármacos β -lactâmicos classificados com os códigos ATC “J01C” (antibacterianos β -lactâmicos, penicilinas) e “J01D” (outros antibacterianos β -lactâmicos).^[17] Estes 574 fármacos contam individualmente formulações e dosagens diferentes da mesma dosagem e do mesmo laboratório. São assim todos os fármacos listados individualmente na lista do Infomed, independentemente de terem RCM individualizado ou não.

Destes 574 fármacos, 212 (37%) são penicilinas, 313 (54,5%) são cefalosporinas, 47 (8,1%) são carbapenemes e os outros 2 são aztreonam.

365 (63,6%) estão listados como genéricos, sendo esta percentagem relativamente mantida em penicilinas e cefalosporinas (58 e 63,5%, respectivamente), mas muito superior nos carbapenemes (91,5%). Não há genéricos do aztreonam.

353 (61,5%) estão listados como parentéricos (via intramuscular ou intravenosa), sendo a percentagem mais baixa nas penicilinas (41,5%) e mais alta nas cefalosporinas (69%). Todos os carbapenemes e aztreonam são parentéricos.

70 dos 574 fármacos (12,2%) não têm o RCM disponível no site do INFARMED, I. P. nem referenciam para outra fonte (caso dos fármacos com RCM único europeu, que referenciam para o site da EMA). As cefalosporinas são o grupo onde faltam mais RCM (53; 16,9%), seguido das penicilinas (17; 8%). Nos restantes fármacos todos os RCM estão disponíveis. A percentagem de fármacos sem RCM disponível é relativamente parecida entre os fármacos administrados por via oral e por via parentérica – cerca de 12%. No entanto, é mais baixa nos fármacos genéricos (9,3%).

A avaliação a partir daqui terá em conta como número total o número de fármacos com RCM disponível.

- 4.3

Todos os RCM analisados referem no seu ponto 4.3 contraindicação em pessoas com hipersensibilidade, pelo menos à substância activa ou a um dos excipientes listados.

75% refere hipersensibilidade aos β -lactâmicos neste capítulo.

77% refere especificamente as penicilinas.

74% refere especificamente as cefalosporinas.

34% refere especificamente outros β -lactâmicos.

Como a revisão literária referida anteriormente assim o justifica, a tabela seguinte mostra a avaliação de cada classe de β -lactâmicos quanto à informação presente na secção 4.3.

%	β -Lactâmicos	Oral	Genérico	Penicilinas	Oral	Genérico
Penicilinas	85	83	95	87*	96	83
Cefalosporinas	65	68	69	67	59	63
Carbapenemes	91	X	91	94	X	93
Aztreonam	0	X	X	0	X	X
TOTAL	75	76	81	77	81	74

Tabelas 1 e 2: Resumo da informação disponível na secção 4.3 dos RCM dos β -lactâmicos acerca de hipersensibilidade

%	Cefalosporinas	Oral	Genérico	Outros	Oral	Genérico
Penicilinas	88+	95	84	43	48	49
Cefalosporinas	60	78	54	18	29	21
Carbapenemes	94	X	93	87	X	86
Aztreonam	0	X	X	0	X	X
TOTAL	74	88	69	34	40	39

*94% das aminopenicilinas | +95% das aminopenicilinas

- 4.4

Para a secção 4.4 também fiz o mesmo levantamento de informação.

98% dos RCM analisados referem na secção 4.4 precaução especial em pessoas com hipersensibilidade. Dos 11 RCM que não fazem referência a hipersensibilidade neste ponto, 3 são penicilinas (todas de administração oral, nenhum genérico) e 8 são cefalosporinas (todas de administração parentérica, um genérico).

75% refere hipersensibilidade aos β -lactâmicos neste capítulo.

89% refere especificamente as penicilinas.

63% refere especificamente as cefalosporinas.

10% refere especificamente outros β -lactâmicos.

%	B-Lactâmicos	Oral	Genérico	Penicilinas	Oral	Genérico
Penicilinas	66	72	58	96	97	100
Cefalosporinas	77	78	85	82	93	79
Carbapenemes	100	X	100	100	X	100
Aztreonam	50	X	X	50	X	X
TOTAL	75	74	78	89	95	89

Tabelas 3 e 4: Resumo da informação disponível na secção 4.4 dos RCM dos β -lactâmicos acerca de hipersensibilidade

%	Cefalosporinas	Oral	Genérico	Outros	Oral	Genérico
Penicilinas	95	95	100	4	0	4
Cefalosporinas	46	61	42	0*	0	0
Carbapenemes	23	X	21	87	X	88
Aztreonam	50	X	X	50	X	X
TOTAL	63	81	59	10	0	13

*1 em 260

- Testes cutâneos

Apenas 7 fármacos referem no seu RCM que os doentes com suspeita de alergia à penicilina/ β -lactâmicos devem ser sujeitos a testes cutâneos – 1 penicilina (benzatínica + potássica + procaínica) e 6 cefalosporinas (cefazolinas).

- Provas de provocação

Nenhum dos RCM menciona a utilização de provas de provocação nos pontos 4.3 e/ou 4.4.

Discussão

Como é patente na revisão literária, múltiplos mecanismos estão descritos para as reacções cruzadas entre β -lactâmicos e, ao contrário do que era sugerido originalmente e que ainda hoje está implícito em muitos dos RCM portugueses, o facto que une os β -lactâmicos no mesmo grupo farmacológico – o facto de possuírem na sua estrutura um anel β -lactâmico – está longe de ser o mecanismo mais importante. Além disso, vários factores sugerem uma sobrevalorização da possibilidade de reacções, desde as descritas contaminações das formulações originais de cefalosporinas com penicilinas (aumentando as reacções de hipersensibilidade sem haver verdadeira reacção cruzada) até à demonstração mais recente de alergias independentes a múltiplos antibióticos nos mesmos indivíduos. Desde modo, a apresentação dos resultados por classe permite uma discussão focada nas diferenças entre os vários fármacos e o que os une a nível imunológico, ou seja, quais as semelhanças realmente relevantes para as reacções de hipersensibilidade que podem contraindicar o uso deste ou daquele fármaco.

No que toca à gravidade das reacções, as verdadeiramente graves são apenas 0,01-0,05% no caso das penicilinas, sendo ainda mais baixa no caso das cefalosporinas. Isto sugere que mesmo quando os estudos com testes cutâneos sugerem a possibilidade de reacções cruzadas num doente, a probabilidade de ser uma reacção grave não é particularmente alta. Com isto não se pretende propor que se podem usar β -lactâmicos em doentes com testes cutâneos positivos, até porque a reexposição ao mesmo agente pode trazer maior gravidade na reacção. Pretendo sim sugerir que mesmo que os testes cutâneos, que já têm eficácia e segurança comprovada, dêem resultados falsos negativos, a probabilidade de um desfecho mais grave para o doente é relativamente baixa.

Por outro lado, a elevada prescrição de β -lactâmicos em Portugal promove naturalmente uma precaução redobrada, uma vez que mesmo uma percentagem baixa de eventos adversos podem provocar um grande aumento no número absoluto de casos.

Por tudo isto, foi preciso uma percentagem muito baixa (< 1%) de reactividade cruzada entre dois fármacos para considerar que um fármaco é seguro na presença de hipersensibilidade descrita ou confirmada ao outro.

Só cerca de 10-15% dos doentes que reportam alergia à penicilina reagem a nova administração do fármaco. Ao longo do tempo - até cerca de 10 anos - a sensibilização

perde-se, o que acrescentar aos doentes que confundiram outro efeito adverso com hipersensibilidade/alergia ajuda a explicar esta baixa reactividade. É neste âmbito que surge a ideia original de usar testes cutâneos e/ou provas de provocação: testar se os doentes que se dizem alérgicos à penicilina reagem a uma provocação com esse fármaco. No entanto, esta abordagem não está limitada à penicilina original. Usando antígenos das aminopenicilinas, das cefalosporinas e até dos β -lactâmicos mais recentes, podemos realizar testes cutâneos rápidos, baratos e seguros para estabelecer a reactividade cruzada de forma rápida e eficaz. Isto permite comparar a reactividade não só de grupos de fármacos mas também de cada fármaco, individualizando a quais os doentes reagem e quais são seguros. Com base no resultado da pesquisa realizada no âmbito deste trabalho podemos tirar algumas conclusões:

- Penicilinas

Em doentes com história de alergia à penicilina 10-15% voltarão a reagir, sendo mais seguro optar por outro fármaco se não for adequado realizar os testes cutâneos. Já as reacções com cefalosporinas são muito mais raras, aproximando-se dos 2% para a penicilina. No entanto, as reacções às aminopenicilinas já são dependentes, na maioria dos casos, das cadeias laterais. Isto implica uma reactividade absoluta mais elevada mas uma variação entre os vários compostos também muito mais elevada, ou seja, os doentes alérgicos a uma aminopenicilina específica poderá ter uma taxa na ordem dos 40% de reacções cruzadas com uma certa cefalosporina (cadeia lateral semelhante) e uma taxa próxima de 0% com outra cefalosporina (cadeia lateral semelhante). Isto significa que podemos seleccionar – ou criar – cefalosporinas (das várias gerações) que não partilham a mesma cadeia lateral com nenhuma (amino)penicilina para usar em urgência em doentes que se dizem alérgicos à penicilina. Significa também que podemos, através de testes cutâneos, descobrir a que compostos os doentes são alérgicos e, com a ajuda de tabelas de cadeias laterais semelhantes como as anteriormente citadas neste trabalho, seleccionar para cada doente um grupo de fármacos a que ele responderá adequadamente.

Com fármacos mais recentes, a penicilina tem uma taxa de reacções cruzadas muito menor, situando-se à volta de 1% para os carbapenemes e 0% com o aztreonam. No entanto, ponto-chave aqui é que mesmo nestes casos podemos usar testes cutâneos para identificar esse pequeno grupo de pessoas que poderá reagir aos carbapenemes.

Em suma, as penicilinas têm elevado potencial de reacção cruzada com outras penicilinas, potencial variável com cefalosporinas e muito baixo com carbapenemes e, especialmente, aztreonam. Todas as interacções podem ser detectadas por testes cutâneos rápidos (tão rápidos como a reacção de hipersensibilidade a testar), baratos e eficazes.

- Cefalosporinas

A maioria das reacções de hipersensibilidade às cefalosporinas estão relacionadas com as cadeias laterais que fazem parte da estrutura da molécula e que algumas cefalosporinas partilham com certas aminopenicilinas. Isto explica a muito variável reactividade cruzada entre estes dois grupos e entre as próprias cefalosporinas. Com base nisto, concluímos que com os conhecimentos adequados acerca da estrutura dos fármacos que usamos e dos fármacos que causaram uma reacção adversa ao doente podemos optar empiricamente por soluções mais seguras ou, idealmente, usar testes cutâneos para definir quais as melhores opções com certeza.

As cefalosporinas têm uma reactividade cruzada inferior a 5% com os carbapenemes, mas foi muito mais difícil de encontrar estudos sobre reactividade entre estes dois grupos de fármacos. No entanto, os testes cutâneos também já foram testados nestes casos e, como temos visto até aqui, são seguros e eficazes.

A única cefalosporina a mostrar reactividade (*in vitro*) com o aztreonam é a ceftazidima, pelo que todas as outras são passíveis de usar em pessoas sensíveis ao aztreonam.

- Monobactams

Dado que não estão descritas reacções cruzadas entre aztreonam e quase todos os outros β -lactâmicos, e pegando no último parágrafo da secção anterior, o aztreonam pode ser usado em pessoas sensíveis a qualquer β -lactâmico que não a ceftazidima.

- Carbapenemes

Como já vimos, a taxa de reacções cruzadas entre carbapenemes e outros β -lactâmicos é baixa (5% com cefalosporinas, 1% com penicilinas, 0% com aztreonam), mas os estudos são limitados. Aquilo com que os estudos concordam é que os testes cutâneos são eficazes a prever tolerância e reactividade, pelo que podem ser usados para esclarecer dúvidas antes de se administrarem carbapenemes.

- Em suma, e como já ficou claro tanto no capítulo de revisão literária como neste, a literatura recente aponta fortemente para os testes cutâneos (e provas de provocação) como a melhor forma de identificar a que fármacos os doentes são sensíveis e a quais respondem adequadamente. No entanto, estes testes não estão disponíveis em todos os sítios onde se pratica medicina e poderão não ser indicados em situações agudas que precisem que se inicie tratamento com celeridade e sem correr o risco de adicionar morbidades. Com base nessa ideia resumi a informação na seguinte tabela (TABELA X), considerando seguros fármacos com taxas de reactividade cruzada igual ou inferior a 1% e contraindicados com taxas de pelo menos 5% (ou, no caso do aztreonam, quando há apenas um fármaco com risco entre tantas escolhas). Entre 1% e 5% e quando a divisão pelas subclasses de β -lactâmicos não corresponde ao perfil imunológico (aminopenicilinas e cefalosporinas), ficamos num nível intermédio que requer uma discussão mais aprofundada, feita mais à frente.

- Base de dados

Ponto introdutório: 70 dos fármacos listados como “Aprovado” (12% do total!) não têm RCM disponível na página da entidade responsável pelo tema em Portugal.

De notar que muitos fármacos referem a mesma reacção cruzada como advertência e como contraindicação. Apesar de em muitos casos o texto parecer simplesmente redundante, noutros parece haver distinção entre se a reacção original foi alérgica ou só de hipersensibilidade. Como tanto na literatura como em alguns RCM a distinção não parece ser clara, toda a discussão será feita sem esta distinção patente. Não há evidência científica que justifique esta distinção, especialmente quando se fala em casos suspeitos, daí que não seja importante para a discussão.

Apesar de não ter feito a avaliação de correlação com nenhuma das variáveis em estudo, usou-se base de dados para fazer um levantamento das empresas com β -lactâmicos aprovados em Portugal.^[anexo 2]

Por fim, outro ponto importante a salientar – especialmente se tivermos em conta o que foi anteriormente referido acerca do publicado sobre hipersensibilidade entre os vários β -lactâmicos – é que apenas 7 dos 504 fármacos com RCM (1%) falam dos testes cutâneos nos seus RCM.

Num capítulo referente especificamente às contraindicações, e tendo em conta que logo de seguida há outro referente a advertências e precauções especiais de utilização, não faz sentido estarem indicados todos os fármacos com potencial de reactividade cruzada.

A secção 4.3 deve, na parte das hipersensibilidades, limitar-se às moléculas imunologicamente activas como as substâncias activas e os excipientes (como no exemplo das normas da EMA), bem como substâncias suficientemente semelhantes para elicitarem resposta imunológica. Em fármacos recentes, com poucos estudos acerca desta parte, faz sentido haver precauções redobradas e fármacos com potencial sobretudo teórico de provocar reacção cruzada figurarem neste capítulo. No entanto, no caso da maioria dos β -lactâmicos já há estudos específicos sobre o tema da hipersensibilidade cruzada que mostram que nem todos os β -lactâmicos têm o mesmo potencial reactivo, pelo que acredito que se deve avaliar atentamente quais devem (ou não) estar contraindicados em cada caso. Por tudo isto, considero incorrecto e indutor de erro figurar “hipersensibilidade prévia a β -lactâmicos” como contraindicação, mesmo que seguida de “como (...)” a identificar apenas alguns fármacos. Começar por dizer num capítulo de contraindicações que não se deve usar o fármaco em doentes com hipersensibilidade/alergia prévia a β -lactâmicos condiciona não só o uso de fármacos potencialmente interactuantes como o uso de qualquer β -lactâmico em geral. Esta contraindicação aparece em 75% de todos os β -lactâmicos, principalmente nos carbapenemes e nas penicilinas (91% e 85%, respectivamente), mas também num número elevado de cefalosporinas (65%). Apenas o aztreonam não tem contraindicação descrita no RCM em doentes com hipersensibilidade a outros β -lactâmicos.

Usando os 5% que referi anteriormente como linha de corte para contraindicação, não só a abordagem a β -lactâmicos como um grupo está errada como as subclasses são insuficientes (e incorrectas) para definir contraindicações. Apesar de contraindicar penicilinas, carbapenemes e o aztreonam em doentes alérgicos a cada uma dessas subclasses poder ser considerado correcto, o mesmo não se pode dizer das cefalosporinas. Além disso, fármacos das diversas subclasses têm interacções específicas com fármacos de outras subclasses que podem ser clinicamente importantes.

- Penicilinas

No caso das penicilinas, de acordo com a linha de pensamento que tenho seguido neste trabalho, a única contraindicação formal que considero relevante é em doentes sensíveis a outras penicilinas. Esta contraindicação vem indicada em 87% dos RCM das penicilinas, subindo para 94% nas aminopenicilinas e 96% nas penicilinas de administração oral (dados relacionados, uma vez que 92% das penicilinas disponíveis para administração oral são aminopenicilinas).

As cefalosporinas não devem ter uma contraindicação formal enquanto classe, devendo esta contraindicação ser reservada a cefalosporinas específicas dependendo da (amino)penicilina a que nos referimos, de acordo com a tabela X. Actualmente esta abordagem não é realizada e ainda temos 88% de penicilinas (e 95% das aminopenicilinas) a referirem esta contraindicação, sem menção a cefalosporinas individuais. Esta percentagem maior nas aminopenicilinas até podia ser explicada pela questão das cadeias laterais, mas pelo que vimos no parágrafo anterior parece ser apenas por terem mais contraindicações descritas nos RCM em geral.

Os carbapenemes têm cada vez mais vindo a mostrar-se seguros, pelo que não devem ser incluídos como contraindicação formal. O aztreonam nunca mostrou problemas de segurança a nível de reactividade cruzada. Deste modo, os outros β -lactâmicos não devem entrar neste capítulo do RCM das penicilinas, algo que ainda acontece em 43% dos casos.

Em suma, a presença das penicilinas nas contraindicações só peca por não aparecer em 13% dos RCM, a presença dos carbapenemes peca por excessiva (43%) e as cefalosporinas deveriam ter uma abordagem mais cuidada em vez de serem contraindicadas na esmagadora maioria dos RCM (88%).

- Cefalosporinas

Com base no que já discuti anteriormente acerca do mecanismo de reactividade cruzada das cefalosporinas, a expressão frequentemente encontrada no ponto 4.3 dos RCM “a qualquer outra cefalosporina” está claramente incorrecta, sendo exagerada. A única contraindicação que considero importante, pela sua especificidade e pela menor experiência com o uso do aztreonam, é o caso do aztreonam com a ceftazidima. Todas as outras relações são mais complexas que o que aparece nos RCM – uns referem contraindicação em doentes sensíveis a penicilinas, cefalosporinas, monobactamos e

carbapenemes, outros nem referem nenhum em específico e apenas à substância activa e excipientes, não havendo nenhuma especificação relacionada com cadeias laterais ou referentes a moléculas específicas dentro de cada subgrupo de β -lactâmicos.

Considero por isso que mais importante que debater se devem ou não aparecer estas contra-indicações é estabelecer quais os fármacos que devem aparecer em quais RCM e normalizar todas as cefalosporinas para que não haja parte a ter contra-indicações (67% para as penicilinas e 60% para as cefalosporinas), parte a não ter; e todos estarem incorrectos uma vez que os mecanismos são mais complexos (e conhecidos, em parte). No caso dos outros fármacos apenas aparecem em 18% dos RCM, subindo para 29% (8 em 28 com RCM) se olharmos apenas para as formulações de ceftazidima. Mais uma vez, isto requer normalização (no caso da ceftazidima, especificação), uma vez que muitas vezes aparecem carbapenemes e monobactamos juntos quando apenas a ceftazidima reagem com o aztreonam e as reacções cruzadas com carbapenemes são de <5% na sua globalidade.

- Carbapenemes

Os carbapenemes são os fármacos mais difíceis de discutir neste âmbito, uma vez que há muito poucos estudos a atestar a sua segurança. Encontram-se referências a <5% de reacções cruzadas com cefalosporinas e <1% com as penicilinas, mas deixam a ressalva de que só com testes cutâneos é que podemos ter segurança na sua administração.

Fica no entanto a nota para a notável semelhança entre todos os RCM (talvez relacionado com a existência de apenas 3 moléculas diferentes), estando a sensibilidade a penicilinas e cefalosporinas em 94% dos RCM e a sensibilidade a outros β -lactâmicos (outros carbapenemes) em 87%.

- Aztreonam

Só há duas formulações de aztreonam e não há outros monobactamos. Isto significa que a hipersensibilidade ao princípio activo já contra-indica a utilização de toda a classe. Quanto às outras classes, como já vimos, só há reactividade cruzada potencial com a ceftazidima, daí não haver motivo para contra-indicação de nenhum outro β -lactâmico – e é exactamente isso que acontece: não há referência a qualquer outro β -lactâmico nas contra-indicações ao uso de aztreonam. Falta apenas a menção à ceftazidima, com a qual

há relação estrutural e reacções cruzadas descritas sem estudos conclusivos acerca da sua frequência.

- 4.4

Na secção 4.4 devem constar as advertências e precauções especiais de utilização do fármaco. As hipersensibilidades já constam deste capítulo na maioria dos fármacos e em todas as subclasses, mas em percentagens diferentes. À excepção dos carbapenemes em relação às penicilinas (100%) e das cefalosporinas em relação a carbapenemes/aztreonam ($\approx 0\%$), há uma maior ou menor falta de uniformização dos fármacos. O único caso em que isso seria justificável seria nos casos de cefalosporinas e aminopenicilinas se houvesse uma lista detalhada de fármacos que inspiram cuidados, e mesmo aí a abrangência que este capítulo permite (ao contrário do 4.3) favorece a que se peque por excesso.

Neste capítulo o mais importante será normalizar a informação de modo a ser o mais clara possível, para que quem use um fármaco possa apenas pela leitura do RCM ter uma ideia concreta de quais as precauções e o grau de risco que corre ao usar o fármaco.

- Testes cutâneos e provas de provocação

Se há algo que é transversal a todos os β -lactâmicos e à maioria da pesquisa recente acerca das reacções de hipersensibilidade a estes é que os testes cutâneos o método de eleição para despistar potencial de reacção. Mais importante que sabermos a probabilidade que um doente tem de reagir a um certo fármaco com base na sua história clínica detalhada é termos segurança de que esse fármaco é seguro. Sabemos que a probabilidade de um doente que reagiu a uma penicilina tem de reagir a um carbapenem é inferior a 1%. Mas nos estudos realizados, todos os doentes que não reagiram ao carbapenem em testes cutâneos, independentemente de terem reagido a outros compostos, toleram o carbapenem e podem ser tratados com este.

Se por alguma razão restarem dúvidas, os testes de provocação permitem começarmos com uma dose muito baixa do fármaco e aumentar gradualmente até à dose terapêutica para avaliar se há ou não reacção adversa. Combinadas, estas duas técnicas permitem agir da melhor forma possível perante um doente com história de hipersensibilidade.

Parece então adequado que, à imagem do que já acontece em algumas cefazolinás (no 4.3) e numa penicilina (no 4.4), usar estes capítulos para de forma normativa, numa ou noutra secção, incluir a indicação formal para se realizarem testes de provocação. Esta norma deve ser implementada de forma a não só aparecer indicação para realizar os testes antes da administração do fármaco, mas também de ficar a indicação para, caso o doente tenha uma reacção de hipersensibilidade, ser imediatamente referenciado a consulta de imunoalergologia para realizar os testes depois do período crítico, de modo a no caso de urgência sabermos de antemão que fármacos o doente tolera.

Esta medida agilizará o processo de administração de antibioterapia, permitindo que fosse usado com segurança o fármaco mais adequado, barato e de menor espectro possível, melhorando consideravelmente a qualidade dos cuidados prestados.

- Conclusão

A informação de fármacos imunologicamente semelhantes é muito variável entre os vários RCM e isso pode ter consequências para os doentes (que podem não receber o melhor tratamento disponível), para os médicos (a nível legal e académico) e para a qualidade global do sistema de saúde.

É importante rever os RCM e, com base na literatura mais recente, normalizar a informação que aparece, uma vez que os dados recentes permitem conferir muito mais detalhe às contraindicações e advertências para cada fármaco.

Dada a abundância de estudos recentes sobre este tema, será de esperar que mais e melhores estudos apareçam nos próximos tempos, expandindo e detalhando as tabelas de reactividade cruzada e estudando melhor os fármacos mais recentes. Deste modo, esta actualização dos RCM deverá ser frequente e de acordo com a melhor informação disponível, uma vez que sendo aprovados e actualizados sob supervisão de um órgão legalmente habilitado e responsável por essa aprovação e actualização, não faz sentido que contenham informação largamente desactualizada e até contraditória (por omissão) entre si.

Apesar dos múltiplos estudos de variadas dimensões que recentemente têm sido publicados, ainda é difícil encontrar estudos de grandes dimensões que envolvam um

grande número de β -lactâmicos, sendo as conclusões muitas vezes retiradas de vários estudos menores a comprar um grupo restrito de fármacos. Será por isso importante expandir a investigação nesta área no sentido de identificar claramente quais os mecanismos imunológicos responsáveis pelas reacções adversas e quais os fármacos que reagem realmente entre si e em que percentagem. Só assim poderemos completar listas de contra-indicações por reacções cruzadas e listas de fármacos seguros de usar em doentes sensíveis a outros β -lactâmicos.

A existência e eficiência demonstrada dos estudos imunológicos para detectar potenciais reacções de hipersensibilidade é uma vertente pouco explorada em Portugal e raríssima nos RCM. Dado que os estudos internacionais concordam com a sua utilidade e benefícios, seria altura de as várias companhias seguirem o exemplo das poucas que já o fazem e incluírem esta informação. É certo que não terá interesse comercial para as farmacêuticas, uma vez que os testes servirão para identificar que fármacos alternativos se poderão usar, mas esta informação normalizada – assumindo que no país há capacidade de resposta aos pedidos – poderá levar a melhor prática médica e a melhor uso dos antibióticos.

Cabe então ao INFARMED, I. P., que “tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos (...) segundo os mais elevados padrões de protecção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos (...) de qualidade, eficazes e seguros” e “promover o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores às informações necessárias à utilização racional de medicamentos de uso humano(...)” (*in* infarmed.pt), dar o primeiro passo no sentido de promover a uniformização dos RCM, o documento aprovado por si que contém o resumo das informações referentes aos medicamentos, de modo a conter as informações correctas, actualizadas e relevantes para o uso correcto e eficiente dos fármacos disponíveis.

Agradecimentos

Ao Doutor Mário Miguel Rosa por aceitar ser o meu orientador neste projecto e pelo papel importante que teve na escolha do tema, na organização do plano de trabalho e na sugestão das fontes de informação a usar.

À Doutora Ana Marta Anes pela notável disponibilidade. Apesar de oficialmente não ser minha orientadora, esteve sempre disponível quando foi preciso e, indo além das suas obrigações, foi dando sugestões sobre como lidar com os problemas directamente e indirectamente relacionados com o trabalho. Além disso, “o caminho faz-se caminhando” é um bom lema para aplicar neste longo trabalho – especialmente na parte da elaboração da base de dados – mas mais ainda nos restantes aspectos da vida de um estudante de medicina em fase de Harrison e que caminha para ser médico.

À futura doutora Tânia Santos, porque se é verdade que o caminho se faz caminhando, também é verdade que só vamos longe se formos acompanhados - e ninguém tem sido companhia mais presente e mais valiosa que a Tânia, a motivar, a guiar e a apoiar, a cada passo e em cada momento.

Por fim, aos meus pais. Mais do que pelos meses em que este trabalho ganhou forma, por todos os dias destes últimos 22 anos. Começando com muito pouco, souberam com inteligência e humildade ganhar neste jogo da vida e, mais do que dar-me tudo o que sempre precisei, ensinaram-me tudo o que alguma vez me fez falta saber. Se sempre tive oportunidades – entre elas formar-me com a “nata da nata” – e bases para as aproveitar foi porque ombros de gigantes me elevaram; e nesse trabalho, ninguém teve papel mais importante que os dois “pequenos” gigantes que tenho em casa.

Bibliografia

- 1 – Ramalhinho I, Cabrita J, Ribeirinho M, Vieira I. *Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000 – 2007)* [internet]. INFARMED, I. P.; Fev 2010 (citado em 26 Out 2015). 71 p. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS_REALIZADOS_PROTOCOLOS/Evolu%20%30_Consumo_Ab_Portugal.pdf
- 2 – Teixeira I. *Consumo de Antimicrobianos em Portugal* (PowerPoint slides). INFARMED, I. P.; 18 Nov 2008 (citado em 26 Out 2015). 20 p. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/Programa_Nacional_Prevencao_Resistencia/IT-MedAntimicrobianos_20081118.pdf
- 3 – Katzung B, Trevor A. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13ª ed. Mc Graw Hill; 2015. 1837 p.
- 4 – Mirakian R, Leech S C, Krishna M T, Richter A G, Huber P A J, Farooque S, Khan N, Pirmohamed M, Clark A T, Nasser S M. *BSACI Guideline – Management of allergy to penicillins and other β -lactams*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 300-327.
- 5 – Riedl M A, Casillas A M. *Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options*. *Am Fam Physician.*, 1 Nov 2003;68(9):1781-1791.
- 6 – Lee QU. *Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited*. *Hong Kong Med J*, Out 2014;20(5):428-36.
- 7 – Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. *Penicillin allergy: A practical guide for clinicians*. *CCJM Maio* 2015;82(5):295-300.
- 8 – *Regime jurídico dos medicamentos de uso humano*. DL n° 176/2006, de 30 de Agosto. 12ª versão (Lei n° 51/2014, de 25/08).
- 9 – SmPC Advisory Group. *Section 4.3: Contraindications* (PowerPoint Slides). European Medicines Agency; sem data (citado em 2 Nov 2015). 20 p. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137016.pdf

10 – Solensky R, Khan DA. *Drug Allergy: An Updated Practice Parameter*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 105, Outubro 2010. 273.e1-78

11 – Solensky R. *Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams*. UpToDate; 12 Maio 2015 (citado em 13 Março 2016). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/penicillin-allergic-patients-use-of-cephalosporins-carbapenems-and-monobactams>

12 – Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D. *Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins*. J Allergy Clin Immunol. 23 Mar 2016. [Epub ahead of print]

13 - Romano A, Gaeta F, Poves MF, Valluzzi RL. *Cross-Reactivity among Beta-Lactams*. Curr Allergy Asthma Rep. Mar 2016;16(3):24

14 – Romano A. *Cephalosporin Allergy: Clinical manifestations and diagnosis*. UpToDate; 17 Junho 2014 (citado em 19 Março 2016). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/cephalosporin-allergy-clinical-manifestations-and-diagnosis>

15 – Romano A. *Cephalosporin-allergic patients: Subsequent use of cephalosporins and related antibiotics*. UpToDate; 16 Outubro 2014 (citado em 20 Março 2016). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/cephalosporin-allergic-patients-subsequent-use-of-cephalosporins-and-related-antibiotics>

16 – Frumin J, Gallagher JC. *Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances?* Ann Pharmacother. Fev 2009; 43(2):304-15. Epub 3 Fev 2009.

17 – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/> Visitado em 20 Março 2016.

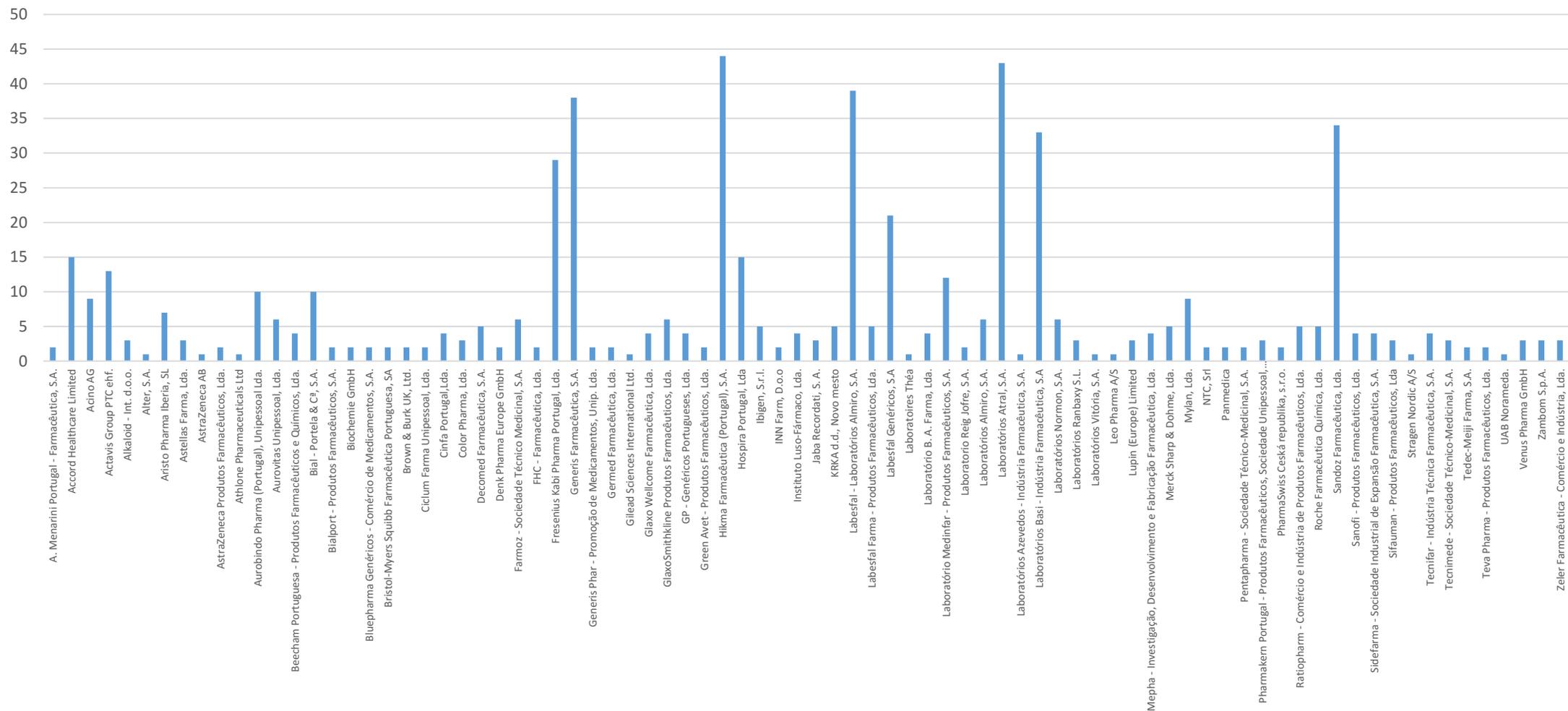
18 – Fish J. *UWHC Guidelines For the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Reported Allergies to Penicillin*. University of Wisconsin Hospital and Clinics, Pharmacy and Therapeutics Committee, Department of Pharmacy, Drug Policy Program; Appendix J. Junho 2012; 21st Ed.

Anexos

Agent	Agents with Common Side Chains					
Amoxicillin	Ampicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cefprozil	Cephalexin	Cephradine
Ampicillin	Amoxicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cefprozil	Cephalexin	Cephradine
Aztreonam	Ceftazidime					
Cefaclor	Amoxicillin	Ampicillin	Cefadroxil	Cefprozil	Cephalexin	Cephradine
Cefadroxil	Amoxicillin	Ampicillin	Cefaclor	Cefprozil	Cephalexin	Cephradine
Cefamandole	Cefotetan					
Cefdinir	Cefixime					
Cefepime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftizoxime	Ceftriaxone		
Cefixime	Cefdinir					
Cefotaxime	Cefepime	Cefpodoxime	Ceftizoxime	Ceftriaxone	Cephalothin	
Cefotetan	Cefamandole					
Cefoxitin	Cefuroxime	Cephalothin	Penicillin G			
Cefpodoxime	Cefepime	Cefotaxime	Ceftizoxime	Ceftriaxone		
Cefprozil	Amoxicillin	Ampicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cephalexin	Cephradine
Ceftazidime	Aztreonam					
Ceftibuten	Ceftizoxime					
Ceftizoxime	Cefepime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftibuten	Ceftriaxone	
Ceftriaxone	Cefepime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftizoxime		
Cefuroxime	Cefoxitin					
Cephalexin	Amoxicillin	Ampicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cefprozil	Cephradine
Cephalothin	Cefotaxime	Cefoxitin	Penicillin G			
Cephradine	Amoxicillin	Ampicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cefprozil	Cephalexin
Penicillin G	Cefoxitin	Cephalothin				

Anexo 1^[18]: β -lactâmicos com cadeias laterais comuns

Titulares da autorização de mercado dos β -lactâmicos e número de formulações disponíveis de cada



Anexo 2: Titulares da autorização de mercado dos β -lactâmicos e número de formulações disponíveis de cada