

Exantemas Durante o Tratamento com Aminopenicilinas: Será Alergia? Abordagem e Orientação.

Rash During Treatment with Aminopenicillins: Is It Allergy? Approach and Management

Elsa Lima Teixeira¹, José António Pinheiro²

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE, Viseu, Portugal

2. Serviço de Pediatria de Ambulatório, Consulta de Alergologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:269-76

Resumo

A abordagem da criança com suspeita de alergia a aminopenicilinas é frequentemente solicitada a pediatras. Só sendo confirmada num pequeno número de casos, traduz-se quase sempre por reações não imediatas com exantema maculopapular ou urticariforme de início tardio. O diagnóstico baseia-se na história clínica e prova de provocação oral. Os testes *in vitro* estão indicados apenas em reações imediatas graves. Os testes cutâneos raramente são necessários, tendo boa sensibilidade nas reações imediatas. A prova de provocação oral é o método mais sensível no diagnóstico de alergia a medicamentos. Tem muita utilidade em reações não imediatas, em que os testes cutâneos têm pouca sensibilidade. A prova de provocação oral, sem a necessidade de estudo laboratorial nem testes cutâneos, é um procedimento diagnóstico seguro e eficiente em crianças com história de reações ligeiras não imediatas, podendo ser realizada em qualquer serviço de pediatria.

Palavras-chave: Criança; Exantema; Hipersensibilidade a medicamentos/diagnóstico; Penicilinas

Abstract

General paediatricians are frequently required to deal with children with suspected allergy to aminopenicillins. This is confirmed in a small number of cases, usually by non-immediate hypersensitivity manifested by delayed-onset urticaria and maculopapular rash. The diagnosis should be based on clinical history and drug provocation testing. *In vitro* tests are indicated only in severe immediate reactions, as are skin tests, which also have good sensitivity in immediate reactions. Oral provocation testing is the most sensitive method for the diagnosis of drug allergy. It is of particular value in non-immediate reactions, in which skin tests have poor sensitivity. Oral provocation testing, without the need for laboratory or skin tests, is a safe and effective diagnostic procedure in children with a history of mild non-immediate reactions and can be performed at any paediatric unit.

Keywords: Child; Exanthem; Drug Hypersensitivity/diagnosis; Penicillins

Introdução

A suspeita de alergia a antibióticos tem uma prevalência global aproximada de 10%.¹⁻³ Contudo, uma verdadeira reação alérgica é confirmada em menos de 10% dos casos e o sobrediagnóstico ocorre por receio de reação anafi-

lática.³ A probabilidade de hipersensibilidade é maior nas reações imediatas e/ou graves, raras em crianças.^{2,4} Geralmente as reações alérgicas aos antibióticos são ligeiras e limitadas a manifestações cutâneas, sendo mais comum o exantema maculopapular ou urticariforme de início tardio.^{2,3,5} Erupções cutâneas são frequentes em crianças, sendo os vírus a causa mais importante; alguns vírus, por vezes, interagem com medicamentos, causando erupções ligeiras.⁵ É um desafio estabelecer uma relação causal entre a erupção e a doença subjacente, o antibiótico ou ambos.^{6,7} Todas as crianças com suspeita de alergia a um antibiótico devem ser estudadas, de forma a excluir / confirmar essa alergia. O diagnóstico definitivo é importante, não só para diminuir o número de doentes incorretamente rotulados de alérgicos, mas também para oferecer alternativas terapêuticas e medidas preventivas adequadas nas situações confirmadas de alergia e assim evitar reações graves.^{3,5} Abordagens sistematizadas e estandardizadas devem ser fomentadas e implementadas. Em 2014 foi publicado um consenso internacional em alergia a medicamentos (*ICON on Drug Allergy*) da responsabilidade da International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology, com algumas considerações em crianças.⁵ Mais recentemente, em setembro de 2015, foi proposta uma abordagem específica em pediatria.⁸

Definições e patogénese

As reações alérgicas a medicamentos, atingindo indivíduos suscetíveis, são dependentes de mecanismo imunológico. Os medicamentos são capazes de induzir todos os tipos de reações descritas por Gell and Coombs (Tabela 1), mas as mais frequentes são as mediadas por imunoglobulina E (IgE) e por células T.⁵ A alergia ocorre com a exposição prévia ou contínua à mesma substância farmacológica ou a outra estruturalmente semelhante. O tempo entre a exposição inicial e a sensibilização é variável (dias a anos).⁷ As reações imediatas ocorrem durante a primeira hora após administração da primeira dose do fármaco.^{6,9} Aquando da sensibilização inicial, os sintomas surgem nos últimos dias do tratamento, mas geralmente no prazo de uma hora após a última toma.¹ Resultam da produção de IgE após sensibilização de linfócitos B específicos. Os anticorpos unem-se a recetores de alta afinidade na superfície de mastócitos e basófilos, criando um local de união para o antígeno ou complexo proteína / hapteno e estimulando a libertação de mediadores préformados, como a histamina ou triptase (que atuam em minutos) e a produção de novos mediadores, como leucotrienos e prostaglandinas (que atuam após algumas horas).⁵ No caso das aminopenicilinas, os anticorpos dirigem-se contra o anel betalactâmico (comum a todas as penicilinas), cuja degradação origina formas intermediárias que agem como haptenos e formam complexos com proteínas (determinantes antigénicos *major e minor*).

Tabela 1. Tipos de reações imunológicas descritas por Gell and Coombs

I	Mediada por IgE, reação imediata < uma hora	Anafilaxia
		Angioedema
		Broncospasmo
		Urticária
II	Citotoxicidade dependente de anticorpos	Anemia hemolítica
		Trombocitopenia
		Neutropenia
III	Imunocomplexos	Doença do soro-like
IV	Mediação celular, hipersensibilidade tardia	Dermatite de contacto
		Erupção morbiliforme
		SJS, TEN
		DRESS
		DIHS
		Nefrite intersticial
		Hepatite por drogas

DIHS - drug induced hypersensitivity syndrome; DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; IgE - imunoglobulina E; SJS - Stevens-Johnson syndrome; TEN - toxic epidermal necrolysis.

Menos frequentemente, os anticorpos reagem contra o grupo R da cadeia lateral.¹ Parece haver diminuição do nível de IgE meses a anos após a reação de hipersensibilidade.^{1,5,10} A nova formação de IgE específica para um medicamento em doentes que tinham perdido a sensibilidade, denomina-se ressensibilização. O risco é maior se a administração do medicamento for por via parentérica (até 20%).¹ É reduzido o risco de ressensibilização após administração terapêutica em doentes com história sugestiva de alergia mas com estudo negativo. As reações tardias ocorrem após a primeira hora; frequentemente, mais de seis horas ou vários dias após início da administração.^{6,9} São frequentemente associadas a um mecanismo dependente de linfócitos T estimulados por células apresentadoras de antígenos ou pelo próprio antígeno, que produzem citocinas e citotoxinas, com possível atingimento de qualquer órgão, sendo a pele o mais comum.⁵ No caso da amoxicilina, podem surgir durante o período de tratamento ou até no fim do mesmo. É característica a erupção maculopapular ou morbiliforme e a urticária, associada ou não a angioedema, mas sem outros sintomas de anafilaxia.¹

Na doença do soro-like, mediada por imunocomplexos, com mecanismos inflamatórios e lesão tecidual, há sintomas articulares associados. Deve suspeitar-se sempre que há artralguas ou artrite, associada a lesões cutâneas – urticária, eritema multiforme, vasculite. Há sempre uma relação temporal entre a ingestão do fármaco e os sintomas, habitualmente uma semana após o início da medicação. O tratamento é sintomático e o prognóstico é favorável, com resolução clínica em poucos dias.^{11,12} Outros cofatores (via de administração, metabolitos do medicamento, coadministração de fármacos) podem acelerar ou retardar o início ou a progressão da reação.⁵ Em Pediatria, as infeções víricas manifestam-se frequentemente como um exantema ou erupção cutânea. No entanto, no contexto de terapêutica com um antibiótico, pode simular uma reação alérgica medicamentosa. É sabido que os vírus interagem com alguns antibióticos e originam erupções cutâneas ligeiras, como o caso bem conhecido do “exantema da amplicilina” associado à infeção por vírus Epstein-Barr. Reações mais graves, com manifestações sistémicas, são raras (por exemplo, associadas à infeção por vírus herpes).^{3,5,13}

Diagnóstico

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico baseia-se apenas na história clínica e na prova de provocação oral (PPO). Os testes cutâneos e os testes laboratoriais *in vitro* raramente são necessários. Quando aconselhada, esta avaliação convém ser realizada quatro a seis sema-

nas após a resolução completa de todos os sintomas e sinais clínicos (nível de evidência D). Passados seis a 12 meses, alguns testes tornam-se negativos.^{3,5,14}

A. História clínica

A história clínica é um passo essencial no processo diagnóstico mas, por si só, não exclui nem é preditiva de uma alergia antibiótica^{1,3,7} (Tabela 2). O primeiro objetivo será identificar o medicamento suspeito e classificar a reação em imediata e não imediata. Segue-se a identificação de sinais de gravidade^{3,5} (Tabela 3).

Quando os doentes não são observados durante a reação, fotografias que a documentem são bastante úteis.

Tabela 2. Pontos chave na história clínica de alergia a antibióticos

1. Princípio ativo e/ou nome comercial do antibiótico suspeito
2. Descrição minuciosa da reação
a. Cronologia (início do tratamento e início da reação)
b. Dose e via de administração
c. Indicação para a antibioterapia (doença/descrição de sintomas)
d. Sinais e sintomas (evolução e duração), gravidade e envolvimento sistémico – Vasculite? Eritema multiforme? Artrite/artralgias? Anafilaxia?
e. Necessidade de tratamento médico e/ou hospitalização
f. Classificação da reação – imediata ou tardia?
3. Exposição prévia/ulterior ao antibiótico suspeito ou outros relacionados

O espectro clínico das reações de hipersensibilidade a medicamentos é heterogéneo.⁵ Um questionário desenvolvido pela European Academy of Allergy and Clinical Immunology / European Network for Drug Allergy (EAACI / ENDA), inclui uma versão portuguesa.¹⁵ É útil registar a possível influência de cofatores - medicação concomitante, etiologia da infeção, atividade física e alergia alimentar conhecida, que contribuam para a precipitação ou potenciamento de uma reação de hipersensibilidade.¹⁶

B. Meios complementares de diagnóstico

i. Prova de provocação oral (PPO)

A PPO consiste na administração do fármaco suspeito sob supervisão clínica. É o método mais sensível no diagnóstico de alergia a medicamentos, sobretudo em reações não imediatas (como as mediadas por células T), em que os testes cutâneos e laboratoriais têm pouca sensibilidade.^{3-5,7,17} A EAACI / ENDA considera a PPO como *gold standard* para estabelecer ou excluir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade a medicamentos.⁵

As indicações são a exclusão de hipersensibilidade medicamentosa quando a história é pouco sugestiva ou inconclusiva; serve também para oferecer um fármaco alternativo seguro e avaliar reações cruzadas entre medicamentos relacionados e ainda para estabelecer um diagnóstico definitivo, em casos com história sugestiva mas com estudo alergológico negativo, inconclusivo ou não disponível.^{2,3,7,10,13,14,18}

Tabela 3. Sinais de alarme na reação cutânea grave¹² (adaptado)

Sinais de alarme	O que procurar	Diagnóstico
Início súbito de sintomas multissistémicos	Hipotensão arterial Sinais respiratórios Sinais cutâneo-mucosos	Anafilaxia
Estridor, disfonia, sialorreia	SDR inspiratório	Edema laríngeo
Dor cutâneo-mucosa	Vesículas ou bolhas cutâneas	SJS
Lesões em alvo	Sinal de Nikolsky Leucopenia, trombocitopenia Aumento da ureia e creatinina	TEN
Eritrodermia	Adenopatias	DRESS
Edema centrofacial	Eosinofilia, linfócitos atípicos Aumento das transaminases Proteinúria	DIHS
Púrpura	Proteinúria	Vasculite
Necrose	Aumento de ureia e creatinina Hipocomplementemia	

DIHS- drug induced hypersensitivity syndrome; DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SDR - síndrome de dificuldade respiratória; SJS- Stevens-Johnson syndrome; TEN- toxic epidermal necrolysis.

A maioria das crianças com suspeita de alergia antibiótica apresenta uma PPO negativa. Quando a PPO é positiva, as reações são geralmente ligeiras.^{6,9,16,19} A PPO sem a realização prévia de testes cutâneos demonstrou ser um procedimento diagnóstico seguro e eficiente em crianças com história de hipersensibilidade não imediata, como a urticária de início tardio ou o exantema maculopapular, tendo em conta a dificuldade técnica na realização dos testes intradérmicos em crianças.^{2-4,8,11,16,19} Se a história clínica for muito sugestiva de hipersensibilidade, avança-se para PPO diretamente com um fármaco alternativo.⁵ Existe consenso geral relativamente às contra-indicações da PPO, nomeadamente anafilaxia, reações cutâneas graves e ausência de consentimento do doente ou familiar responsável (Tabela 4).^{1,3-5,7,9,10,14} Não existe consenso na literatura sobre a orientação na doença do soro-like. Não consta nas indicações ou contra-indicações à PPO, sendo esta a única forma de confirmar / excluir o diagnóstico.¹² Em crianças, a doença do soro-like, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson são maioritariamente causados por vírus. Apesar disso, a PPO com o fármaco suspeito só será realizada caso os testes cutâneos sejam negativos e somente se o fármaco for essencial para medicação futura.

A PPO tem igualmente as suas limitações^{5,7,10,14}:

- Uma prova negativa não garante a tolerância ao medicamento no futuro, mas apenas a ausência de hipersensibilidade nas circunstâncias em que a prova foi realizada;
- Uma prova positiva também não significa hipersensibilidade permanente;
- Sendo independente da patogénese, não diferencia causa alérgica de não alérgica;
- Depende de fatores individuais (metabólicos e genéticos);
- Há possibilidade de falsos-negativos ou falsos-positivos (Tabela 5);
- A interpretação dos resultados é difícil quando surgem sintomas subjetivos ou inespecíficos.

Estudos em larga escala, incluindo pacientes em idade pediátrica, confirmaram o elevado valor preditivo negativo

Tabela 4. Contra-indicações à prova de provocação oral

Qualquer reação adversa grave e potencialmente fatal
- Anafilaxia (análise risco/benefício)
- Reações cutâneas graves como: SJS, TEN, DRESS, vasculites graves
- Não consentimento pelo doente ou familiar responsável

DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS- Stevens-Johnson syndrome; TEN- toxic epidermal necrolysis.

da PPO para betalactâmicos (94-98%) e a maioria dos casos falsos-negativos apresentaram reação ligeira não imediata na reexposição.^{2,3,5,10} A ressensibilização através da PPO na alergia a betalactâmicos é baixa mas é possível.^{1,5,9,13}

Tabela 5. Limitações na interpretação de resultados da prova de provocação oral

Falsos-positivos	Falsos-negativos
Sintomas psicológicos/sugestão	Medicação antialérgica
Sintomas/sinais pré-existentes (por exemplo, urticária, eczema)	Ausência de cofatores (infecção vírica, exercício físico)
Agravamento de doença pré-existente (por exemplo, gastroenterite aguda, síndrome febril em início)	Período curto de exposição e/ou observação
Munchausen	Intervalo muito curto/muito longo desde a reação primária
	Dose insuficiente

ii. Testes in vitro

A pesquisa de IgE específica para um antibiótico por método de radioalergosorbent test (RAST) ou enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tem apenas indicação nas reações graves de hipersensibilidade imediata a medicamentos, quando os testes cutâneos não estão disponíveis ou são negativos e a PPO está contra-indicada.^{3,5} A EAACI / ENDA aconselha a pesquisa de IgE específica antes dos testes cutâneos em reações imediatas graves, alertando para a sua baixa sensibilidade.^{1,3,5,9,20} A ausência de IgE circulante específica não exclui o diagnóstico de alergia imediata a um medicamento (nível de evidência C) e quando presente, só em conjunto com uma história de reação imediata e testes cutâneos positivos, é admitido um mecanismo mediado por IgE.⁵

iii. Testes cutâneos

Na grande maioria dos casos estes testes são desnecessários. Efetuam-se por picada (*prick*), intradérmicos ou epicutâneos (*patch*). Relativamente aos betalactâmicos, os testes por picada e os intradérmicos estão relativamente bem standardizados e são seguros em crianças.^{3,4,20} É referida perda de sensibilidade destes testes com o tempo.^{1,3,4,7} Se forem negativos mas a história clínica for muito sugestiva, devem repetir-se passado um mês.⁷ Nas reações imediatas, os testes por picada são recomendados para o rastreio inicial pela sua simplicidade, rapidez, baixo custo e elevada especificidade.⁵ Os testes intradérmicos só devem ser realizados quando os testes prick são negativos, pois acrescentam sensibilidade; no entanto, acarretam maior risco de reações adversas graves e são difíceis de executar em crianças com menos de seis anos de idade.^{5,6,16,20} Os testes cutâneos têm boa sensibilidade nas reações

imediatas a betalactâmicos (nível de evidência B).⁵ Se existirem dúvidas quanto à classificação da reação inicial, os testes cutâneos estão recomendados para excluir uma reação imediata.³ Nas reações graves não imediatas, recorre-se por vezes aos testes epicutâneos (patch-test) e/ou intradérmicos de leitura tardia, apesar de apresentarem baixa sensibilidade (2-10%) neste tipo de reações.²⁻⁵ Resultados falsos positivos ocorrem por uso de concentrações irritantes e os falsos negativos por perda de sensibilidade ou administração concomitante de medicamentos.⁷ Estudos recentes começam a referir o papel do ácido clavulânico em raras reações de tipo imediato, tendo sido proposto testar este componente na suspeita de reações à associação amoxicilina - ácido clavulânico, mas só quando a história for sugestiva e após excluir alergia à amoxicilina.^{2,3} Os testes cutâneos com ácido clavulânico ainda não são prática habitual, embora sejam referidos como sensíveis e específicos.⁴

Abordagem

O estudo das reações de hipersensibilidade imediata deve ser reservado a centros especializados de alergologia pediátrica. O estudo das reações não imediatas ligeiras, apenas com atingimento cutâneo, como o exantema maculopapular ou urticariforme, é possível em qualquer serviço de pediatria. Nestes casos, a PPO sem recurso a outros meios complementares é segura e esclarecedora. Reafirma-se a baixa sensibilidade dos testes cutâneos em reações não imediatas e a dificuldade técnica na realização dos mesmos em crianças. Apresenta-se um algoritmo de abordagem na suspeita de alergia à amoxicilina / penicilina (Fig. 1).

Considerações sobre a realização da PPO

A PPO não deve ser realizada antes de quatro a seis semanas após a reação suspeita, por risco de um resultado falso-negativo. A criança não deve apresentar qualquer doença aguda e as patologias crónicas, como asma, eczema ou urticária, devem estar bem controladas.^{7,14} Sempre que possível deve-se suspender previamente medicação que possa interferir no resultado dos mesmos, como os anti-histamínicos, corticoides, antidepressivos e betabloqueantes.^{1,7,9,14} Os antagonistas dos leucotrienos não alteram a resposta à prova.⁷ É necessário a obtenção prévia de consentimento informado escrito.^{7,14} A prova deve ser realizada ou iniciada em ambiente hospitalar, sob orientação de um pediatra e com fácil acesso a equipamento e fármacos de emergên-

cia, de forma a assegurar a rápida resolução de eventuais complicações, nomeadamente reações anafiláticas. Na administração por via oral, a absorção é mais lenta e as reações adversas podem ser identificadas e tratadas precocemente.^{1,5,7,9,14} A prescrição deve ser adaptada à idade e ao peso. A dose inicial e o ritmo de progressão da prova dependem da gravidade da reação em estudo e do tempo de latência esperado entre a administração do medicamento e a reação.¹⁴ O objetivo é atingir a dose terapêutica.^{7,8,10,14} O período de vigilância hospitalar deverá ser no mínimo de duas horas após a administração da dose terapêutica.^{7,14} Se surgir uma reação adversa, deve-se suspender a prova de imediato e proceder ao tratamento adequado. É importante documentar todos os sinais / sintomas. Se surgirem apenas sintomas subjetivos (semelhantes à reação original), deve-se ponderar uma PPO com placebo.^{1,9,14} Um curso terapêutico pleno aumenta a sensibilidade da PPO em reações não imediatas, por isso recomenda-se o prolongamento da prova no domicílio em crianças com história de reação ligeira e não imediata, devendo ser fornecido um plano por escrito. Recomenda-se um curso terapêutico de duração semelhante à que causou a suspeita de alergia: amoxicilina 50 mg/kg em uma ou duas tomas por dia, durante três, cinco ou oito dias.^{4,5,7,10,11} O contacto telefónico direto com o pediatra e o serviço de pediatria, bem como fácil acesso a um serviço de urgência pediátrico é obrigatório.

No final, será elaborado um relatório com o diagnóstico, quer confirmando, quer excluindo a alergia. Na maior parte dos casos, é suficiente uma nota legível no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil (BSIJ). No caso de alergia, devem ser referidos os medicamentos a evitar e quais as alternativas terapêuticas. Existe um campo apropriado no processo médico eletrónico e no BSIJ. A alergia medicamentosa nem sempre é questionada a todos os doentes antes de qualquer prescrição, pelo que o próprio doente deve ser incentivado a referi-la.

Alternativas terapêuticas na alergia a aminopenicilinas

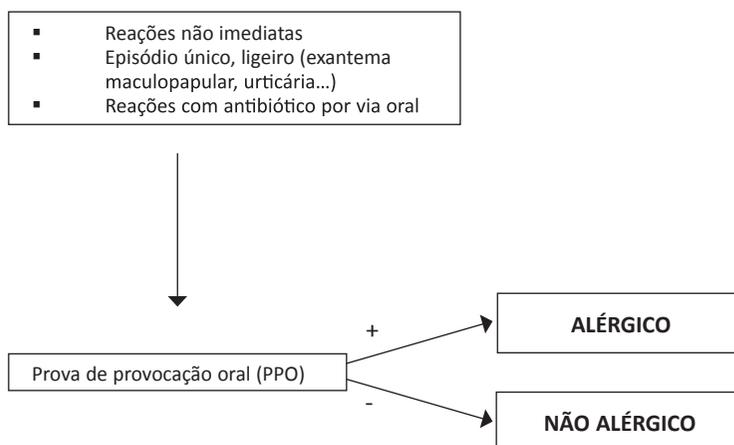
a) Prescrição de um antibiótico relacionado (similar mas não idêntico). A probabilidade de reação cruzada entre fármacos similares é parcialmente dependente do tipo de reação alérgica - crianças com hipersensibilidade imediata a betalactâmicos têm maior probabilidade de reagir a outros betalactâmicos.⁹ As reações cruzadas ou cossensibilizações ocorrem geralmente entre betalactâmicos da mesma classe e/ou com similar cadeia lateral.^{2,4} As cefalosporinas de segunda e terceira geração têm menor capacidade de reação cruzada do que as de pri-

meira geração, que partilham uma cadeia lateral idêntica com a penicilina.^{3,21,22} **O cefuroxime axetil é a cefalosporina mais recomendada para os casos de alergia não imediata à amoxicilina.** A procura de alternativas pode obrigar à realização de PPO, quando pertencem à mesma classe de antibiótico (nível de evidência C).⁵

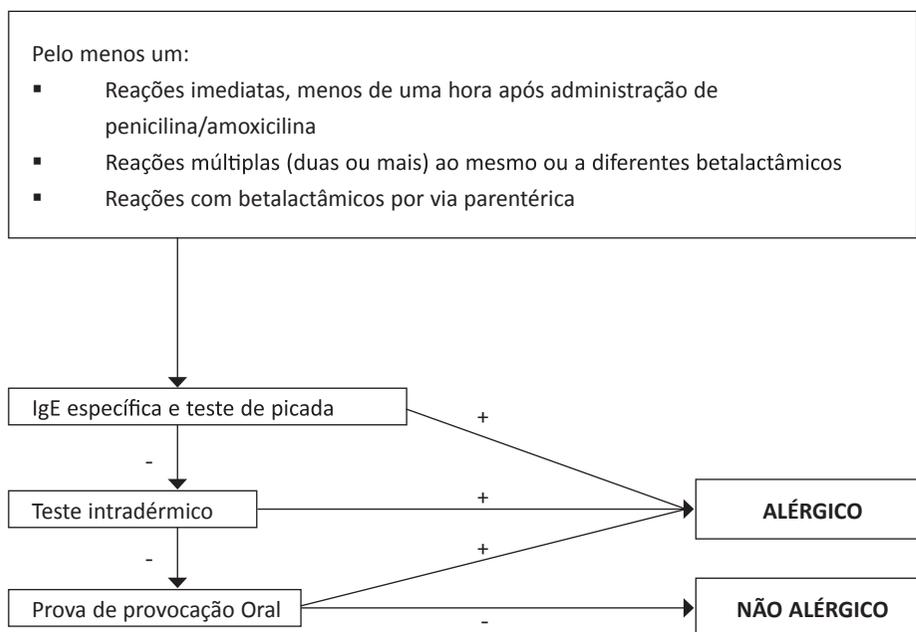
b) Administração de um medicamento não relacionado (por exemplo a claritromicina).⁹

c) Dessensibilização. Está reservada a pediatras alergologistas em meio hospitalar. É um procedimento que altera temporariamente a resposta imunológica a um medicamento, com consequente tolerância a curto prazo.

A) Doentes de baixo risco



B) Doentes de alto risco



IgE - imunoglobulina E.

Figura 1. Algoritmo de abordagem na suspeita de alergia à amoxicilina/penicilina.

A ressensibilização surge pouco tempo depois do fármaco ser eliminado do organismo (cerca de 24-48 horas após última toma). A via oral é preferida, mesmo que a administração subsequente seja parenteral. Está indicada na alergia mediada por IgE e inexistência de antibiótico alternativo. Está contraindicada na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.^{1,9}

Conclusões

A suspeita de alergia a um antibiótico só é confirmada num pequeno número de casos. A maioria apresenta hipersensibilidade não imediata. Todas as crianças com história sugestiva de alergia a antibióticos devem ser estudadas. Na ausência de história prévia de reação alérgica a um medicamento não se recomenda o estudo para rastreio. A PPO sem necessidade de estudo laboratorial prévio nem de testes cutâneos é um procedimento diagnóstico seguro e eficiente em crianças com história de reações ligeiras não imediatas, sendo possível a sua realização em qualquer serviço de pediatria, sem o apoio de alergologia pediátrica.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Elsa Lima Teixeira
elsalimateixeira@outlook.pt

Recebido: 06/10/2015

Aceite: 03/02/2016

Referências

- Solensky R. Allergy to penicillins [consultado em 9 de setembro de 2015]. Disponível em: <http://uptodate.com>
- Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: From clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:3-12.
- Caubet JC, Eigenmann P. An update on the management of antibiotic allergy in children. *Curr Allergy Clin Immunol* 2013;26:108-12.
- Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: Results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- National Clinical Guideline Centre. Drug allergy: Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- Corzo-Higuera JL. Drug provocation tests in children: Indications and interpretation. *Allergol Immunopathol* 2009;37:321-32.
- Gomes E, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2015;17:149-61.
- Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy [consultado em 9 de setembro de 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
- Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: Up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:12.
- Barreira P, Gomes E. Doença do soro-like associada à administração de fármacos em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:267-74.
- Ferreira S, Ferreira S, Belo N, Estanqueiro P, Salgado M. Doença de soro-like na criança. *Saude Infant* 2013;35:28-32.
- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten L, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
- Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: Experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol* 2010;38:300-6.
- Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229-33.
- Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.

19. Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected beta-lactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol* 2011;39:337-41.
20. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
21. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
22. *Boletim de farmacovigilância* 2010;14:4