



UFC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

JOYCE DA SILVA ALMEIDA

**TESTES CUTÂNEOS NO MANEJO DAS SUSPEITAS DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE A ANTIBACTERIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

FORTALEZA

2022

JOYCE DA SILVA ALMEIDA

TESTES CUTÂNEOS NO MANEJO DAS SUSPEITAS DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE A ANTIBACTERIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Nirla Rodrigues
Romero.

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eudiana Vale
Francelino.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A448t Almeida, Joyce da Silva.
Testes cutâneos no manejo das reações de hipersensibilidade a antibacterianos: uma revisão integrativa /
Joyce da Silva Almeida. – 2022.
74 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero.
Coorientação: Profa. Dra. Eudiana Vale Francelino.
1. reações de hipersensibilidade. 2. antibacterianos. 3. antibióticos beta-lactâmicos. 4. testes cutâneos. 5.
pediatria. I. Título.

CDD 615

JOYCE DA SILVA ALMEIDA

TESTES CUTÂNEOS NO MANEJO DAS SUSPEITAS DE REAÇÕES DE
HIPERSENSIBILIDADE A ANTIBACTERIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
Título Farmacêutica.

Aprovada em: 07/12/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Nirla Rodrigues Romero (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Juliana Navarro Ueda Yaochite
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Médica Kaila Barroso de Andrade Medeiros
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, e irmã.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e por ser meu pilar, por me fornecer conforto e força nos momentos em que eu mesma duvidei que seria capaz.

À minha Mãe, a quem tenho imensa admiração pela força e dedicação. Obrigada por ser minha melhor amiga e apoiadora dos meus sonhos. Se hoje posso andar com meus próprios pés foi porque um dia você me segurou para que eu aprendesse a andar. Obrigada pelas madrugadas de risadas e conversas, por me defender, por me cuidar e por me ensinar tanto. Nunca existirão palavras o suficiente para expressar sua importância em cada etapa de minha vida, obrigada por tanto.

Ao meu pai, que mesmo quando eu mesma duvidei de minha capacidade nunca deixou de acreditar em mim, que durante meus anos de graduação jamais deixou de me fornecer suporte, sempre preocupando-se com minha segurança e bem-estar. Obrigada por ter feito este caminho tão árduo ser mais leve.

À minha irmã, por ser meu respiro mediante ao caos. Por ser minha parceira de música, por me acalantar com abraços e beijos em dias exaustivos. Você sempre será o meu bem mais precioso e é por você que eu sempre seguirei mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao meu namorado, por acompanhar várias etapas de minha vida e transformações, por sempre dar um jeitinho de me agradar e por cada gesto de carinho. Obrigada por ser apoiador dos meus sonhos, por me ouvir em momentos de desespero e por nunca me deixar sentir desamparada.

Às minhas “grills”, Carol, Jéssica Apontes, Jessyca Nogueira, Lívia, Stephany e Monalisa por serem o meu respiro durante esses anos de graduação. Obrigada pelas risadas, e por sempre dar um jeitinho em tudo. Com cada uma pude aprender um pouco e dividir as mais diversas experiências. Que este seja só o começo de sonhos que alcançamos juntas.

Ao meu amigo Adriano, que embora ache que não, sempre será meu monitor preferido. Obrigada por todos os áudios (oficiais e extraoficiais), obrigada por compartilhar aprendizado, risadas e brigas extremamente necessárias, que esse sempre seja nosso jeitinho.

À minha amiga Maria Eduarda, obrigada pelas madrugadas de estudos e fofocas e por ter sido um apoio tão importante durante os anos de ensino remoto que passamos.

À minha amiga Vitória, por compartilhar os mesmos gostos e surtos, obrigada por ter me abraçado de forma tão genuína. Que possamos compartilhar mais experiências, mais shows e mais comidinhas asiáticas.

Ao meu amigo Ítalo, por ter sido meus dois braços durante os árduos meses de coordenação. Agradeço por todo auxílio, sem você as coisas seriam incrivelmente mais difíceis.

À minha amiga Talyta, por tantos anos de amizade, pelos filmes, pelos livros, pela boa comida e principalmente por ser o colo a quem recorro. Nunca esquecerei as palavras de conforto e encorajamento que você me deu.

À minha professora Maria, que trilhou comigo o caminho para que eu pudesse chegar onde almejava. Nunca esquecerei as noites de estudos, as conversas divertidas. Obrigada por ter segurado minha mão enquanto eu realizava escolhas importantes.

À minha orientadora e tutora Nirla Romero, obrigada por tanta bagagem compartilhada, espero que um dia eu possa ser um pouco para alguém do que a senhora foi para mim durante estes anos.

À minha coorientadora Eudiana Vale, a quem tenho extrema admiração, por ter compartilhado tanto comigo. Obrigada por ter me mostrado caminhos que eu não conhecia e por ter me guiado por estes anos. Com você aprendi muito além do que os portões da Universidade podem ensinar. Obrigada por compartilhar sua alegria de vida e boas gargalhadas.

À Ana Cláudia, por seus ensinamentos e todo auxílio prestado a mim. Obrigada por me socorrer às segundas e até mesmo fora dos seus horários comerciais. Jamais esquecerei sua importância na construção deste trabalho.

Ao Programa de Educação Tutorial, por ter me ensinado tanto profissionalmente e pessoalmente. E claro, aos meus PETianinhos, aprendi com cada um de vocês lições que levarei para sempre, obrigada por nossas quintas e pelas tardes de risadas e aprendizado.

RESUMO

Reações de Hipersensibilidade são frequentemente relatadas no público pediátrico, sendo os antibióticos e os anti-inflamatórios as classes de medicamentos mais relacionadas como causadoras das reações. As variações fisiológicas e farmacocinéticas nesta faixa etária tornam as crianças mais propensas aos efeitos nocivos dos medicamentos fazendo com que este público necessite de um cuidado particular. Frente aos poucos dados que estão disponíveis na literatura no que se refere as Reações de Hipersensibilidade no público infantil faz-se necessário estudos que possam sintetizar o conhecimento existente para auxiliar possíveis aplicações futuras. Esta revisão teve como objetivo descrever o manejo das Reações de Hipersensibilidade a antibacterianos na população pediátrica e a utilização de testes cutâneos no protocolo diagnóstico. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura do tipo descritiva quantitativa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados dezessete artigos. Os antibióticos β -lactâmicos foram os mais relatados no envolvimento de reações suspeitas de hipersensibilidade a fármacos, sendo as penicilinas e cefalosporinas as mais citadas. As reações foram relatadas comumente com sintomas como urticária, angioedema, erupções maculopapulares, prurido e eritemas. Estudos demonstraram que uma quantidade considerável de suspeitas de reações de hipersensibilidade a fármacos no público infantil não é investigada da forma adequada levando em conta os protocolos existentes que incluem a avaliação da história clínica, realização de testes cutâneos, testes de provocação e exames laboratoriais. Atualmente ainda existem controvérsias acerca da utilização prévia de testes cutâneos antes dos testes de provocação, considerados padrão ouro, principalmente no que se refere a sua utilidade para diagnóstico de reações de hipersensibilidade não imediata. No entanto, estudos que avaliaram a realização de testes cutâneos com utilização de determinantes maiores e menores da Benzilpenicilina mostraram-se eficazes como parte do protocolo diagnóstico apresentando um bom valor preditivo negativo. Os mesmos são testes de fácil execução, baixo custo e boa reprodutibilidade além de serem testes mais aceitos pelo público infantil podendo servir como primeira etapa do protocolo.

Palavras-chave: reações de hipersensibilidade; antibacterianos; antibióticos β -lactâmicos; testes cutâneos; pediatria; crianças.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions are frequently reported in the pediatric public, with antibiotics and anti-inflammatory drugs being the classes of drugs most commonly reported to cause reactions. The physiological and pharmacokinetic variations in this age group make children more prone to the harmful effects of drugs, making this public require particular care. Faced with the few data available in the literature regarding hypersensitivity reactions in children, studies that can synthesize the existing knowledge to help possible future applications are necessary. This review aimed to describe the management of Hypersensitivity Reactions to antibacterials in the pediatric population and the use of skin tests in the diagnostic protocol. An integrative literature review of quantitative descriptive type was performed. After applying the eligibility criteria seventeen articles were selected. The β -lactam antibiotics were the most reported in the involvement of suspected hypersensitivity reactions to drugs, with penicillins and cephalosporins being the most cited. The reactions were commonly reported with symptoms such as urticaria, angioedema, maculopapular eruptions, pruritus, and erythema. Studies have shown that a considerable amount of suspected hypersensitivity reactions to drugs in children are not properly investigated under existing protocols that include assessment of clinical history, skin tests, provocation tests, and laboratory tests. Currently, there are still controversies about the prior use of skin tests before the provocation tests, considered the gold standard, especially with regard to its usefulness for diagnosing non-immediate hypersensitivity reactions. However, studies evaluating the use of skin tests using major and minor determinants of benzylpenicillin have shown to be effective as part of the diagnostic protocol, with a good negative predictive value. These are easy tests to perform, low cost and good reproducibility, besides being tests more accepted by children, and can serve as the first step of the protocol.

Keywords: Drug Hypersensitivity; Anti-Bacterial Agents; β -lactam antibiotics; skin tests; Pediatric; children.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reação de Hipersensibilidade imediata: urticária por amoxicilina	21
Figura 2 – Teste cutâneo intradérmico	27
Figura 3 – Fluxograma de seleção dos estudos	33
Figura 4 – Urticária desenvolvida após o tratamento com amoxicilina e resultado de teste intradérmico com pápula de 8x16mm	56
Figura 5 – Algoritmo para diagnóstico de hipersensibilidade imediata e não imediata em crianças	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos países de publicação dos estudos	36
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – População amostra dos estudos selecionados	40
Tabela 2 – Antibacterianos envolvidos nas suspeitas de Reações de Hipersensibilidade	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tipos de Reações Adversas a Medicamentos	17
Quadro 2 – Classificação das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos.....	19
Quadro 3 – Classificação das penicilinas	24
Quadro 4 – Classificação das cefalosporinas	24
Quadro 5 – Bases de dados utilizadas e estratégias de busca.....	30
Quadro 6 – Descritores utilizados e definições	31
Quadro 7 – Identificação do artigo	36
Quadro 8 – Características metodológicas dos estudos	42
Quadro 9 – Gravidade dos sintomas relatados segundo os critérios de classificação de Brown.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
DRESS	Síndrome de Reação Sistêmica a Medicamentos Associado com Rash e Eosinofilia
MDM	Determinante antigênico secundário
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEGA	Pustulose exantemática generalizada aguda
PPL	Peciloil-polilisina
RH	Reações de Hipersensibilidade
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SSJ	Síndrome de Stevens-Jhonson

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	REFERÊNCIAL TEÓRICO	17
3.1	Reações Adversas a Medicamentos	17
3.2	Reações de Hipersensibilidade e mecanismos imunológicos envolvidos	18
3.2.1	<i>Reações de Hipersensibilidade do tipo I</i>	20
3.2.2	<i>Reações de Hipersensibilidade do tipo II</i>	21
3.2.3	<i>Reações de Hipersensibilidade do tipo III</i>	21
3.2.4	<i>Reações de Hipersensibilidade do tipo IV</i>	22
3.3	Reações de Hipersensibilidade aos antibióticos	23
3.3.1	<i>Antibióticos β-lactâmicos e Reações de Hipersensibilidade</i>	23
3.4	Diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos	25
3.4.1	Testes cutâneos	25
3.4.1.1	<i>Teste de punctura (prick-test)</i>	26
3.4.1.2	<i>Teste intradérmico</i>	26
3.4.2	Teste de provocação	27
4	METODOLOGIA	29
4.1	Critérios de inclusão e exclusão	30
4.2	Busca na literatura	30
4.3	Seleção dos estudos	32
4.4	Coleta de dados	33
4.5	Interpretação dos resultados	34
4.6	Aspectos éticos	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1	Identificação do artigo	35
5.2	Características metodológicas	41

6	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	70
	

1 INTRODUÇÃO

Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma resposta nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente toleradas. Rawlins e Thompson classificaram as RAMs em dois tipos principais, as do tipo A que se tratam de reações previsíveis pelas propriedades farmacológicas ou toxicológicas do medicamento sendo estas doses dependentes e as do tipo B, reações imprevisíveis que não dependem do mecanismo farmacológico (REGATEIRO; FARIA, 2016). A grande maioria das Reações Adversas são classificadas como sendo do tipo A, sendo apenas 15% consideradas reações do tipo B (DEMOLY *et al.*, 2014).

Na população pediátrica as Reações de Hipersensibilidade são frequentemente relatadas pelos pais sendo os antibióticos e os anti-inflamatórios as classes de medicamentos mais relatadas como causadoras das reações (CRAVIDI *et al.*, 2020). As variações fisiológicas e farmacocinéticas nesta faixa etária tornam as crianças mais propensas aos efeitos nocivos dos medicamentos e requerem uma maior atenção dos estudos de farmacovigilância (SANTOS; COELHO, 2004) no entanto as falhas nos processos de investigação e na real confirmação destas reações e do medicamento suspeito são uma preocupação crescente principalmente no que refere-se a resistência microbiana com a troca dos tratamentos de primeira linha por agentes alternativos de segunda linha de amplo espectro de custo maior e relacionados ao aumento do risco de eventos adversos e do tempo de hospitalização (TAYLOR; ANVARI; PALAZZI, 2021).

Poucos dados estão disponíveis na literatura no que se refere as Reações de Hipersensibilidade no público infantil o que pode estar estritamente relacionado com as metodologias diagnósticas que incluem o teste de provocação de fármacos como padrão-ouro, um teste de maior custo e que requer maiores cuidados durante a execução sendo realizado principalmente em hospitais terciários especializados (CRAVIDI *et al.*, 2020).

A identificação e notificação das RAMs são importantes processos para fortalecer a segurança do paciente e conseqüentemente fornecer uma melhor qualidade do serviço. O diagnóstico das RAMs deve incluir a história clínica minuciosa do paciente observando dados relacionados ao início dos sintomas, tipo das manifestações e cronologia dos acontecimentos assim como uma abordagem laboratorial de qualidade (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Frente aos poucos dados da literatura quanto as Reações de Hipersensibilidade no público infantil, os crescentes dados de resistência bacteriana e a necessidade da identificação e manejo correto das reações suspeitas de alergias a fármacos realizou-se uma revisão

integrativa da literatura uma metodologia que permite a síntese do conhecimento e a incorporação na prática dos resultados obtidos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o manejo das Reações de Hipersensibilidade a antibacterianos na população pediátrica e a utilização de testes cutâneos no protocolo diagnóstico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Identificar os antimicrobianos mais envolvidos nas Reações de Hipersensibilidade a fármacos.

b) Descrever as vantagens e a viabilidade da utilização dos testes cutâneos no diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Reações Adversas a Medicamentos

Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) são definidas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) como respostas indesejáveis e não intencionais que ocorrem em doses normalmente utilizadas para fins de profilaxia, tratamento ou diagnóstico.

As RAMs são classificadas em dois tipos de reações observadas no quadro 1. As reações do tipo A que são dose-dependentes e são em sua maioria consideradas reações previsíveis de acordo com as propriedades farmacológicas do medicamento. Como exemplo deste tipo de reação podemos citar a sonolência causada por anti-histamínicos de primeira geração (PICHLER, 2019). Já as reações do tipo B são conhecidas como Reações de Hipersensibilidade e podem ser classificadas como alérgicas ou não alérgicas a depender da presença ou não de mecanismo imunológico envolvido (ENSINA *et al.*, 2009). Estas reações constituem 15% de todas as reações adversas a fármacos afetando mais de 7% da população em geral (DEMOLY *et al.*, 2014).

Quadro 1 - Tipos de Reações Adversas a medicamentos.

Modelo	Mecanismo	Exemplos
Reações do tipo A	Efeitos secundários tóxicos.	Gastrite induzida por ácido acetil salicílico (ASS).
Reações do tipo B	Alérgicas: Mediadas por mecanismo imunológico específico. Não alérgicas: Efeitos alterados em variantes metabólicas; degranulação inespecífica de mastócitos.	Hipersensibilidade às penicilinas mediada por anticorpos IgE ou células T. Angioedema induzido por inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA).

Fonte: Adaptado de Schnyder e Brockow, 2015.

Existe uma preocupação especial com o público infantil no que se diz respeito as RAMs. Estudos com crianças para garantir a escolha correta de doses, administração, duração do tratamento e contraindicações são escassos por questões legais, fazendo com que muitas vezes as evidências de estudos com este público sejam insuficientes (LEPORINI *et al.*, 2022; FERREIRA *et al.*, 2012).

Estas deficiências fazem com que as prescrições de medicamentos utilizados para o tratamento das crianças sejam realizadas de forma “*off-label*” ou seja, os medicamentos são prescritos fora dos termos de sua autorização de comercialização no que se refere a dosagem, faixa etária, indicação clínica ou via de administração (LEPORINI *et al.*, 2022). Este tipo de uso pode trazer vantagens quanto ao tratamento do paciente, indicações e dosagens, mas também pode estar atrelado ao aparecimento de Reações Adversas (FERREIRA *et al.*, 2012).

Um estudo realizado por Lima *et al.* (2019) no Brasil demonstrou que de 3.330 Reações Adversas a Medicamentos notificadas houveram óbitos em 75 casos sendo 30% destes causados pelo uso de medicamentos *off-label*.

3.2 Reações de Hipersensibilidade e mecanismos imunológicos envolvidos

As Reações de Hipersensibilidade a fármacos podem ser causadas por mecanismos imunológicos e não imunológicos. As reações imunes mediadas por mecanismos imunológicos são chamadas de reações alérgicas e são a forma mais comum de Reações de Hipersensibilidade, podendo ser mediadas por anticorpos e/ou linfócitos T. A memória imunológica destas reações faz com que uma reexposição ao alérgeno seja mais perigosa podendo causar reações drasticamente aumentadas (SCHNYDER; BROCKOW, 2015).

Apesar deste tipo de reação não ser classificada como dose-dependente estudos demonstram que a dose administrada é um fator importante como pode ser observado através dos protocolos de dessensibilização à fármacos que são tolerados pelos pacientes alérgicos em doses pequenas (REGATEIRO; FARIA, 2016).

Segundo Nagao-Dias *et al.* (2004) vários fatores estão associados aos aparecimentos das reações alérgicas, dentre eles podemos citar: componentes genéticos, idade do paciente e história de reações anteriores. Suas manifestações clínicas podem afetar qualquer órgão ou sistema, sendo geralmente a pele o órgão mais acometido incluindo reações como: urticária, erupção maculopapular, erupção bolhosa, e dermatite esfoliativa (ENSINA *et al.*, 2009).

Apesar das manifestações cutâneas serem as mais comuns, algumas reações graves como anafilaxia e a síndrome de Stevens-Johnson podem ocorrer (AUN *et al.*, 2018).

As Reações de Hipersensibilidade não alérgicas por sua vez, possuem apresentação clínica semelhante as às reações alérgicas, porém não apresentam mecanismo imunológico definido (AUN *et al.*, 2018).

Atualmente a classificação mais aceita, quanto aos mecanismos imunológicos das reações de hipersensibilidade, foi a proposta por Philip Gell e Robin Coombs, no qual dividem essas reações em quatro tipos a depender do mecanismo imunopatológico envolvido como exemplificado no quadro 2 (DEMOLY *et al.*, 2014).

Quadro 2 - Classificação das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos.

TIPO DE HIPERSENSIBILIDADE	TIPO DE RESPOSTA IMUNE ENVOLVIDA	FISIOPATOLOGIA	SINTOMAS CLÍNICOS
Tipo I	IgE	Degranulação de mastócitos e basófilos.	Choque anafilático, Angioedema, Urticária, Broncoespasmo.
Tipo II	IgG e complemento	IgG e citotoxicidade dependente de complemento.	Citopenia
Tipo III	IgM ou IgG e complemento ou FcR	Deposição de imunocomplexos.	Doença do soro, Urticária, Vasculite.
Tipo IVa	Th1 (IFN- γ)	Inflamação monocítica.	Eczema
Tipo IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Inflamação eosinofílica.	Exantema maculopapular, (DRESS).
Tipo IVc	Células T citotóxicas (perforina,	Morte de queratinócitos mediada por CD4 ou	Exantema maculopapular, SSJ/NET,

	granzima B, FasL)	CD8.	exantema pustuloso.
Tipo IVd	Células T (IL-8/CXCL8)	Inflamação neutrofílica.	Pustulose exantemática generalizada aguda.

Fonte: Adaptado de Demoly *et al.* (2014).

3.2.1 Reações de Hipersensibilidade do tipo I

As Reações de Hipersensibilidade do tipo I, são conhecidas como reações imediatas por apresentarem sintomas em menos de uma hora após a administração do fármaco (DEMOLY *et al.*, 2014). Estas reações são mediadas por anticorpos da classe IgE e envolvem mecanismos de sensibilização ao alérgeno, ativação de linfócitos Th2 e produção de anticorpos IgE específica contra o alérgeno (SOLÉ *et al.*, 2020).

Nagao-Dias *et al.* 2004, especifica que para uma molécula ser considerada imunogênica ela deve ter peso molecular (PM) acima de 1000Da como por exemplo com alguns hormônios como a insulina.

A maioria dos medicamentos possui PM baixo (ex.: penicilina); desta forma, reagem como haptenos, conjugando-se com uma proteína carreadora (frequentemente autóloga, tais como a albumina) para indução de resposta imune específica. Alguns desses fármacos necessitam ser metabolizados antes de se associar às moléculas carreadoras (NAGAO-DIAS *et al.* 2004, p. 3).

Após o contato de um fármaco geralmente haptênizado a proteínas ocorre a produção de anticorpos IgE específicos. Estes anticorpos tem uma alta afinidade a receptores Fc de mastócitos e basófilos e após uma sequente exposição a um mesmo alérgeno se ligam a estes receptores desencadeando uma cascata de sinalização intracelular e consequente degranulação e liberação de mediadores pré-formados como a histamina e triptase (REGATEIRO; FARIA, 2016).

Esta primeira fase é conhecida como fase imediata e é responsável por manifestações clínicas características destas reações como congestão nasal e ocular, obstrução nasal, broncoespasmo, urticária, angioedema e em casos mais graves a anafilaxia, como demonstrado na figura 1 (REGATEIRO; FARIA, 2016).

Posteriormente a liberação de mediadores pré-formados ocorre a liberação de mediadores neoformados provenientes do metabolismo do ácido araquidônico como os

leucotrienos e prostaglandinas e de outros mediadores como o fator ativador de plaquetas, fator de necrose tumoral (TNF) e diferentes interleucinas que amplificam esta resposta alérgica (SOLÉ *et al.*, 2020; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Figura 1 - Reação de hipersensibilidade imediata: urticária por amoxicilina.



Fonte: Menezes; Cordeiro; Melo (2015).

3.2.2 Reações de Hipersensibilidade do tipo II

As Reações de Hipersensibilidade do tipo II também conhecidas como hipersensibilidade citotóxica são caracterizadas pela interação antígeno-anticorpo estando este antígeno situado na célula ou tecido (FRANCELINO, 2019). Ao interagirem com estes antígenos, os anticorpos (IgG ou IgM) levam a ativação do sistema complemento e consequente lise celular (ENSINA *et al.*, 2009). Como exemplo de manifestação causada por esse tipo de reação tem-se a anemia hemolítica Coombs-positiva onde a exposição a penicilina leva a produção de anticorpos contra eritrócitos revestidos por penicilina ocasionando a lise destas células (SILVA; ROSELINO, 2003).

3.2.3 Reações de Hipersensibilidade do tipo III

Nas Reações de Hipersensibilidade do tipo III ocorre a ligação de antígenos solúveis a anticorpos da classe IgG em sua maioria ou anticorpos IgM formando os chamados imunocomplexos que se depositam em tecidos e vasos sanguíneos levando a ativação da via clássica do sistema complemento ou recrutamento de leucócitos como neutrófilos, macrófagos e mastócitos (FRANCELINO, 2019).

O antígeno desse tipo de reação pode ser exógeno como medicamentos e parasitas ou endógeno como ocorre nos lúpus eritematoso sistêmico. Suas manifestações clínicas caracterizam-se por febre, erupções cutâneas, urticária, linfadenopatia e artralgias que geralmente surgem de uma a três semanas após a última administração do medicamento (ENSINA *et al.*, 2009).

3.2.4 Reações de Hipersensibilidade do tipo IV

As Reações de Hipersensibilidade do tipo IV são caracterizadas pelo envolvimento de células TCD4+ e TCD8+ assim como pelo envolvimento de outras células do sistema imune como monócitos e macrófagos e secreção de citocinas pró-inflamatórias. São chamadas de reações tardias pois geralmente ocorrem vários dias após a exposição devido à necessidade de expansão de células T antígeno-específicas (ENSINA *et al.*, 2009). Estas reações possuem como uma de suas apresentações clínicas clássicas a dermatite de contato.

O mecanismo destas reações envolve a ativação de linfócitos T naive que após a reexposição ao alérgeno reconhecem o antígeno através dos receptores de células T (TCR) e secretam mediadores e citocinas como granzimas e perforinas ocasionando uma resposta inflamatória e conseqüentemente lesão dos tecidos (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014).

As Reações de Hipersensibilidade do tipo IV são classificadas em quatro subtipos: IVa, IVb, IVc e IVd. As reações do tipo IVa correspondem a uma resposta de células Th1 semelhante ao que ocorre no teste tuberculínico com secreção de grandes quantidades de interferon-gama (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). Reações do tipo IVb apresentam uma resposta imune do tipo Th2 que recrutam eosinófilos e mastócitos através da produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (WOODRUF; BOTTO 2022). Este subgrupo está associado à síndrome de reação sistêmica a medicamentos associada com rash e eosinofilia (DRESS). O subgrupo IVc estão associados a células TCD4+ e TCD8+ citotóxicas que induzem a morte de queratinócitos através da presença de citolisinas no interior de células TCD4+ com características citotóxicas e da presença de citolisinas e expressão de FasL nas células TCD8+ (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). Por fim, o subgrupo

IVd é caracterizado pela presença de linfócitos T produtores de CXCL-8, quimiocina responsável por atrair neutrófilos causando inflamação neutrofílica causando sintomas como pustulose exantemática generalizada aguda. (DEMOLY *et al.*, 2014).

3.3 Reações de Hipersensibilidade aos antibióticos

Os antibióticos estão entre as classes de medicamentos mais relatados em Reações de Hipersensibilidade a fármacos podendo estar envolvidos em diferentes tipos de mecanismos. Apesar de muito relatados, muitas das reações rotuladas como alergias não são reações verdadeiramente alérgicas. As alergias a antibióticos documentadas em prontuários são responsáveis por mudanças no atendimento e manejo de futuras doenças infecciosas (BLUMENTHAL *et al.*, 2018). Diagnósticos de alergia a antimicrobianos estão relacionadas com mudanças na terapia medicamentosa de pacientes com o uso de antibióticos de amplo espectro, aumento da resistência microbiana, prescrição inadequada e aumento da morbidade e mortalidade sendo um grande problema de saúde pública (TRUBIANO *et al.*, 2016).

3.3.1 Antibióticos β -lactâmicos e Reações de Hipersensibilidade

Os antibióticos β -lactâmicos são a primeira escolha para o tratamento de muitas condições como prevenção da febre reumática e tratamento da sífilis (FELIX *et al.*, 2021). Este grupo de antibióticos tem como principal característica a presença do anel beta-lactâmico associado às cadeias laterais fazendo com que apresentem uma estrutura química diversa, gerando um grande número de haptenos que após a conjugação com as proteínas são reconhecidos pelo sistema imunológico (MALAMAN *et al.*, 2011).

São classificados de acordo com a sua estrutura química em penicilinas, cefalosporinas, exemplificadas nos quadros 3 e 4 respectivamente, monobactâmicos, carbapenêmicos e ácido clavulânico (FRANCELINO, 2019) e são os mais frequentemente relatados como causadores de Reações de Hipersensibilidade a Fármacos podendo levar ao aparecimento de qualquer um dos 4 mecanismos imunológicos envolvidos nestas reações (Hipersensibilidade do tipo I, II, III e IV).

GRUPO	COMPOSTOS
Penicilinas naturais	Penicilina G, penicilina V
Aminopenicilinas	Amoxicilina, ampicilina, bacampicilina
Penicilinas Resistentes à Penicilinase	Metecilina, oxacilina, cloxacilina, nafcilina, dicloxacilina
Carboxipenicilinas	Carbenicilina, ticarcilina
Acilaminopenicilinas	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina

Fonte: Adaptado de Torres; Blanca (2010).

Quadro 4 – Classificação das cefalosporinas.

GRUPO	COMPOSTOS
Primeira geração	Cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefprozil, cefradina
Segunda geração	Cefaclor, cefamandol, cefmetazol, cefminox, cefonicid, ceforanida, cefotetan, cefotiam, cefoxitina, cefuroxima, loracarbef
Terceira geração	Cefdinir, cefetamet, cefixima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftizoxima, cefpiramida, cefsulodina, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxona
Quarta Geração	Cefepima, cefpiroma

Fonte: Adaptado de Torres; Blanca (2010).

A Benzilpenicilina ou penicilina G foi relatada como o primeiro β -lactâmico envolvido em Reações de Hipersensibilidade, seguido pelas cefalosporinas (TORRES; BLANCA, 2010). As reações causadas por estes medicamentos assim como para os outros fármacos em geral, podem ser classificadas como imediatas levando a sintomas como urticárias, angioedema, prurido, eritema, dispneia, hipotensão, taquicardia, anafilaxia e perda

de consciência ou tardias que incluem sintomas como erupção maculopapular, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), DRESS, nefrite intersticial, lesão hepática induzida por drogas, citopenia e doença semelhante à doença do soro (FELIX *et al.*, 2021).

Embora os antibióticos β -lactâmicos estejam envolvidos em grande parte das suspeitas de reações alérgicas estudos demonstram que cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com alergia a penicilina ao passarem por uma investigação completa não são alérgicos as penicilinas, constituindo um grave problema de saúde pública no que se refere aos sobre diagnósticos (FELIX *et al.*, 2021; ENSINA *et al.*, 2009).

As suspeitas de Reações de Hipersensibilidade a β -lactâmicos do tipo imediata devem ser avaliadas quanto a história clínica detalhada do paciente juntamente com a realização de teste *in vivo* que incluem testes cutâneos de leitura imediata e testes de provocação e *in vitro* incluindo triptase, níveis específicos de IgE, teste de ativação de basófilos (FELIX *et al.*, 2021).

Os testes cutâneos devem ser realizados com a utilização de determinantes maiores e menores envolvidos nas reações. O benzilpeniciloil (BPO) é conhecido como determinante maior da penicilina correspondendo a 95% de seus metabólitos. Outros 5% são determinantes antigênicos secundários (MDM) e incluem o benzilpeniciloato, benzilpeniloato (MALAMAN *et al.*, 2011).

As Reações de Hipersensibilidade não imediata por sua vez incluem a realização de testes cutâneos de leitura tardia seguidos por testes de provocação (GRAHAN; CAUBET, 2018).

3.4 Diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos

O diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade baseia-se inicialmente em uma avaliação clínica detalhada do paciente incluindo documentações precisas dos medicamentos utilizados no momento da reação, assim como a história prévia de utilização de antibióticos com estruturas semelhantes e sintomas (NORTON *et al.*, 2018). Em seguida testes *in vivo* e *in vitro* podem ser realizados para melhor condução das suspeitas e confirmação do diagnóstico. Os testes *in vitro* em sua maioria não são realizados devido a pequena quantidade de exames disponíveis sendo os testes *in vivo* que incluem testes cutâneos e testes de provocação os testes mais utilizados na clínica para o diagnóstico das suspeitas de Hipersensibilidade Medicamentos (AUN *et al.*, 2018).

3.4.1 Testes cutâneos

Os testes cutâneos visam detectar uma sensibilização prévia ao agente testado que ocorre de acordo com os mecanismos imunológicos de hipersensibilidade envolvidos no processo (AUN *et al.*, 2018). Os testes cutâneos de punctura são os primeiros a serem realizados e caso apresentem resultado negativo o teste intradérmico é realizado e se ainda assim resultados negativos persistirem o teste de provocação considerado padrão ouro no diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade é realizado (FRANCELINO, 2019).

Preferencialmente os testes cutâneos devem ser realizados de 2 a 3 semanas após a reação suspeita de modo a evitar falsos negativos que se devem ao mecanismo de depleção de mediadores e de 4 a 6 semanas após o desaparecimento completo de todos os sintomas clínicos no caso das suspeitas de hipersensibilidade tardia (NORTON *et al.*, 2018).

3.4.1.1 Teste de punctura (*prick-test*)

Os testes de punctura (*prick-test*) são os mais utilizados na prática clínica. São testes seguros, eficazes, de fácil execução e boa reprodutibilidade (MOTTA; KALIL; BARROS, 2005).

São realizados preferencialmente na região volar do antebraço por permitir a realização do teste com um maior número de substâncias. A superfície do braço deve estar limpa e não pode estar lesada ou com dermatites (AUN *et al.* 2018; MOTTA; KALIL; BARROS, 2005). Para a realização do teste a histamina (10mg/mL) deve ser utilizada como controle positivo e salina 0,9% como controle negativo. A leitura do exame é feita de 15 a 20 minutos após a aplicação dos reagentes. Resultados positivos são considerados quando ocorre o surgimento de pápula igual ou maior que 3mm em relação ao controle negativo. É importante ressaltar que para a realização do teste o paciente com a suspeita de reação alérgica não deve utilizar anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos de 3 a 7 dias antes da realização do exame pois os mesmos atuam como inibidores da resposta (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2015).

3.4.1.2 Teste intradérmico

Este tipo de teste pode ser utilizado para a avaliação de Reações de Hipersensibilidade do tipo I, II, III e IV. Os antígenos testados via intradérmica, como observado na figura 2, devem estar em concentrações 25 a 50 vezes menores do que aquelas utilizadas nos testes de punctura (MOTTA; KALIL; BARROS, 2005).

São injetados de 0,02 a 0,05 mL da solução do fármaco via intradérmica preferencialmente na superfície volar do antebraço. A leitura é realizada de 15 a 30 minutos após a aplicação do antígeno caso a suspeita seja de Reação de Hipersensibilidade do tipo I (imediate) e considerada positiva caso as pápulas formadas tenham 3mm ou mais de diâmetro. No caso de suspeita de Reações de Hipersensibilidade tardia a leitura do teste é realizada após 24 a 48 horas e consideradas positivas quando se tem a presença de nódulos subcutâneos iguais ou maiores que 5mm (MOTTA; KALIL; BARROS, 2005; MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2015).

Figura 2 – Teste cutâneo intradérmico.



Fonte: Menezes; Cordeiro; Melo (2015).

3.4.2 Testes de provocação

Esse tipo de teste é considerado padrão-ouro no diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos, sendo indicados quando os testes de provocação e dosagem de IgE específica forem negativos (MALAMAN *et al.*, 2011). Devem ser rigorosamente controlados com atenção ao surgimento de quaisquer manifestações clínicas de

hipersensibilidade e alterações dos sinais vitais do paciente durante o procedimento e também por um período de no mínimo uma hora após a administração do fármaco e por este motivo devem ser realizados em ambiente hospitalar com equipamentos adequados (ENSINA *et al.*, 2009).

Reações cutâneas graves como a Síndrome de Stevens Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, DRESS, reações hematológicas e envolvimento de órgãos específicos são contraindicações para a realização deste tipo de teste (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2015).

Existem diferentes protocolos para realização dos testes de provocação, sendo o mais comum o realizado em 2 etapas com a administração de 10% da dose recomendada com base no peso do paciente e em seguida com os 90% restantes, sendo o paciente observado de 30 a 60 minutos com um tempo adicional de uma a duas horas de observação (FELIX *et al.*, 2021).

4 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo de revisão integrativa da literatura. As revisões integrativas são métodos que fornecem os melhores conhecimentos sobre um dado problema de pesquisa de modo que essa questão possa ser avaliada criteriosamente por profissionais e seus resultados, incorporados na prática (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Mediante ao crescente número de estudos publicados diariamente a metodologia empregada na revisão integrativa permite a realização de buscas de acordo com a Prática Baseada em Evidências (PBE) possibilitando a busca da melhor e mais recente evidência baseados em estudos já publicados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Esta abordagem metodológica permite a inclusão de vários tipos de estudos tanto experimentais como não-experimentais e pode ser direcionada a diversos propósitos como a definição de conceitos, revisão de teorias e evidências assim como análises de problemas de um tópico em particular permitindo então a maior compreensão do tema de interesse assim como a geração de novos conhecimentos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A elaboração desta revisão integrativa baseou-se nas seguintes etapas de acordo com o proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2008): 1) Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) Busca na literatura 4) Coleta de dados; 5) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Síntese do conhecimento e interpretação dos resultados; 6) Apresentação da revisão integrativa.

Para o estabelecimento da pergunta norteadora utilizou-se a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/*outcomes*) que dentro da Prática Baseada em Evidências são elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta de modo a realizar a melhor busca possível na literatura (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). A pergunta norteadora estabelecida para esta revisão foi: “Qual a importância da realização dos testes alérgicos na pediatria no que se refere a suspeita de reações de hipersensibilidade causadas por antibacterianos, visando o melhor manejo destas reações?”. O primeiro elemento da questão de pesquisa (P) consiste na população pediátrica; o segundo elemento (I) consiste na realização dos testes cutâneos para o diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade; e por fim quarto elemento (O) foi o melhor manejo das Reações de Hipersensibilidade. O terceiro elemento relacionado ao controle não foi utilizado neste trabalho pois o foco do trabalho em

questão é a utilização dos testes cutâneos no manejo das suspeitas de reações de hipersensibilidade, não aplicando-se o controle da não realização destes testes.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados critérios de inclusão para o estudo: estudos primários nos idiomas inglês, espanhol e português com textos disponíveis na íntegra de forma gratuita e população pediátrica como público alvo.

Foram excluídos os estudos de revisão da literatura, artigos de opinião, teses, dissertações assim como, estudos onde os testes cutâneos foram realizados exclusivamente em outra população que não a pediátrica e aqueles onde os testes não tinham como objetivo a investigação de reações de hipersensibilidade causadas por antibacterianos.

4.2 Busca na literatura

A busca foi realizada no período de agosto a setembro de 2022. Para a busca de dados foram selecionadas as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed (acesso via periódicos CAPES), SCOPUS (acesso via periódicos CAPES) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, acesso via periódicos CAPES).

Os descritores selecionados foram adaptados de acordo com as bases de dados utilizadas através do Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings DeCS/MeSH) e Embase Subject Headings (Emtree) sendo utilizadas as seguintes combinações de descritores na língua inglesa, portuguesa e espanhola com operadores booleanos OR e AND como exemplificados nos quadros 5 e 6 abaixo:

Quadro 5 – Bases de dados utilizadas e estratégias de busca.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS
MEDLINE/PUBMED	"Drug Hypersensitivity"[All Fields] AND "Skin Tests"[All Fields] AND "Anti-Bacterial Agents"[All Fields] AND ("Pediatrics"[All Fields] OR "Child"[All Fields])	316
LILACS	("Hipersensibilidade a Drogas" OR	1

	"Drug Hypersensitivity" OR "Hipersensibilidad a las Drogas") AND ("Testes Cutâneos" OR "Skin Tests" OR "Pruebas Cutâneas") AND (antibacterianos OR "Anti-Bacterial Agents" OR antibacterianos) AND (pediatria OR pediatrics OR pediatría) AND (criança OR child OR niño)	
SCOPUS	("Drug Hypersensitivity") AND TITLE-ABS-KEY ("Skin tests") AND TITLE-ABS-KEY ("Antiinfective agent") AND TITLE-ABS-KEY (pediatrics) OR TITLE-ABS-KEY (child)	146

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 6 – Descritores utilizados e definições.

DESCRITORES (INGLÊS, PORTUGUÊS E ESPANHOL)	DEFINIÇÃO SEGUNDO DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Hipersensibilidade a drogas/Drug Hypersensitivity/ Hipersensibilidad a las Drogas	Reações adversas, de mediação imunológica, a substâncias medicinais legais ou ilegais.
Testes cutâneos/Skin Tests/ Pruebas Cutâneas	Aplicação epicutânea ou intradérmica de um sensibilizador para demonstração de hipersensibilidade retardada ou imediata. Usado no diagnóstico de hipersensibilidade ou como testes para imunidade celular.
Antibacterianos/Anti-Bacterial Agents/Antibacterianos	Substâncias que inibem a proliferação ou a reprodução de BACTÉRIAS.
Pediatria/Pediatrics/ Pediatría	Especialidade médica voltada para a manutenção da saúde e para a oferta de cuidados médicos às crianças desde o nascimento até a adolescência.
Criança/Child/Niño	Pessoa de 6 a 12 anos de idade

Fonte: Elaborado pela autora.

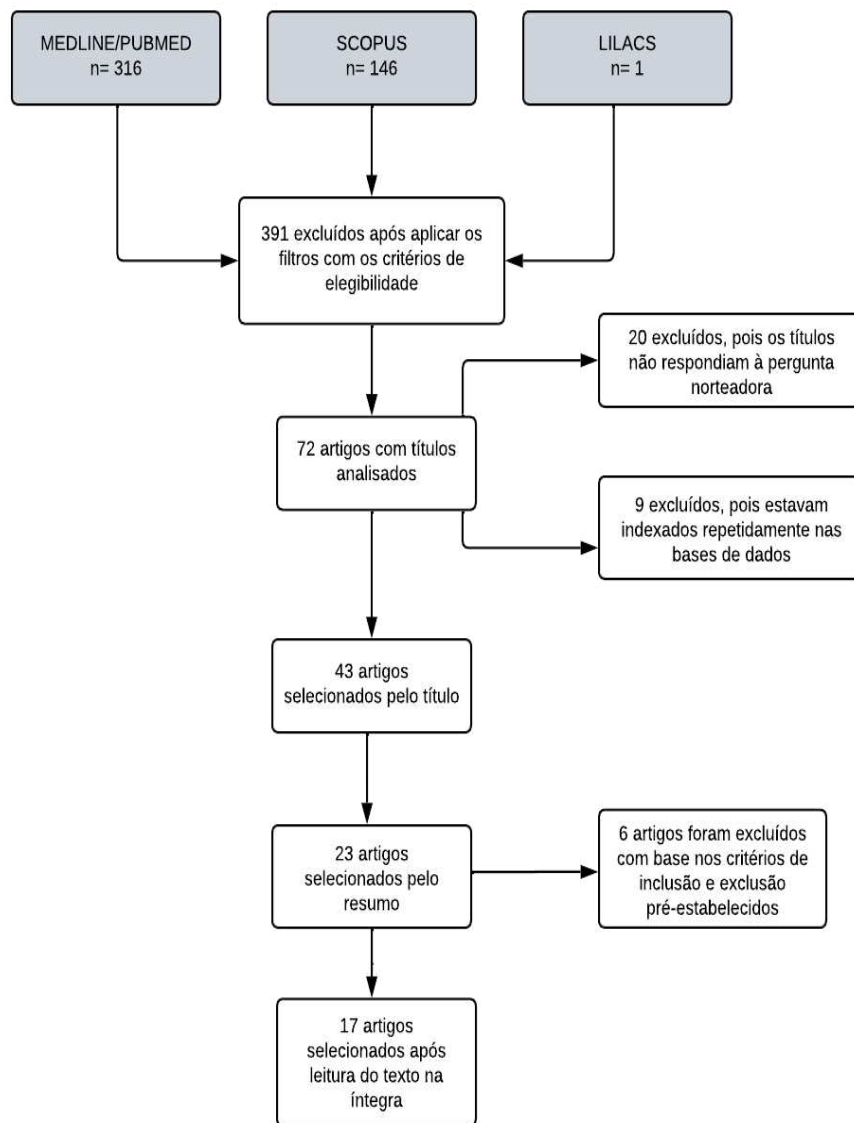
4.3 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos a serem incluídos nesta revisão deu-se em quatro etapas. Primeiramente, foram aplicados os filtros: texto completo na íntegra e gratuito nos idiomas inglês, português e espanhol. Restrições quanto ao ano de publicação dos estudos não foram utilizados. Posteriormente a aplicação dos filtros foi realizada a leitura dos títulos de todas as publicações encontradas nas bases de dados de acordo com a estratégia de busca estabelecida.

Os títulos que não se encaixavam nos critérios estabelecidos para o estudo como por exemplo, aqueles realizados exclusivamente com a população adulta, ou que estudavam reações de hipersensibilidade a outros medicamentos que não antibacterianos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram excluídos. Após a seleção pelo título foi realizada a leitura criteriosa dos resumos e os artigos foram incluídos ou excluídos com os mesmos critérios citados anteriormente. Por fim, os estudos pré-selecionados pelo título e resumo tiveram seus textos lidos na íntegra de forma criteriosa de modo a selecionar aqueles que respondiam à pergunta norteadora da pesquisa.

Todo o processo de seleção dos estudos foi demonstrado na figura 3:

Figura 3 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Autora, 2022.

4.4 Coleta de dados

Com objetivo de extrair informações dos artigos previamente selecionados faz-se necessária a utilização de instrumentos de modo que todos os dados relevantes fornecidos pelo estudo possam ser extraídos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Para categorização do estudo elaborou-se um formulário de coleta de dados (APÊNDICE A) adaptado do instrumento validado por URSI (2005) contendo os seguintes itens: Identificação do artigo

(título do artigo, título do periódico, autores, ano de publicação, instituição sede do estudo e *qualis*; características metodológicas do estudo (objetivo ou questão de investigação, população do estudo, tipo de estudo e principais resultados).

4.5 Interpretação dos resultados

Após o preenchimento do instrumento utilizado para a análise de dados os estudos foram analisados e discutidos de acordo com as informações presentes nos mesmos.

4.6 Aspectos Éticos

Por tratar-se de uma revisão integrativa da literatura, o presente estudo não necessitou ser submetido ao comitê de ética.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca foram identificados um total 463 artigos nas bases de dados. Trezentos e dezesseis publicações foram encontradas na base de dados MEDLINE/PUBMED, 146 na base de dados SCOPUS e uma publicação na base LILACS.

Inicialmente foram excluídos 391 artigos após a aplicação dos filtros: Texto completo e gratuito e línguas: Português, inglês e espanhol. Os 72 artigos restantes tiveram seus títulos avaliados de modo que 43 artigos foram selecionados onde destes, 20 foram excluídos pois o título não respondia à pergunta norteadora e 9 excluídos por estarem indexados repetidamente nas bases de dados. Os 43 artigos selecionados pelo título tiveram seu resumo lido sendo selecionados 23 artigos ao total para leitura do texto na íntegra.

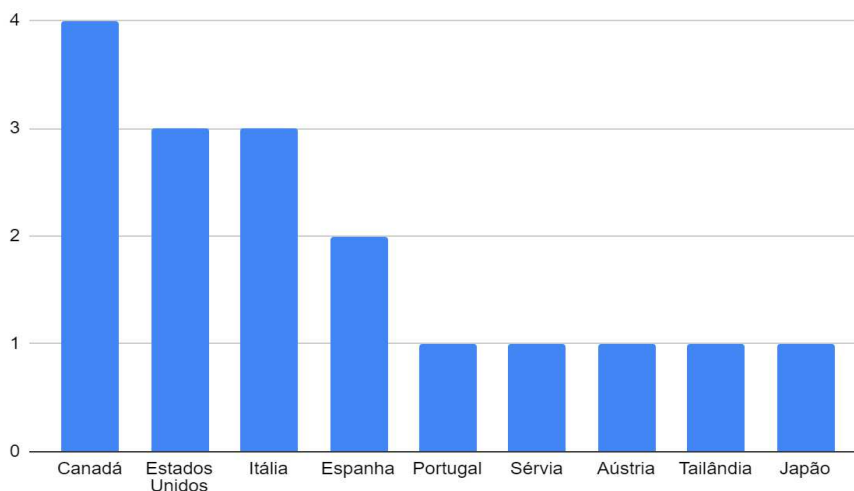
Após a leitura dos artigos na íntegra, seis foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade onde um apresentava como foco a população com mais de 18 anos de idade, dois não tratavam sobre os testes diagnósticos utilizados na investigação das reações de hipersensibilidade, um tratava-se de um artigo de opinião e dois foram excluídos por tratarem-se de um estudo de revisão da literatura. Todos os trabalhos aqui discutidos foram encontrados em periódicos internacionais.

Para a realização deste trabalho o fator temporal não foi utilizado como filtro de modo a obter-se uma maior amostra que relacionasse a questão de pesquisa. Deste modo 14 dos 17 artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2015 a 2022 e três artigos foram publicados na década de 90.

5.1 Identificação dos artigos

Dos 17 artigos selecionados, quatro foram realizados no Canadá (24%), três nos Estados Unidos (18%), três foram realizados na Itália (18%), dois na Espanha (12%), um em Portugal (6%), um na Sérvia (6%), um foi realizado na Áustria (6%), um na Tailândia (5,88%), e por fim um foi realizado no Japão (5,88%) como observado no gráfico 1.

Os hospitais foram a instituição sede de estudo de 16 artigos selecionados para esta revisão, sendo apenas um estudo uma pesquisa multicêntrica realizada em cinquenta e sete centros do Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos.

Gráfico 1 - Distribuição dos países de publicação dos estudos.

Fonte: Elaborado pela autora.

A classificação das revistas dos artigos selecionados deu-se por meio do sistema *qualis* de avaliação de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através da Plataforma Sucupira e incluíram as seguintes classificações: A1 (2 artigos), A2 (7 artigos), B1 (4 artigos), B2 (1 artigo), B3 (2 artigos) e B4 (1 artigo). Todos os estudos selecionados tratam-se de estudos observacionais.

Quadro 7 – Identificação do artigo (Título do artigo, título do periódico, autores, ano de publicação, *qualis*).

Nº do artigo	Título do artigo	Título do periódico	Autores	<i>Qualis capes</i>
1	A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 74	Torres <i>et al.</i> (2019)	A1
2	Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience	Can Med Assoc J	Warrington <i>et al.</i> (1978)	A1
3	Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and	J Pediatr	Pichichero e Pichichero (1998)	A2

	cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge			
4	Hypersensitivity to tetracyclines: Skin testing, graded challenge, and desensitization regimens	Ann Allergy Asthma Immunol	Maciag <i>et al.</i> (2020)	A2
5	Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up	Pediatr Allergy Immunol	Atanaskovic-Markovic <i>et al.</i> (2016)	A2
6	Patterns of response and drugs involved in hypersensitivity reactions to beta-lactams in children	Pediatric Allergy and Immunology	Torres-Rojas <i>et al.</i> (2021)	A2
7	Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin	Arch Dis Child	Chandra <i>et al.</i> (1980)	A2
8	Simplifying the drug provocation test in non-immediate hypersensitivity reactions to amoxicillin in children: The experience of a	Pediatr Allergy Immunol	Liccioli <i>et al.</i> (2022)	A2

	tertiary care allergy unit			
9	Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children	Allergy Immunol	Manuyakorn <i>et al.</i> (2016)	A2
10	Azithromycin is more allergenic than clarithromycin in children with suspected hypersensitivity reaction to macrolides	J Investig Allergol Clin Immunol	Barni <i>et al.</i> (2015)	B1
11	Diagnosis of non-immediate hypersensitivity to amoxicillin in children by skin test and drug provocation tests: A retrospective case-series study	Allergology International	Katoh <i>et al.</i> (2022)	B1
12	Drug-specific history, skin and in vitro tests can reduce the need for drug provocation tests in betalactam-hypersensitivity	Allergol Int	Wöhrl <i>et al.</i> (2021)	B1
13	Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population	Allergy Asthma Proc	Anterasian e Geng (2018)	B1
14	Allergic and non-allergic drug hypersensitivity reactions in children	International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 23	Buonomo <i>et al.</i> (2010)	B2
15	Hypersensitivity to beta-lactam	Eur Ann Allergy Clin Immunol	Mota <i>et al.</i> (2016)	B3

	antibiotics: a three-year study			
16	Immediate and non-immediate allergic reactions to amoxicillin present a diagnostic dilemma: a case series	J Med Case Rep	Weisser e Ben-Shoshan (2016)	B3
17	Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada	Immun Inflamm Dis	Gabrielli <i>et al.</i> (2018)	B4

Fonte: Elaborado pela autora.

A população amostra dos estudos foi variada e encontra-se descrita na tabela 1. Dentre a amostra de artigos, cinco apresentaram estudos com a população adulta e pediátrica. O artigo de número cinco apresentou uma amostra de 1.026 pacientes seguido pelo estudo de número doze com uma amostra de 932 pacientes. Este segundo, no entanto, conta com os dois públicos (pediátrico e adulto), sendo o trabalho seis aquele com uma maior população pediátrica após o artigo cinco. Um dos artigos não trouxe o número de pacientes estudados pois realizou o estudo com Centros do Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos.

Tabela 1 - População amostra dos estudos selecionados.

Nº DO ARTIGO	CRIANÇAS (n)	ADULTOS (n)
1	-	-
2	167	86
3	247	0
4	8	2
5	1.026	0

6	510	0
7	350	0
8	354	0
9	126	0
10	90	0
11	27	0
12	188	744
13	80	0
14	278	0
15	37	197
16	3	0
17	51	64
Σ	3.542	1.093

Fonte: Elaborada pela autora.

O sexo mais envolvido nas suspeitas de Reações de Hipersensibilidade foi o masculino, sendo relatado como público predominante em 7 dos 12 estudos que trouxeram a estratificação por sexo. Cinco estudos tiveram o sexo feminino como população majoritária de suspeitas. Somente quatro estudos (8, 11, 6 e 14) trouxeram idade média das reações dos pacientes sendo elas respectivamente 4,3 anos, 4,8 anos, 6,1 anos e 4,6 anos.

5.2 Características metodológicas

As características metodológicas do estudo referentes ao objetivo ou questão de investigação, população do estudo, nível de evidência e principais resultados foram sintetizadas e explanadas no quadro 8.

Quadro 8 – Características metodológicas dos estudos.

N°	OBJETIVO	POPULAÇÃO DO ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
1	<p>Investigar a disponibilidade de reagentes β-lactâmicos, seu uso e procedimentos de testes em diferentes partes da Europa e diferenças nas investigações diagnósticas para avaliar os indivíduos com reações de hipersensibilidade à β-lactâmicos.</p>	<p>Cinquenta e sete centros do Grupo de Interesse em Alergia a Medicamentos.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>As penicilinas foram responsáveis por 70% ou mais de todas as reações de hipersensibilidade em 42 dos 46 centros que responderam o questionamento. Para avaliação das reações imediatas, todos os testes (testes cutâneos, testes in vitro e teste de provocação) foram realizados em 50 centros, apenas testes cutâneos e testes de provocação em 6 centros e Testes cutâneos e in vitro em 1 centro. Para avaliação de reações não imediatas os testes de contato, testes cutâneos, testes in vitro e testes de provocação foram realizados em 18 centros, testes de contato, testes cutâneos e testes de provocação em 34 centros, apenas testes de provocação e teste cutâneo em 4 centros e apenas testes de provocação em 1 centro. Existe grande heterogeneidade no diagnóstico dos centros de diferentes países e de um mesmo país, sugerindo a necessidade de padronização dos protocolos e manejo de pacientes com suspeita de alergia a β-lactâmicos.</p>

2	Investigar a confiabilidade do teste cutâneo no diagnóstico de alergia à penicilina.	Oitenta e seis adultos e 167 crianças com histórico de possíveis reações de hipersensibilidade à penicilina.	Estudo observacional analítico	Onze dois 86 adultos e dezoito das 167 crianças apresentaram reações positivas a um ou mais reagentes utilizados, resultando em uma frequência de 11,5% de reações positivas ao teste cutâneo. Dentre os pacientes que apresentaram Teste cutâneo positivo, a penicilina foi o antibiótico responsável por maior parte das reações seguido das ampicilinas. Dos 169 pacientes que reagiram negativamente aos testes cutâneos e foram submetidos ao teste de provocação, apenas 2 manifestaram reações de urticária leve indicando a confiabilidade dos testes cutâneos na investigação de reações alérgicas à penicilina. Seis pacientes reações cutâneas fracamente positivas (pápula de 3 mm de diâmetro) foram tratadas com penicilina ou seus derivados e nenhuma reação adversa ocorreu.
3	Avaliar a confiabilidade do diagnóstico das reações alérgicas à penicilina, amoxicilina e	Duzentos e quarenta e sete pacientes com reação adversa confirmada por exame para amoxicilina, penicilina e/ou cefalosporina.	Estudo observacional analítico	Cinquenta e três dos 247 pacientes apresentaram uma reação positiva no teste cutâneo. Aqueles que apresentaram teste cutâneo negativo foram submetidos a um teste

	<p>cefalosporinas realizado pelo pediatra; avaliar o exantema polimorfo como uma possível reação mediada por IgE de consequência clínica; Detectar Reações de Hipersensibilidade à cefalosporinas por meio de testes cutâneos e de provocação oral e monitorar prospectivamente o valor preditivo do teste cutâneo negativo para reações subseqüentes aos antibióticos administrados.</p>			<p>de provocação de dez dias com 1 antibiótico ou cinco dias com 2 antibióticos aos quais haviam reagido anteriormente. Os pacientes que foram inicialmente negativos no teste cutâneo e após o teste de provocação também apresentaram resultados negativos foram submetidos a testes cutâneos repetidos. Cento e sessenta e três crianças avaliadas e com testes negativos foram autorizadas a receber antibioticoterapia com β-lactâmicos. Oitenta e quatro das crianças que foram reatores positivos foram aconselhados a evitar penicilina e amoxicilina e cefalosporinas a depender do antibiótico causador da reação.</p>
<p>4</p>	<p>Descrever as características clínicas, abordagem diagnóstica ideal e o manejo das reações de hipersensibilidade às tetraciclínas</p>	<p>O estudo foi realizado com 10 pacientes entre 7 e 68 anos, incluindo 8 pacientes pediátricos com reações de hipersensibilidade a doxiciclina, minociclina e tigeiciclina.</p>	<p>Estudo observacional descritivo</p>	<p>Nove dos 10 pacientes foram submetidos a testes cutâneos. Os regimes de teste cutâneo tiveram excelente valor preditivo negativo para 5 pacientes. Cada um desses pacientes, cujas reações iniciais não foram graves, tolerou com sucesso desafios graduais de doxiciclina, minociclina ou tigeiciclina após teste cutâneo negativo.</p>

5	<p>Diagnosticar Reações de Hipersensibilidade (HS) ou infecção que mimetize HS em crianças com reações não imediatas ao β-lactâmicos através de testes cutâneos e Testes de Provocação.</p>	<p>O estudo foi realizado com 1.026 crianças entre 1 e 18 anos com histórico de reações não imediatas à β-lactâmicos recrutadas prospectivamente do ambulatório do Hospital Infantil da Universidade de Belgrado.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>Cinquenta e sete crianças tiveram testes intradérmicos de leitura tardia positivos (18 destes com teste de contato positivo). Das 1.026 crianças apenas 76 tiveram reações de hipersensibilidade não imediatas aos β-lactâmicos confirmadas. No geral, uma hipersensibilidade mediada por células T foi diagnosticada em 76 crianças com base em respostas positivas a testes de contato e/ou testes intradérmicos de leitura tardia, ou testes de provocação com o β-lactâmico culpado.</p>
6	<p>Identificar os medicamentos envolvidos, a seletividade da resposta, o mecanismo e o valor dos diferentes testes diagnósticos para o estabelecimento de um diagnóstico de reações de hipersensibilidade aos β-lactâmicos.</p>	<p>Quinhentos e dez pacientes menores de 16 anos com história clínica indicativa de reação de hipersensibilidade aos β-lactâmicos.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>A amoxicilina foi o antibiótico mais envolvido nos casos suspeitos (349/510), seguido pela amoxicilina-ácido clavulânico (123/510) e diferentes cefalosporinas (15/510). Após a investigação foram confirmados 54 casos, sendo 20,4% reações imediatas e 79,6% reações não imediatas. Diferentes testes cutâneos foram realizados para reações imediatas sendo positivos em 4 crianças das 131 que realizaram o teste. Cento e vinte e sete pacientes foram submetidos a testes de provocação resultando em 5 resultados positivos e 2 apresentaram IgE específica positiva. Dos 377 pacientes avaliados para</p>

				<p>reações não imediatas a alergia foi confirmada em 43. Quatro pacientes apresentaram IgE específica positiva. O teste cutâneo foi realizado em todas as crianças, exceto em 3 pacientes que apresentaram reações graves. Dois pacientes tiveram testes cutâneos positivos para amoxicilina, 1 para penicilina G e por fim 1 para cefotaxima. O teste de provocação foi realizado em 370 crianças, com resultados positivos em 36 casos.</p>
7	<p>Diagnosticar as suspeitas de reações adversas à penicilina através de testes cutâneos e anticorpos IgE anti-penicilina</p>	<p>O estudo foi realizado com um grupo de 300 crianças atendidas no hospital Child Health Centre, St John's, Newfoundland, Canadá e um grupo adicional de 50 crianças com alegada alergia a ampicilina.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>A frequência geral de testes cutâneos e IgE anti-penicilina positivos foi de 19%. Resultados positivos foram obtidos com maior frequência naqueles recentemente tratados com penicilina e naqueles com reação adversa imediata. Houve uma correlação significativa entre os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e a técnica in vitro de IgE específica, ambos foram positivos ou negativos em 78% dos pacientes. O diagnóstico pode ser confirmado de forma confiável por testes cutâneos usando determinantes maiores e menores de benzilpenicilina e pelo teste de IgE específica.</p>
8	<p>Avaliar uma população</p>	<p>Trezentos e cinquenta e quatro</p>	<p>Estudo</p>	<p>Os testes intradérmicos de leitura tardia foram</p>

	<p>pediátrica com histórico de reações leves não imediatas à amoxicilina (AMX) ou amoxicilina-ácido clavulânico (AMX/CL) submetidas a uma investigação diagnóstica com utilização de testes de provocação com o medicamento culpado a fim de verificar a forma de condução mais adequada do teste de provocação na prática clínica.</p>	<p>crianças com histórico de reação leve não imediata submetidas a teste de provocação com o medicamento culpado na Unidade de Alergia do Hospital Universitário Infantil Meyer.</p>	<p>observacional analítico</p>	<p>negativos em todas as crianças, exceto uma com diâmetro de pápula de 6mm. O prosseguimento com os testes de provocação foi realizado devido o histórico de reações leves, resultando em 23 dos 354 pacientes com resultados positivos (2 para AMX e 21 para AMX/CL). Os resultados do estudo confirmam a baixa utilidade dos testes cutâneos em reações leves não imediatas para AMX ou AMX/CL, apoiando a prática de pular estes testes in vivo. Os resultados mostram que apenas 1 paciente de 354 teve um IDT positivo, confirmada por um teste de provocação com o medicamento culpado.</p>
<p>9</p>	<p>Determinar o valor preditivo negativo (VPN) dos testes cutâneos para o diagnóstico de Reações de Hipersensibilidade a β-lactâmicos.</p>	<p>O estudo foi realizado com 126 pacientes de 1 a 18 anos com história de hipersensibilidade a β-lactâmicos.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>Dos 126 pacientes avaliados, 40 foram relatados com reação imediata aos β-lactâmicos onde vinte e duas crianças (17,4%) foram confirmadas com verdadeira hipersensibilidade. Quatro (18,2%) casos confirmados por teste cutâneo, 8 (36,4%) casos foram confirmados por um teste intradérmico, e 10 (45,4%) casos foram confirmados por um teste de provocação. Todas as crianças com teste cutâneo positivo</p>

<p>10</p>	<p>Avaliar a frequência de Reações de Hipersensibilidade (HS) à claritromicina e azitromicina em um grupo de crianças encaminhadas unidade de alergia do Hospital Infantil Meyer (Florença), para possíveis reações alérgicas a macrolídeos.</p>	<p>Noventa pacientes encaminhados ao Hospital Infantil Meyer com suspeita de reação de hipersensibilidade à claritromicina ou azitromicina entre 31 de dezembro de 2008 e 31 de dezembro, 2013.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>para o antibiótico β-lactâmico tinha histórico de uma reação imediata. Uma criança a cada 5 com história de reação anafilática e teste cutâneo negativo foi confirmada com reação de hipersensibilidade verdadeira, revelando um valor preditivo negativo de 80% do teste cutâneo para predizer anafilaxias causadas por β-lactâmicos.</p> <p>A investigação da alergia encontrava-se incompleta em 13 casos: 10 pacientes recusaram submeter-se ao Teste de provocação e 3 aviam se mudado para outra cidade. O <i>prick teste</i> foi positivo para 1 criança com reação não imediata a claritromicina e seis dos 37 pacientes (13,5%) com reações não imediatas à claritromicina tiveram um resultado de Teste Intradérmico positivo e foram diagnosticados como alérgicos. Trinta e duas crianças com teste cutâneo negativo foram submetidas ao Teste de Provocação, que apresentou resultados positivos em 2 pacientes. Quatro dos 6 pacientes com histórico de reação imediata à azitromicina tiveram resultados positivos no teste cutâneo e cinco dos 13 pacientes com histórico de reação não imediata à</p>
------------------	--	---	---------------------------------------	---

				<p>azitromicina tiveram resultados positivos no Teste Intradérmico. Os resultados positivos em testes cutâneos e testes de provocação oral confirmaram o diagnóstico em 15,5% das reações à claritromicina (9 de 58) e em 47,3% das reações à azitromicina (9 de 19).</p>
<p>11</p>	<p>Realização de testes intradérmicos e testes de provocação; investigação prospectiva da proporção de crianças com diagnóstico definitivo de hipersensibilidade não imediata à amoxicilina; avaliação das características dos pacientes alérgicos.</p>	<p>Vinte e sete crianças encaminhadas por suspeita de hipersensibilidade não imediata leve ou moderada à amoxicilina entre agosto de 2018 e março de 2020.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>Todas as crianças apresentaram testes cutâneos negativos para amoxicilina. Treze das 27 crianças apresentaram resultados positivos no teste intradérmico de leitura tardia. O teste de provocação foi realizado em 15 crianças que tiveram resultados negativos no teste intradérmico e duas apresentaram resultados positivos. Não houveram diferenças significativas nas características entre os grupos com hipersensibilidade e sem hipersensibilidade assim como, não houve diferença significativa entre o intervalo da primeira dose até o início dos sintomas.</p>
<p>12</p>	<p>Descobrir quantos casos de suspeita de Reações de Hipersensibilidade (RH) aos beta-lactâmicos podem ser resolvidos por história clínica, IgE específica e testes</p>	<p>O estudo foi realizado com 932 indivíduos disponíveis para o protocolo.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>Dos 932 casos em 796 o medicamento suspeito da reação foram as penicilinas e em 136 cefalosporinas. Os testes cutâneos foram positivos em 61 dos de 787 pacientes que realizaram o teste, sendo os testes intradérmicos os mais sensíveis para reações imediatas e tardias. A combinação de todos os</p>

	cutâneos que eliminam a necessidade do Teste de Provocação.			parâmetros, incluindo histórico clínica, resolveu 346/932 (37,1%) casos, enquanto 586/932 (62,9%) permaneceram sem solução.
13	Calcular o valor preditivo negativo (VPN) do regime atual de testes cutâneos de penicilina, benzilpeniciloil-polilisina e ampicilina em uma população ambulatorial pediátrica para avaliar a utilidade de adicionar a mistura de determinantes menores ao regime de testes cutâneos.	Orienta pacientes pediátricos atendidos no ambulatório de alergia/imunologia do Rady Children's Hospital San Diego entre 1º de janeiro de 2010 e 1º de março de 2016.	Estudo observacional analítico	O antibiótico mais relatado como causador das reações foi a amoxicilina (pura e associada a clavulanato). Dos 80 pacientes que realizaram o teste cutâneo nenhum apresentou pápula de ≥ 5 mm. Setenta e três das crianças realizaram o teste intradérmico resultando em 28,8% de testes positivos. Sessenta e dois pacientes prosseguiram para o teste de provocação oral e destes apenas 2 apresentaram reação leve com erupção cutânea.
14	Investigar as características clínicas de crianças com história clínica de reações de hipersensibilidade a medicamentos e avaliar a tolerabilidade de medicamentos alternativos nesses pacientes.	Duzentos e setenta e oito pacientes menores de 18 anos com história clínica de uma ou mais reações de hipersensibilidade	Estudo observacional analítico	Seiscentos e sessenta eventos adversos foram relatados sendo os agentes antimicrobianos os mais envolvidos nas reações (51,7%) seguidos dos AINEs (22,7%). Testes cutâneos, teste de contato e IgE específica foram negativos em 272 (97,8%) pacientes, sendo estes diagnosticados com reações de hipersensibilidade não alérgica. Dois pacientes apresentaram alergia mediada por IgE às penicilinas e 4 pacientes apresentaram teste de

	<p>Descrever a atividade de investigação desenvolvida em nosso ambulatório de um grande grupo de pacientes com suspeita de hipersensibilidade aos β-lactâmicos.</p>	<p>Duzentos e trinta e quatro pacientes com suspeita clínica de reações de hipersensibilidade aos β-lactâmicos. avaliados ao longo de três anos.</p>	<p>Estudo observacional analítico</p>	<p>contato positivo para acetaminofeno (1 paciente), carbamazepina (1 paciente), penicilina G (1 paciente) e penicilina V. Duzentos e quarenta e quatro dos 278 pacientes foram submetidos a 669 testes de provocação de tolerância com fármacos alternativos. Ao total 639 testes foram negativos na primeira tentativa, enquanto 22 foram positivos. Oito testes foram repetidos usando e resultaram negativos.</p>
<p>15</p>				<p>Em 161 pacientes (69%) as penicilinas/derivados foram a droga culpada, amoxicilina isoladamente em 49 pacientes (21%) e em associação com ácido clavulânico em 75 pacientes (32%). Cefalosporinas estavam envolvidas em 26 pacientes (11%). A hipersensibilidade ao LB foi confirmada em 43 pacientes (18,4%), sendo 7 menores de 18 anos (18,9%). A avaliação da hipersensibilidade foi realizada por meio de teste de IgE específica em 5 pacientes, testes cutâneos em 5, testes intradérmicos em 25 e 8 por meio de Teste de Provocação. Uma criança apresentou anafilaxia durante o teste intradérmico com amoxicilina, que se resolveu com epinefrina intramuscular. Os testes</p>

16	Descrever 3 casos de crianças com reações imediatas e não imediatas à amoxicilina, destacando os desafios atrelados ao diagnóstico e tratamento.	3 crianças de 14 meses, 2 anos e 8 anos que apresentavam início variado de reações alérgicas à amoxicilina.	Estudo observacional descritivo	Na primeira paciente de 8 anos, foi realizado o teste intradérmico com benzilpeniciloil polilisina no qual apresentou resultado negativo e 3 meses depois a mesma foi submetida ao teste de provocação para amoxicilina, ao qual desenvolveu urticária 20 minutos após a ingestão da dose completa. O segundo paciente de 2 anos de idade, foi submetido a um desafio com o medicamento suspeito não apresentando reações inicialmente, mas desenvolvendo placas eritematosas não pruriginosas 18 horas depois da administração do medicamento. No terceiro caso, o paciente de 14 meses foi submetido ao teste de provocação com amoxicilina, ao qual o mesmo desenvolveu urticária em 15 minutos após a ingestão de 1 décimo da dose do medicamento com base em seu peso. A criança também apresentou teste intradérmico positivo.	cutâneos apresentaram VPN de 97,4% e uma sensibilidade de 85,7%.
17	Avaliar a porcentagem, diagnóstico e manejo de Anafilaxia induzida por	Cinquenta e uma crianças recrutadas dos centros pediátricos e 64 adultos do centro adulto com anafilaxia	Estudo observacional analítico	Quatorze crianças foram submetidas ao teste cutâneo e nove crianças foram submetidas a um desafio oral com a droga suspeita, seja	

	drogas (DIA) em três departamentos de emergência pediátricos e adultos no Canadá.	induzida por drogas.		após teste cutâneo negativo ou sem teste cutâneo prévio. A alergia a medicamentos foi diagnosticada em 4 dessas crianças, com base em respostas positivas no teste cutâneo ou provocação oral.
--	---	----------------------	--	--

Dois dos 17 estudos selecionados para esta revisão foram estudos observacionais descritivos, caracterizados por se limitar a observar e descrever as manifestações de uma doença na população e por serem úteis em gerar hipóteses (FRONTEIRA, 2013). Os demais trabalhos tratam-se de estudos observacionais analíticos que abordam com maior profundidade as relações entre o estado de saúde e outras variáveis (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2006).

Embora os sintomas das Reações de Hipersensibilidade sejam bem relatados na literatura, ainda existem problemas quanto a identificação das reações pelos pais das crianças, no que se refere ao intervalo entre o uso do medicamento e o aparecimento dos sintomas, característica importante para determinação do tipo de hipersensibilidade (imediate e não imediata) e para a realização de procedimentos diagnósticos que possam confirmar a presença destas reações alérgicas como mostrado na série de casos realizada por Weisser e Ben-Shoshan (2016) onde três crianças com reações alérgicas imediatas e não imediatas à amoxicilina apresentaram histórias clínicas semelhantes. O paciente 3 do mesmo estudo foi um dos exemplos de disparidade entre a história clínica e o tipo de reação, onde apresentou história sugestiva de reação de início não imediato e após testes intradérmicos e de provocação teve como conclusão um diagnóstico de hipersensibilidade imediata.

Comumente estas reações são relatadas pelo aparecimento de lesões cutâneas como a urticária mostrada na figura 4, entretanto os diferentes medicamentos relacionados com as suspeitas de Reações de Hipersensibilidade podem causar uma diversificada gama de sintomas.

Figura 4 – Urticária desenvolvida após o tratamento com amoxicilina (imagens a e b) e resultado do teste intradérmico com pápula de



8x16mm.

Fonte: Weisser, Shoshan, 2016.

Os sintomas mais relatados nos estudos avaliados foram: urticária, prurido, erupções maculopapulares, eritemas, angioedema, eczema, anafilaxia, broncoespasmo e sintomas gastrointestinais (vômito, diarreia, dor abdominal). A urticária considerada um sintoma leve de acordo com a classificação de Brown (2004) demonstrada no quadro 9 foi o sintoma mais relatado sendo citada em 14 artigos. Alguns estudos relataram ainda, sintomas como instabilidade hemodinâmica e artralgias. Sintomas cutâneos graves com risco a vida como Síndrome de Stevens-Johnson, erupção epidérmica tóxica, necrólise, pustulose exantemática generalizada aguda, doença do soro além de pacientes com comprometimento cardiovascular, renal ou das funções respiratórias foram considerados fatores determinantes para a não realização dos testes em dois estudos.

Quadro 9 - Gravidade dos sintomas relatados segundo os critérios de classificação de Brown.

GRAVIDADE DA REAÇÃO	SINTOMAS
Reações graves	Confusão, colapso, inconsciência, hipotensão e hipóxia.
Reações moderadas	Diaforese, vômito, pré-síncope, dispneia, estridor, chiado, aperto no peito/garganta, náusea, vômito e dor abdominal.
Reações leves	Apenas envolvimento da pele (urticária, eritema e angioedema).

Fonte: Brown (2004).

Em nossos achados as penicilinas foram citadas em 15 dos 17 artigos e são as mais envolvidas nas suspeitas de reações alérgicas seguidas pelas cefalosporinas. A amoxicilina, amoxicilina associada a clavulanato e ampicilina foram as penicilinas mais citadas e cefalexina, cefaclor, cefazolina, cefuroxima e ceftriaxona foram as cefalosporinas mais mencionadas.

Apenas dois estudos apresentados nesta revisão tiveram como foco antibióticos não β -lactâmicos. O estudo realizado por Maciag *et al.* (2020) relacionou a utilização de tetraciclina (doxiciclina, minociclina e tigeciclina) ao aparecimento de Reações de Hipersensibilidade principalmente com manifestações como febre medicamentosa sem

exantema descrita como reação causada pelo uso de minociclina, reação leucemóide, reações semelhantes a doença do soro e DRESS e embora sejam reações mais raras Barni *et al.* (2015) relataram a frequência de casos suspeitos de reações causadas por macrolídeos, onde a azitromicina e claritromicina foram as principais envolvidas atreladas a sintomas como urticária, angioedema, erupção maculopapular, eczema e sintomas respiratórios como broncoespasmos. A relação dos antibacterianos mais envolvidos nas Reações de Hipersensibilidade nos estudos avaliados são descritas na tabela 2.

Tabela 2 - Antibacterianos envolvidos nas suspeitas de Reações de Hipersensibilidade.

ANTIMICROBIANOS	Nº DE ARTIGOS CITADOS
PENICILINAS	15
CEFALOSPORINAS	9
TETRACICLINAS	1
MACROLÍDEOS	3
QUINOLONAS	1

Fonte: Elaborado pela autora.

Grande parte das Reações de Hipersensibilidade relatadas em crianças, principalmente as do tipo imediatas (mediadas por anticorpos IgE) são causadas pelo uso de antibióticos β -lactâmicos, sendo as penicilinas que são antibióticos de primeira escolha para o tratamento de condições como pneumonia pneumocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana e sífilis as mais relatadas (ROSÁRIO; GRUMACH, 2006). Estes dados, estão atrelados não só ao fato da possível exposição prévia dos indivíduos a estes antibióticos via alimentos proveniente de animais tratados com os mesmos, como também ao fato de que mesmo existindo uma grande gama de antimicrobianos os antibióticos β -lactâmicos incluindo as penicilinas e cefalosporinas, são os principais antibióticos prescritos.

É importante ressaltar, no entanto, que grande parte das reações suspeitas são descartadas após a realização dos exames diagnósticos. De acordo com Wöhr *et al.* (2021) aproximadamente 10% da população relata Reação de Hipersensibilidade a antibióticos β -lactâmicos, no entanto apenas 4% desses pacientes realmente apresentaram reações positivas quando submetidos a testes cutâneos, sanguíneos ou de provocação.

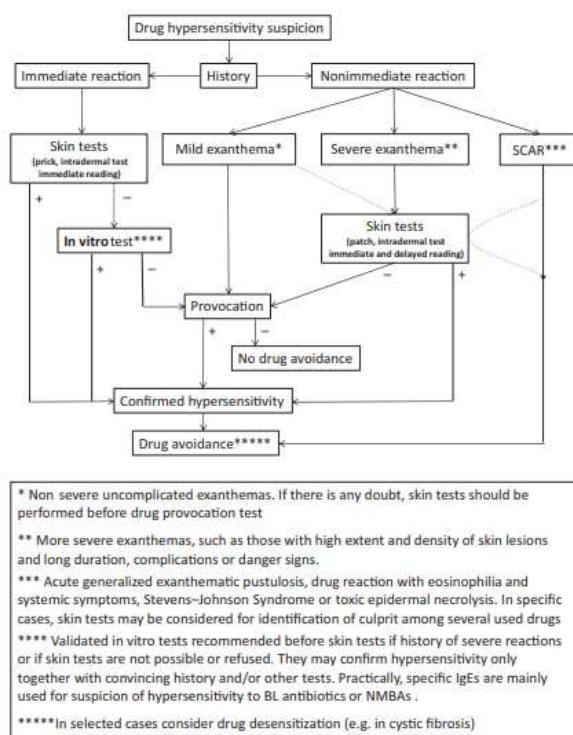
A identificação destas reações torna-se imprescindível visto que as reações causadas pelo próprio mecanismo farmacológico do antibiótico não são contraindicações para o seu uso todavia, pacientes com histórico de Reação de Hipersensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos devem evitar o uso dos mesmos levando a utilização de antibióticos alternativos de amplo espectro ocasionando o aumento dos custos do tratamento e do tempo de internação, aumento da resistência aos antibióticos de primeira escolha, além das taxas mais altas de *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e vancomicina quando comparados com pacientes sem história de alergia à penicilina (MANUYAKORN *et al.*, 2016; TORRES *et al.*, 2019).

A avaliação do diagnóstico e manejo da Anafilaxia Induzida por Drogas (DIA) realizada por Gabrielli *et al.* (2017) em três departamentos pediátricos no Canadá revelou que a grande maioria dos casos suspeitos de DIA não foram avaliados adequadamente. O estudo realizado por MOTA *et al.* (2016) também forneceu dados sobre o diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade a Fármacos onde apenas 18% dos pacientes com suspeita de alergia aos β -lactâmicos tiveram diagnóstico confirmado após testes de anticorpos IgE específica, testes cutâneos, testes intradérmicos e testes de provocação.

Os testes ideais devem ser rápidos, de fácil execução, baixo custo e alta reprodutibilidade, entretanto alguns fatores podem estar relacionados a falsos-positivos e falsos-negativos nos testes cutâneos fazendo com que os mesmos sejam interpretados erroneamente (MOTTA; KALLIL, BARROS, 2005). A presença de protocolos diagnósticos padronizados, reagentes e tempo decorrente da última reação devem ser levados em consideração em vista a obter um resultado confiável.

No ano de 2009, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica atualizou suas diretrizes no que se refere a avaliação de Reações de Hipersensibilidade imediatas e não imediatas. A metodologia para o diagnóstico de pacientes pediátricos, observada na figura 5, deve contar com avaliação da história clínica, realização dos testes cutâneos (*prick test* e testes intradérmicos), testes de provocação com o fármaco suspeito e exames laboratoriais validados (GOMES *et al.*, 2015).

Figura 5 - Algoritmo para o diagnóstico de hipersensibilidade imediata e não imediata a medicamentos em crianças.



Fonte: Gomes *et al.* (2015)

Em nossos achados os estudos que determinaram o Valor Preditivo Negativo dos testes cutâneos obtiveram resultados acima de 91%, sendo o artigo 10 de maior VPN (99%) o que se deve a adição de reagentes da penicilina G e mistura de determinantes menores.

Os estudos realizados por Torres *et al.* (2019) ressaltam a relevância dos testes cutâneos com a utilização de reagentes maiores e menores da Benzilpenicilina os quais mostram um bom valor preditivo negativo. Embora grande parte das alergias relacionadas às penicilinas sejam atreladas ao grupo peniciloil, conhecido como “determinante maior”, a utilização conjunta de determinantes maiores e menores de benzilpenicilina como reagentes nos testes ainda é recomendada em diretrizes como a da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (TORRES *et al.*, 2019) visto que, os determinantes menores também estão atrelados a reações graves como as reações anafiláticas (CHANDRA; JOGLEKAR E TOMAS, 1980).

Warrington *et al.* (1978) relataram a confiabilidade dos testes cutâneos realizados com determinantes maiores e menores onde de 169 pacientes que tiveram testes negativos e que

foram posteriormente submetidos a testes de provocação (considerado padrão-ouro) apenas dois apresentaram leve urticária. A seleção de painéis de reagentes apropriados, é fundamental para o sucesso dos testes cutâneos pois alguns pacientes apresentam reações positivas somente a um dos reagentes. A não utilização dos determinantes menores poderia levar a perda do diagnóstico de alergia a penicilina de 11 pacientes do estudo seis.

Em alguns países europeus como Áustria, Bélgica, Alemanha, Holanda, Portugal, Espanha, Suíça e Reino Unido o ácido clavulânico também é utilizado como reagente para realização dos testes cutâneos, para detecção de sensibilizações específicas de cadeia lateral. Entretanto, em alguns países Europeus este reagente não é registrado devido aos altos custos (TORRES *et al.*, 2019).

Outro fator crítico na realização dos testes cutâneos como diagnóstico, é a relação entre o tempo de reação e a realização do teste (MOTA *et al.*, 2016). Testes cutâneos realizados em um curto período de tempo após a reação podem ter resultados falsos negativos que se dão devido aos próprios mecanismos imunológicos envolvidos nas Reações de Hipersensibilidade tipo I. As reações avaliadas nos testes cutâneos dependem da presença de anticorpo IgE específico, assim como do número de mastócitos, mediadores inflamatórios responsáveis pela degranulação com liberação de histamina. Reações graves podem levar a um consumo exagerado de IgE específica e mediadores inflamatórios levando aos resultados falso negativos, sendo recomendado que se espere em torno de quatro semanas antes da realização dos testes (MOTTA; KALLIL; BARROS, 2005).

Devemos levar em conta também as particularidades do público pediátrico para realização dos exames. Apesar dos testes cutâneos serem considerados seguros para este público, existe relutância principalmente relacionado aos testes intradérmicos pois são incômodos e dolorosos para as crianças.

Dados referentes a utilidade dos testes cutâneos no diagnóstico de Reações de Hipersensibilidade imediatas e não imediatas também foram analisados. Atualmente ainda existem controvérsias sobre a utilização prévia dos testes cutâneos antes dos testes de provocação. Em um estudo realizado por Liccioli *et al.* (2022) apenas 1 paciente de 354 obteve teste cutâneo positivo, sendo este paciente posteriormente submetido a um teste de provocação com o fármaco suspeito onde teve diagnóstico de Reação de Hipersensibilidade não imediata confirmada. Chandra, Joglekar e Tomas (1980) obtiveram maior frequência de resultados positivos de testes cutâneos em pacientes com Reações de Hipersensibilidade

imediatas o que de acordo com os estudos está relacionado com o tipo de mecanismo imunológico envolvido nas reações. Reações de Hipersensibilidade tardias não são mediadas por anticorpos IgE, logo a realização de testes cutâneos sem testes de provocação oral posteriores pode levar a resultados falso-negativos.

Manuyakorn *et al.* (2016) relatam em seus achados uma associação significativa entre o tipo de reação alérgica com os resultados dos testes, onde 68% das crianças com história de hipersensibilidade imediata apresentaram testes cutâneos positivos e 76% das crianças que apresentavam histórico de reações não imediatas apresentaram testes cutâneos negativos.

A capacidade diagnóstica destes testes necessita de mais pesquisas. Embora alguns estudos indiquem a baixa utilidade de testes cutâneos no diagnóstico das reações alérgicas suspeitas principalmente no que se refere as Reações de Hipersensibilidade não imediatas, os testes cutâneos oferecem a vantagem de dar um resultado rápido e apresentarem um baixo custo ao sistema de saúde (WÖHRL *et al.*, 2021). Testes de provocação considerados padrão-ouro, são testes de maior custo e requerem maior controle em sua realização quanto a segurança do paciente necessitando de instalações de ressuscitação isso faz com que muitos sistemas de saúde não possuam condições para realização destes testes de modo a deixar muitos pacientes sem confirmação do diagnóstico. Devemos levar em consideração também o fato de que muitos pacientes que apresentam reações graves recusam-se a se submeter aos testes de provocação, fazendo com que o diagnóstico se dê principalmente pela história clínica do paciente, fator este insuficiente para o diagnóstico e propenso a confusões e vieses de memória.

Diretrizes atuais sobre o manejo das suspeitas de Reações de Hipersensibilidade recomendam o uso de testes cutâneos e testes de provocação para o diagnóstico de casos suspeitos de alergias a antibióticos. Os procedimentos que incluem a realização de testes percutâneos (*prick test*) seguidos por testes intradérmicos e de provocação mostraram-se bastante úteis.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão permitiu a identificação dos principais antibacterianos envolvidos nas Reações de Hipersensibilidade a Fármacos concluindo que assim como descrito em outros estudos, os antibióticos β -lactâmicos continuam sendo os mais envolvidos.

Estudos acerca da utilização de testes cutâneos no diagnóstico das Reações de Hipersensibilidade ainda são necessários. Embora dados sobre o manejo de suspeitas de alergia a beta-lactâmicos sejam bem descritos, ainda se faz necessária a definição de protocolos e dos valores preditivos negativos dos testes cutâneos para outras classes de antibacterianos e também no público infantil visto que em sua maioria os dados relacionados a estes protocolos são extrapolados do público adulto e poucos estudos pediátricos foram publicados até o momento.

A viabilidade dos testes está atrelada a vários fatores, como a observação das manifestações para construção da história clínica e posterior realização de exames voltados ao tipo de hipersensibilidade (imediate ou não imediata).

Nossos estudos revelaram que a utilização dos testes cutâneos para diagnóstico de reações não imediatas pode não ser viável acarretando resultados falso-negativos, que se relacionam com o mecanismo imunológico envolvido já que os testes cutâneos avaliam a presença de anticorpos IgE e mediadores inflamatórios e estes não estão relacionados com as Reações de Hipersensibilidade tardia. Em oposição, para as suspeitas de Reações de Hipersensibilidade imediatas estes testes mostram-se úteis no protocolo diagnóstico, principalmente considerando a relutância dos pais e dos pacientes a realização do teste de provocação considerado padrão ouro.

Os testes cutâneos e utilização de determinantes menores e maiores da Benzilpenicilina mostraram-se úteis na metodologia de diagnóstico das reações alérgicas. Os mesmos, são testes de fácil execução, baixo custo e boa reprodutibilidade além de serem testes mais aceitos pelo público infantil podendo servir como primeira etapa do protocolo assim como sugerido pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica.

REFERÊNCIAS

ANTERASIAN, Christine M.; GENG, Bob. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. **Allergy And Asthma Proceedings**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 305-310, 1 jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/30095396/>. Acesso em: 11 set. 2022.

ATANASKOVIC-MARKOVIC, Marina *et al.* Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. **Pediatric Allergy And Immunology**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 533-538, 6 maio 2016. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/26999792/>. Acesso em: 11 set. 2022.

AUN, Marcelo Vivolo *et al.* Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. **Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 390-398, 2018. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=944. Acesso em: 10 out. 2022.

BARNI, S *et al.* Azithromycin is more allergenic than clarithromycin in children with suspected hypersensitivity reaction to macrolides. **J Investig Allergol Clin Immunol**, [S.L.], v. 25, p. 128-132, 2015. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/25997306/>. Acesso em: 11 set. 2022.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia básica**. 2ª edição. São Paulo: Santos, 2010.

BLUMENTHAL, Kimberly G; PETER, Jonny G; A TRUBIANO, Jason; PHILLIPS, Elizabeth J. Antibiotic allergy. **The Lancet**, [S.L.], v. 393, n. 10167, p. 183-198, jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/30558872/>. Acesso em: 11 out. 2022.

BROWN, Simon G.A. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 114, n. 2, p. 371-376, ago. 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0091674904013983?via%3Dihub>. Acesso em: 07 nov. 2022.

BUONOMO, A. *et al.* Allergic and Non-Allergic Drug Hypersensitivity Reactions in Children. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 881-890, jul. 2010. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/039463201002300324>. Acesso em: 29 ago. 2022.

CHANDRA, R K; A JOGLEKAR, S; TOMAS, E. Penicillin allergy: anti-penicillin ige antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.L.], v. 55, n. 11, p. 857-860, 1 nov. 1980. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/7436456/>. Acesso em: 11 set. 2022.

CONROY, S. *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **Bmj**, [S.L.], v. 320, n. 7227, p. 79-82, 8 jan. 2000. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/320/7227/79.short>. Acesso em: 11 out. 2022.

CRAVIDI, Claudio *et al.* Drug Allergy in children: focus on beta-lactams and ns aids. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, [S.L.], v. 91, n. 11-, p. 1-7, 15 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023070/>. Acesso em: 11 out. 2022.

DEMOLY, P. *et al.* International Consensus on drug allergy. **Allergy**, [S.L.], v. 69, n. 4, p. 420-437, 21 fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/24697291/>. Acesso em: 18 set. 2022.

ENSINA, Luis Felipe *et al.* Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Rev bras alerg imunopatol**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 42-47, 2009. Disponível em: <https://dl1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59345661/>. Acesso em: 11 out. 2022.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Integrative review versus systematic review. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 9-11, 2014. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>. Acesso em: 02 set. 2022.

FRANCELINO, Eudiana Vale. **Investigação de Hipersensibilidade alérgica e não alérgica a medicamentos: proposta de modelo de implantação de serviço**. Tese (doutorado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

FELIX, Mara Morelo Rocha *et al.* Allergy to penicillin and betalactam antibiotics. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 19, p. 1-13, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/DqckCyJcVWVxNXVsrDjFqfz/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 02 nov. 2022.

FERREIRA, Lilian de Abreu *et al.* A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 82-87, jan. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/6VwnpvP9mpQTMrrsdsbZ9Dn/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 02 nov. 2022.

FRONTEIRA, Inês. Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. **Acta Medica Portuguesa**, [S.L.], v. 26, n. 2, 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Ines-Fronteira>. Acesso em: 19 nov. 2022.

GABRIELLI, Sofianne *et al.* Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug induced anaphylaxis in Canada. **Immunity, Inflammation And Disease**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 3-12, nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/29094518/>. Acesso em: 11 set. 2022.

GOMES, E. R. *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the eaaci drug allergy interest group. **Allergy**, [S.L.], v. 71, n. 2, p. 149-161, 17 nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416157/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

GRAHAM, François; CAUBET, Jean-Christoph. Diagnosis of drug causality in non-immediate drug hypersensitivity in children. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 655-658, 3 jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/29949394/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

KATOH, Yukiko *et al.* Diagnosis of non-immediate hypersensitivity to amoxicillin in children by skin test and drug provocation tests: a retrospective case-series study. **Allergology International**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 131-136, jan. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S132389302100085X?pes=vor>. Acesso em: 29 ago. 2022.

LEPORINI, Christian *et al.* Pediatric Drug Safety Surveillance: a 10-year analysis of adverse drug reaction reporting data in calabria, southern italy. **Drug Safety**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 1381-1402, 16 set. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01232-w>. Acesso em: 02 nov. 2022.

LICCIOLI, Giulia *et al.* Simplifying the drug provocation test in non immediate hypersensitivity reactions to amoxicillin in children: The experience of a tertiary care allergy unit. **Pediatric Allergy and Immunology**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. e13809, 2022. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/35754120/>. Acesso em: 11 set. 2022.

LIMA, Elisangela da Costa *et al.* Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 95, n. 6, p. 682-688, nov. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/Y7tShbKkzxJ3qq8TRRJjQJJ/abstract/?lang=en>. Acesso em: 03 nov. 2022.

MACIAG, Michelle C. *et al.* Hypersensitivity to tetracyclines. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**, [S.L.], v. 124, n. 6, p. 589-593, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/32087343/>. Acesso em: 11 set. 2022.

MALAMAN, Maria Fernanda *et al.* Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, [S.L.], v. 34, n. 6, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/>. Acesso em: 16 set. 2022.

MANUYAKORN, Wiparat *et al.* Skin testing with [beta]-lactam antibiotics for diagnosis of [beta]-lactam hypersensitivity in children. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, [S.L.], v. 34, n. 3, 2016. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/27543729/> Acesso em: 11 set. 2022.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. Acesso em: 02 set. 2022.

MENEZES, Ullissis P.; CORDEIRO, Daniel L.; MELO, Janaina Michelle L. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Arquivos de**

Asma, Alergia e Imunologia, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 91-106, 2014. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=692. Acesso em: 08 nov. 2022.

MOTA, I. *et al.* Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: a three-year study. **European annals of allergy and clinical immunology**, [S.L.], v. 48, n. 6, p. 212-219, 2016. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/27852424/> Acesso em: 11 set. 2022.

MOTTA, Antônio A.; KALIL, Jorge; BARROS, Myrthes T. Testes cutâneos. **Rev bras alerg imunopatol**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 73-83, 2005. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v28n2a04.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022.

NAGAO-DIAS, Aparecida T. *et al.* Reações alérgicas a medicamentos. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 259-266, ago. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/ZLTgdsdYgG9Pn5bsXRnVvFt/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2022.

NORTON, Allison Eaddy *et al.* Antibiotic Allergy in Pediatrics. **Pediatrics**, [S.L.], v. 141, n. 5, p. 1-17, 1 maio 2018. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/5/e20172497/37932/Antibiotic-Allergy-in-Pediatrics>. Acesso em: 08 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004 a. 18 p.

PICHICHERO, Michael E. *et al.* Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 132, n. 1, p. 137-143, jan. 1998. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/9470015/>. Acesso em: 11 set. 2022.

PICHLER, Werner J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. **Allergy**, [S.L.], v. 74, n. 8, p. 1457-1471, 29 abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/30843233/>. Acesso em: 15 set. 2022.

REGATEIRO, Frederico; FARIA, Emília. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 63-78, 2016. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/mecanismos-imunopatologicos-das-reacoes-de-hipersensibilidade-a-farmacos.pdf. Acesso em: 04 nov. 2022.

ROSÁRIO, Nelson A.; GRUMACH, Anete Sevciovic. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 82, n. 8, p. 181-188, 6 nov. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/9NJ7m9448tVX5NWcbyDjdSm/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 out. 2022.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=pt>. Acesso em: 16 ago. 2022.

SANTOS, Djanilson Barbosa dos; COELHO, Helena Lutécia Luna. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 341-349, dez. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/HkhwCJMsBDBqmrGRxdbV4rM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 05 set. 2022.

SCHNYDER, B.; BROCKOW, K. Pathogenesis of drug allergy - current concepts and recent insights. *Clinical & Experimental Allergy*, [S.L.], v. 45, n. 9, p. 1376-1383, 24 ago. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172398/>. Acesso em: 10 out. 2022.

SILVA, Lucienir M.; ROSELINO, Ana Maria F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S.L.], v. 36, n. 2/4, p. 460-471, 30 dez. 2003. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/29419>. Acesso em: 02 nov. 2022.

SOLÉ, Dirceu *et al.* Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da sociedade brasileira de anestesiologia (SBA) e associação brasileira de alergia e imunologia (ASBAI) parte II: etiologia e diagnóstico. **Brazilian Journal Of Anesthesiology**, [S.L.], v. 70, n. 6, p. 642-661, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308829/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? how to do it? **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/revisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer/>. Acesso em: 03 ago. 2022.

TAYLOR, Margaret; ANVARI, Sara; PALAZZI, Debra. Unconfirmed penicillin allergy labels in the paediatric outpatient setting: a call for research and quality improvement initiatives. *Journal Of Paediatrics And Child Health*, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 607-610, 16 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724610/>. Acesso em: 15 set. 2022.

TORRES, Maria J. *et al.* The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 805-820, jul. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609864/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

TORRES, Maria J. *et al.* A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. **Allergy**, [S.L.], v. 74, n. 6, p. 1052-1062, 17 fev. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/all.13721>. Acesso em: 29 ago. 2022.

TORRES, Maria J.; BLANCA, Miguel. The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 805-820, jul. 2010.

TORRES ROJAS, Isabel *et al.* Patterns of response and drugs involved in hypersensitivity reactions to beta lactams in children. **Pediatric Allergy And Immunology**, [S.L.], v. 32, n. 8, p. 1788-1795, 13 ago. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/pai.13608>. Acesso em: 29 ago. 2022.

TRUBIANO, J. A. *et al.* Return to sender: the need to re-address patient antibiotic allergy labels in australia and new zealand. **Internal Medicine Journal**, [S.L.], v. 46, n. 11, p. 1311-1317, nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/27527526/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

URSI, Elizabeth Silva. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. Dissertação (mestrado em enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

WARRINGTON, R. J. *et al.* Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 118, n. 7, p. 787, 1978. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/638909/>. Acesso em: 11 set. 2022.

WEISSER, Caroline; BEN-SHOSHAN, Moshe. Immediate and non-immediate allergic reactions to amoxicillin present a diagnostic dilemma: a case series. **Journal of medical case reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-5, 2016. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/26781593/>. Acesso em: 11 set. 2022.

WÖHRL, Stefan *et al.* Drug-specific history, skin and in vitro tests can reduce the need for drug provocation tests in betalactam-hypersensitivity. **Allergology International**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 244-251, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/33191122/>. Acesso em: 11 set. 2022.

WOODRUFF, Carina M.; BOTTO, Nina. The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 62, n. 3, p. 548-561, 3 fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez11.periodicos.capes.gov.br/35113364/>. Acesso em: 18 set. 2022.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ADAPTADO

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO	
Título do artigo:	
Título do periódico:	
Autores:	Autor (1): Autor (2): Autor (3): Autor (4):
País:	
Ano de publicação:	
Qualis capes:	
Instituição sede do estudo:	Hospital () Universidade () Centro de Pesquisa () Instituição única () Pesquisa multicêntrica () Outras instituições () Não identifica o local ()
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
Tipo de publicação	Observacional descritivo () Observacional analítico ()

Objetivo ou questão de investigação:	
População do estudo:	Amostra (n): Idade: Sexo: a) Masculino (n): b) Feminino (n):
Principais resultados:	Descrição: _____ _____ _____ VPN dos testes cutâneos: Medicamentos mais implicados nas reações: Sintomas relatados: