

Alergia a fármacos na criança

Eva Rebelo Gomes

RESUMO

As reacções alérgicas a fármacos fazem parte do universo mais alargado das reacções adversas a fármacos e a sua classificação implica a demonstração de um mecanismo imunológico específico subjacente. Estas reacções são frequentes quer em adultos quer em idades pediátricas e acarretam morbilidade e mesmo mortalidade apreciável. A sua investigação, a ser realizada em meio hospitalar, assenta numa anamnese cuidadosa complementada por testes *in vivo* e ocasionalmente por testes *in vitro*. Só o estabelecimento de um diagnóstico correcto permite o aconselhamento do doente relativamente a futuras opções terapêuticas, evitando riscos de novas reacções e o uso indiscriminado de fármacos menos eficazes e mais dispendiosos. Esta investigação é também fundamental para o progresso na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos o que permitirá implementar melhores medidas preventivas.

Palavras-chave: Alergia a fármacos, Hipersensibilidade a fármacos, Investigação Clínica, Criança.

Nascer e Crescer 2005; 14 (2): 96-101

INTRODUÇÃO

Reacções adversas a fármacos são todas as reacções que resultam da sua utilização e que não contribuem para os seus efeitos terapêuticos. Em termos farmacológicos podem ser distinguidas duas categorias principais: As reacções de tipo A relacionam-se com a actividade farmacológica da própria droga são as mais comuns e de carácter previsível. As

de tipo B dependem sobretudo de características do próprio paciente, são imprevisíveis e menos frequentes ⁽¹⁾. Existem, no entanto, outras categorias e outras classificações que permitem a inclusão de praticamente todos os efeitos indesejáveis da utilização de fármacos incluindo as falhas terapêuticas ⁽²⁻⁴⁾.

As reacções alérgicas a fármacos, as reacções de intolerância e idiossincráticas incluem-se no tipo B. O termo "reacção alérgica" deve ser reservado às situações em que se identificou um mecanismo imunológico subjacente quer através da detecção de anticorpos específicos circulantes ou de linfócitos T específicos para a droga em causa ou seus metabolitos ⁽⁵⁾. Quando tal demonstração não é possível mas o quadro clínico simula uma reacção alérgica alguns autores aplicam o termo de reacção pseudoalérgica. Recentemente foi proposta pela Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) uma revisão da nomenclatura a aplicar em diversas patologias do foro alergológico, incluindo reacções de hipersensibilidade a fármacos, que visa o esclarecimento dos diferentes termos usados ⁽⁵⁾.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As reacções adversas a fármacos são responsáveis por 3 a 8% dos internamentos hospitalares e cerca de 15% dos doentes hospitalizados sofrem alguma reacção adversa ⁽⁶⁻⁸⁾. Em Portugal, na população geral, segundo dados recolhidos através de um questionário auto-preenchido, cerca de 8% dos adultos consideram-se alérgicos a um ou mais fármacos ⁽⁹⁾. Na criança vários estudos referem incidências e prevalências semelhantes às dos adultos ⁽¹⁰⁻¹²⁾ e até

superiores ^(13,14). Estes números levam-nos a considerar as reacções alérgicas a fármacos como um verdadeiro problema de saúde pública, sendo responsáveis por elevada morbilidade, mortalidade e apreciáveis custos directos e indirectos. Estima-se que aproximadamente um terço destas reacções adversas sejam na realidade reacções alérgicas ⁽¹⁵⁾.

ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS

As reacções a fármacos podem estar na dependência de diversos mecanismos imunopatológicos e classificam-se em vários tipos segundo a descrição clássica de Gell & Coombs ⁽¹⁶⁾. As reacções imediatas ou de tipo I são mediadas por anticorpos IgE específicos e as suas manifestações principais como a urticária, broncoespasmo e anafilaxia dependem em grande parte da libertação de mediadores dos mastócitos e basófilos. As reacções tipo II ou citotóxicas dependem da lise celular mediada pelo complemento, iniciada pela ligação não específica do fármaco ou seus metabolitos às superfícies celulares nomeadamente de células sanguíneas. A hipersensibilidade de tipo III, tradicionalmente representada pela doença do soro, é devida à deposição de imunocomplexos em várias estruturas biológicas como membranas basais e vasculares com activação posterior do complemento, chamada de neutrófilos e lesão celular pelas enzimas catalíticas por eles libertadas. As principais células implicadas na hipersensibilidade de tipo IV ou retardada são os linfócitos previamente sensibilizados a um dado antigénio. Recentemente foi sugerida a subdivisão das reacções de tipo IV em vários subtipos ⁽¹⁷⁾. Nas reacções do subtipo IV-A as

citocinas envolvidas são as características das respostas TH1 e são semelhantes à resposta tuberculínica. No tipo IV-B a secreção linfocitária é do tipo TH2 com eosinofilia associada. O tipo IV-C parece ocorrer em situações como os exantemas maculopapulares, tão frequentes na criança, e em situações mais raras como as reacções bolhosas e depende da activação de linfócitos citotóxicos CD4+ e CD8+. As reacções do subtipo IV-D caracterizam-se por um predomínio de infiltrados neutrofilicos nas lesões na dependência da produção de factores quimiotáticos para os neutrófilos pelas células T. Outros mecanismos tais como a libertação de histamina induzida pelos opioides e a activação do complemento pelos produtos usados para rádio-contraste intervêm em reacções que mimetizam a reacção alérgica ^(18,19).

ASPECTOS CLÍNICOS

Tal como os mecanismos imunopatológicos envolvidos também os quadros clínicos das reacções a fármacos podem ser muito diversos. A mesma droga pode levar a manifestações de hipersensibilidade muito diferentes, vários mecanismos podem estar implicados numa reacção e por outro lado o mesmo tipo de manifestação clínica pode estar na dependência de diversas drogas ^(15,18). No quadro I apresentam-se alguns dos exemplos de manifestações clínicas sugestivas de reacções a fármacos.

Os quadros típicos de alergia a fármacos são os dependentes de reacções IgE mediadas, traduzindo-se por urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia ^(18,19). Estas reacções de carácter imediato (ocorrem geralmente na primeira hora após a administração do fármaco) e que podem por em risco a vida do doente são as que levantam mais problemas aos clínicos e as que são mais vezes referenciadas para estudo no âmbito da Imunoalergologia. Também as reacções aceleradas (ocorrem entre as 2 e as 48 horas após contacto com o fármaco) estão ocasionalmente associadas a reacções mediadas por IgE e justificam investigação. As

Quadro I

Manifestações clínicas associadas a reacções de hipersensibilidade a fármacos

Manifestações sistémicas	Manifestações específicas de órgão
Anafilaxia	Dermatite de contacto, fotodermatoses
Urticária, Angioedema	Exantema maculopapular
Doença do soro	Erupção fixa a drogas
Febre	Doenças bolhosas
Auto-imunidade	Eosinofilia, citopenias
Vasculites	Fibrose pulmonar, eosinofilia pulmonar
	Colestase, hepatotoxicidade
	Nefrite intersticial

reacções retardadas (que ocorrem mais de 48 horas após administração) são de investigação mais difícil, podem estar na dependência de fenómenos de hipersensibilidade de tipo IV sendo possível por vezes suspeitar e/ou identificar linfócitos T específicos o que levará a sua classificação como verdadeira reacção alérgica. É o que acontece em algumas manifestações cutâneas do tipo exantema maculopapular, no síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica. Estas últimas situações, apesar da sua raridade, devem ser tidas em conta pela elevada morbilidade e mortalidade que acarretam ⁽²⁰⁾.

Como em várias outras situações clínicas a colheita da anamnese é fundamental para a investigação diagnóstica. Esta deve incluir a listagem de todos os fármacos administrados antes da reacção (nome farmacológico e comercial, via de administração, posologia), qual o tempo decorrido entre o início do tratamento com cada um deles e o início da reacção bem como o tempo transcorrido entre a última toma e a reacção. É também importante saber em que contexto o fármaco foi administrado (doença aguda ou crónica, intercorrência infecciosa/febril e agente etiológico identificado, tratamentos concomitantes, etc.). Na realidade, na criança, a maioria das reacções dão-se num contexto de doença aguda febril ou de carácter infeccioso o que põe problemas em relação à etiologia da reacção em si. É sabido que muitos agentes infecciosos nestas idades podem por si sós levar a manifestações cutâneas como a urticária e o exantema; por outro lado a interacção entre o

fármaco e o próprio agente infeccioso deve ser também tida em conta ⁽²¹⁾. A administração de múltiplos fármacos no mesmo episódio (antibióticos, anti-inflamatórios, antitússicos, expectorantes, anti-histamínicos, descongestionantes, etc), complica muitas vezes a investigação posterior. A própria administração associada por exemplo a uma refeição pode revelar uma intolerância alimentar associada e não uma verdadeira alergia a um dado fármaco. A investigação é também dificultada pelo facto de muitos dos meios auxiliares de diagnóstico não estarem ainda devidamente padronizados variando a sua utilização consoante a experiência dos diferentes serviços considerados ^(15,22).

Idealmente a descrição completa do quadro clínico e eventuais lesões cutâneas na fase aguda e qual a atitude terapêutica que foi seguida deveria servir de guia à investigação. No entanto a referenciação para diagnóstico é feita muitas vezes meses ou anos após a reacção altura em que a maior parte dos dados anaméticos já se perderam. Nesta investigação à posteriori é imprescindível o conhecimento de tratamentos entretanto efectuados com fármacos do mesmo grupo ou fármacos alternativos e a sua tolerância. Um protocolo orientativo dos dados a colher na anamnese foi publicado pelo grupo de interesse em alergia a fármacos (ENDA) da EAACI e posteriormente traduzido para português ⁽²³⁾.

Como a observação do doente não ocorre habitualmente na fase aguda da reacção o exame objectivo não é geralmente muito informativo embora se deva investigar a existência por exemplo de reacções cutâneas residuais.

ASPECTOS LABORATÓRIAS

A investigação laboratorial é também na maioria dos casos limitada. Para estudo das reacções de tipo I a pesquisa de IgE específicas é possível para algumas drogas do grupo dos β lactâmicos, barbitúricos e miorrelaxantes quando a história clínica sugere um mecanismo imediato. O teste de transformação linfocitária (LTT) demonstrou ter uma razoável sensibilidade e especificidade em doentes seleccionados maioritariamente com lesões cutâneas de carácter retardado. Devido à complexidade da técnica e aos seus custos este exame é usado apenas em alguns centros que se dedicam à investigação deste tipo de reacções. Outros exames laboratoriais usados com algum sucesso em centros seleccionados são os testes de activação de antígenos celulares (CAST, FAST) e testes de desgranulação mastocitária/basofílica, todos eles, usados apenas no âmbito de protocolo de investigação e não como rotina uma vez que não estão ainda devidamente padronizados e normalizados⁽²²⁾.

Situações específicas como a anemia hemolítica, a nefrite intersticial, a hepatite tóxica envolverão exames laboratoriais dirigidos à investigação de cada patologia/órgão em concreto.

INVESTIGAÇÃO IN VIVO

A escassez de exames complementares de diagnóstico in vitro úteis à investigação das reacções alérgicas a fármacos realça a importância dos testes in vivo.

Os testes cutâneos (TC) por picada "prick" e intradérmicos (ID) são usados no estudo de reacções de hipersensibilidade imediata^(18,22,24). Infelizmente os únicos preparados comerciais disponíveis e devidamente padronizados são dirigidos ao diagnóstico das reacções alérgicas aos β lactâmicos (Allergopen®) e mesmo este produto corre o risco de interrupção de comercialização. Os TC para β lactâmicos tem uma boa sensibilidade e especificidade superior a 97%^(25,26). Podem ser estudadas reacções a outros fármacos realizando TC com as formas injectáveis dos medicamentos

suspeitos que estejam disponíveis no mercado. Estes testes são de execução fácil e os resultados rápidos mas devido aos riscos envolvidos, principalmente em caso de reacção anafilática prévia, devem ser executados em meio hospitalar por profissionais treinados na sua utilização^(24,27). As leituras tardias dos testes ID podem ser úteis no estudo de doentes com reacções de carácter retardado⁽²⁴⁾. Os vulgares "testes à penicilina" ainda, incompreensivelmente, tão utilizados feitos em diversas clínicas e farmácias não têm qualquer valor diagnóstico e são por si só perigosos podendo levar à sensibilização de doentes ainda não sensibilizados ou causar reacções graves em doentes já alérgicos, por isso estão completamente contra-indicados. Os testes epicutâneos de contacto (patch) devem ser usados para o estudo das reacções retardadas, sobretudo quando existem manifestações cutâneas. Consistem na aplicação da droga suspeita em suporte adequado sobre a pele do doente durante 48 horas com leitura às 48 e 72 horas ou 96 horas consoante o fármaco utilizado. Foram recentemente publicadas pelo ENDA regras gerais de utilização de ambos os tipos de testes cutâneos bem como recomendações sobre os cuidados a ter, riscos e contra-indicações⁽²⁴⁾.

Quando a história clínica, os estudos laboratoriais e os testes cutâneos não permitem um diagnóstico, pode ser necessário efectuar um teste de provocação oral ao medicamento⁽²⁸⁾. Este tipo de procedimento deve ser discutido com o doente ou familiar responsável e realizado em meio hospitalar. O teste de provocação consiste na administração pautada de quantidades crescentes do fármaco suspeito até se atingir idealmente a dose diária recomendada, monitorizando possíveis reacções. Na criança, geralmente é efectuado de forma aberta mas no adulto há vantagens num teste controlado com placebo, sobretudo se existe história de reacções pouco objectivas. Este procedimento deverá ser ponderado quando o diagnóstico não foi possível por outros meios e o fármaco em questão é considerado importante (primeira linha de tratamento numa dada

patologia frequente)⁽²⁸⁾. O teste de provocação oral pode também ser usado para encontrar alternativas terapêuticas quando o diagnóstico de alergia está já estabelecido para um determinado fármaco. Informações úteis sobre este tipo de procedimento foram publicadas pelo ENDA num artigo que visa a divulgação do interesse dos testes de provocação na investigação da alergia a fármacos e também das suas limitações⁽²⁸⁾. A investigação completa destas situações é extremamente importante pois a maioria dos doentes que referem ser alérgicos a fármacos não o são na realidade^(29, 30) e a existência de um diagnóstico incorrecto pode levar a custos acrescidos e ao uso indevido de fármacos alternativos menos eficazes e com maior potencial de causarem efeitos secundários⁽³¹⁾.

CASOS PARTICULARES

Os fármacos mais vezes suspeitos de causarem reacções de hipersensibilidade quer em crianças quer em adultos são os antibióticos, principalmente do grupo dos β lactâmicos, e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) merecendo assim algumas considerações mais detalhadas^(9,12,18,19).

As reacções aos AINE simulam reacções alérgicas mas o seu mecanismo principal depende dos efeitos farmacológicos próprios destes fármacos e não de um mecanismo imunológico específico^(19,30). De forma simplificada podemos dizer que ao inibirem a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico pela via da ciclooxigenase promovem o aumento da síntese de leucotrienos pela via da lipoxigenase, moléculas que são mediadores inflamatórios bem conhecidos capazes de provocar vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, broncoconstrição e aumento da produção de muco. Estes efeitos traduzem-se clinicamente nos indivíduos susceptíveis por quadros de urticária, angioedema e broncoespasmo. Também assim se explica que os fármacos inibidores selectivos de apenas uma das vias da ciclooxigenase (COX2) sejam na maior parte dos casos bem tolerados,

sendo alternativas viáveis em muitos doentes ^(32,33). No entanto, na criança, a sua utilização deve ser bem ponderada pois para muitos deles, não existe ainda experiência suficiente. Para o estudo destes doentes os teste de provocação oral ou teste de provocação por via inalatória no caso de reacções respiratórias, são fundamentais pois não existem outros métodos de diagnóstico eficazes ^(19,28,30). Como a intolerância depende de factores relacionados quer com o doente quer com o próprio fármaco também os medicamentos alternativos a serem aconselhados deverão ser previamente testados.

A penicilina e os derivados β lactâmicos podem causar diversas reacções adversas incluindo reacções alérgicas. A penicilina sendo uma molécula de baixo peso molecular não é capaz de por si só desencadear uma reacção imunogénica e funciona essencialmente como um hapteno. É por ligação às estruturas ou moléculas proteicas como a albumina que forma complexos capazes de despertar uma resposta imunológica específica. A estrutura base é semelhante nesta família de fármacos e consiste num anel β lactâmico ligado a um anel tiazolínico ao qual por sua vez se ligam diferentes cadeias laterais características das diferentes drogas. O anel β lactâmico é muito reactivo e instável e por ligação a estruturas proteicas após ruptura, forma conjugados como o benzil peniciloil (BPO) considerado um determinante major ^(19,25,26,34). No entanto, o seu metabolismo dá origem a muitos outros conjugados que são conhecidos por determinantes minor tais como o ácido benzil-peniciloico, benzil-penicilénico e benzil-penicilanil entre outros ^(19,25,26,34). A formação de diversas estruturas com potencial imunogénico torna a investigação da alergia aos β lactâmicos mais complexa. No estudo das reacções imediatas, os teste cutâneos com os determinantes major, minor e as formas injectáveis de diferentes moléculas (diferentes cadeias laterais) e sempre que possível com a substância inicialmente implicada tem um valor predictivo negativo próximo de 90% e permitem um diagnóstico na maioria dos casos ^(19,26). Quando a reacti-

vidade está limitada a uma das cadeias laterais é possível encontrar alternativas dentro do mesmo grupo terapêutico (moléculas com cadeias laterais diferentes) não sendo necessária a evicção de todos os β lactâmicos ^(26,35,36). O doseamento de IgE específicas no soro é um procedimento seguro e bem normalizado com claras vantagens na criança. A sua rentabilidade diagnóstica é inferior à dos testes cutâneos, mas em combinação com estes pode complementar a investigação ^(26,36).

Os "patch" testes são também um meio possível para a avaliação de doentes com suspeita de reacções de hipersensibilidade retardada ⁽³⁷⁾. São de fácil execução e indolores, aspectos importantes nas idades pediátricas mas a deficiente padronização dos produtos a usar e o procedimento em si com a necessidade de pelo menos 3 deslocamentos à consulta para a sua aplicação e leituras são também aspectos a considerar. Quando os TC e o estudo laboratorial foram negativos e se a reacção prévia não resultou em risco vital grave para o doente deve ser ponderado um teste de provocação para esclarecimento clínico mais completo. O ENDA publicou normas de orientação para o estudo de reacções imediatas e retardadas a β lactâmicos incluindo diagramas de actuação diagnóstica ^(26,37).

ORIENTAÇÃO DOS DOENTES

A orientação clínica destes doentes é muitas vezes difícil pela falta de conhecimentos da fisiopatologia subjacente à reacção e da importância de co-factores associados ou predisponentes. Depende em grande parte do tipo de reacção, da importância do fármaco envolvido, da existência de alternativas viáveis e eficazes e dos resultados da investigação diagnóstica.

Se foi possível um diagnóstico de certeza tal deve ser claramente referido, a evicção deve ser completa e fármacos alternativos devem ser aconselhados, se necessário, após realização de testes de provocação com os produtos substitutos ⁽²⁸⁾.

Se o fármaco em causa é considerado como a melhor alternativa terapêutica num dado contexto clínico pode ser tentado um protocolo de dessensibilização que visa a indução de estado de tolerância transitório no doente que no entanto se perderá quando a administração regular do fármaco for descontinuada. Este procedimento é particularmente usado quando há suspeita de um mecanismo mediado por IgE e em situações de intolerância aos AINE ^(38,39).

Quando a investigação não foi conclusiva mas a reacção que lhe deu origem foi considerada grave (choque anafilático, síndrome de Stevens – Johnson, anemia hemolítica, etc.) o fármaco deve mesmo assim ser evitado e prescritos fármacos alternativos. Se a investigação foi toda ela negativa o doente em questão terá probabilidade de reacções futuras semelhante à da população geral e não há razões para restrições na prescrição terapêutica ⁽²⁹⁾.

COMENTÁRIOS FINAIS

As reacções de hipersensibilidade / alérgicas representam uma parte significativa das reacções adversas a fármacos ⁽¹⁵⁾. O seu quadro clínico pode ser muito diverso e podem causar morbidade e mortalidade significativas ^(8,15,19). Quando não são devidamente investigadas e diagnosticadas podem levar à prescrição indiscriminada de fármacos alternativos menos eficazes e mais dispendiosos ^(8,15,31) em doentes na realidade não alérgicos e por outro lado colocar doentes verdadeiramente alérgicos em risco de futuras reacções.

A história clínica detalhada é fundamental para a abordagem diagnóstica e pode ser complementada por TC e testes de provocação procedimentos que implicam a avaliação em meio hospitalar. O laboratório tem um papel secundário na investigação de rotina deste tipo de reacções. A orientação precoce do doente facilita a colheita mais rigorosa de dados anamésticos e evita o possível efeito de perda de sensibilização já demonstrado por exemplo para os β lactâmicos ⁽⁴⁰⁾.

Os AINE e os antibióticos derivados da penicilina são os fármacos que mais vezes levantam a suspeita de alergia na criança existindo no entanto protocolos de diagnóstico já bem definidos para estas situações a serem aplicados consoante o tipo de reacção que levou inicialmente à investigação ^(26, 37).

O trabalho exaustivo de diagnóstico nesta área apesar de por vezes difícil e moroso, traz inegáveis benefícios para o doente e permitirá a progressão do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos diversos tipos de reacções a fármacos.

DRUG ALLERGY IN CHILDREN

ABSTRACT

Allergic reactions to drugs are part of the wider universe of adverse drug reactions and its classification depends on the demonstration of an underlying specific immunological mechanism. These reactions are quite frequent among adults and children and cause significant morbidity and even mortality. The diagnostic work-up to be made at the hospital is based on a detailed clinical history and on *in vivo* investigation procedures as the laboratory has a minor contribution. The establishment of a diagnosis provides the patient with information about future therapeutical options, reduces the risk of new reactions and prevents the misuse of alternative drugs. Besides, the full investigation allows the progression in the understanding of the involved mechanisms, which can contribute to the implementation of better protection measures.

Key-words: Drug Allergy, Drug Hypersensitivity, Diagnostic work-up, Children.

Nascer e Crescer 2005; 14 (2): 96-101

BIBLIOGRAFIA

1 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356 (9237): 1255-9.

2 - Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 99-05.

3 - Stephens MDB. Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. *The detection of new adverse reactions*, 4th edn. London: Macmillan reference, 1998.32-44.

4 - Ross SD. Drug related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001; 161:1041-6.

5 - Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-24.

6 - Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274(1): 29-34.

7 - Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in Hospital patients. *JAMA* 1991; 266(20): 2847-51.

8 - Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (15):1200-5.

9 - Gomes E, Cardoso MF, Praça F et al. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(10): 1597-601.

10 - Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(1): 77-83.

11 - Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000; 136(7): 849-54.

12 - Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004; 45(12): 574-577.

13 - Weiss, Krebs S, Hoffmann C, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: A strategy for early and detailed detection. *Pediatrics*. 2002 Aug; 110(2): 254-257.

14 - Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based inten-

sive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res* 2005; 51(3): 269-274.

15 - Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(4): 305-10.

16 - Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ. *Clinical aspects of immunology*. 3rd edition. Blackwell. Oxford, 1975.

17 - Pichler W, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax*. 2000; 55(suppl 2): S61-65.

18 - Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs 1998; 316: 1511-1514.

19 - Vervloet D, Pradal M, Castelain M. In *Drug Allergy*. 4th ed. Pharmacia&Upjohn ed.1999.

20 - Roujeau JC, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.

21 - Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci* 2000; 22:169-80.

22 - E Gomes, W Pichler, P Demoly, W Aberer, AJ Frew, A de Weck, ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. The Drug Ambassador Project: The diversity of diagnostic procedures for drug allergy around Europe. *Allergy & Clinical Immunol International* 2005; 17(1): 9-18.

23 - E Gomes, H Falcão, ENDA. Tradução Portuguesa do questionário sobre hipersensibilidade a Farmacos do ENDA. *Ver Port Imunoalergol* 2001; 9 (3); 15-17.

24 - Brocow C, Romano A, Blanca M, et al. ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. General considerations for skin tests procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.

25 - Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988, 18: 515-540.

26 - Torres MJ, Blanca M, de Weck A, et al. ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *ALLERGY* 2003; 58: 961-972.

- 27 - Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systemic reactions to penicillin skin tests. *Ann allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 363-5.
- 28 - Aberer W, Bircher A, Romano A et al. ENDA and the EAACI Interest group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
- 29 - Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004; 140:1001-1006.
- 30 - Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, et al. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1366-1369.
- 31 - MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Selection and costs of antibiotics for patients with a reported betalactam allergy. *Arch Fam Med.* 2000; 9: 722-26.
- 32 - Quarantino D, Romano A, Papa G, et al. Long term tolerability to nimesulide and acetaminophen in NSAIDs intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 47-50.
- 33 - Nettis E, Di Paolo R, Ferrannini A, Tursi A. Meloxicam in hypersensitivity to NSAID. *Allergy* 2001; 56: 803-4.
- 34 - Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(4): 327-35.
- 35 - Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Side chain specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:192-197.
- 36 - Demoly P, Romano A. Update on Beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005 Jan; 5(1): 9-14.
- 37 - Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of nonimmediate reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-1160.
- 38 - Nasser SM, Patel M, Bell Gs, Lee TH. The effect of aspirin desensitization in aspirin sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1326-30.
- 39 - Stark BJ, Earl HS, Gross GN, et al. Acute and chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 :523-32
- 40 - Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.