
Sábado, 12 de Outubro de 2002 - 15.30/16.45 horas - Sala D. Maria

Alergia a fármacos - Mesa Redonda

Síndrome de alergia múltipla a fármacos

EMÍLIA FARIA *

A síndrome de alergia múltipla a fármacos (SAMF) é uma entidade clínica caracterizada por uma propensão do indivíduo a reagir contra antibióticos de grupos químicos diferentes ou outros fármacos.

Em geral manifesta-se com urticária e/ou angioedema, anafilaxia, rash e menos frequentemente com Síndrome Stevens-Johnson, doença do *soro-like* ou citopenias auto-imunes.

Nos estudos epidemiológicos existentes 1 a 5 % dos doentes com hipersensibilidade a fármacos apresentam SAMF. Os doentes com antecedentes de alergia aos β lactâmicos são os que apresentam maior risco de reacção a novos medicamentos, particularmente a antibióticos não β lactâmicos, estimando-se um risco de 10 vezes superior em relação à população geral. Também os doentes com hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam um risco triplo de SAMF.

Esta entidade foi encontrada, por Park e col, em idade pediátrica, em alguns casos com sensibilidade simultânea a mais de 3 grupos de antibióticos de classes distintas.

Nas diferentes estudos parece existir uma frequência dupla no sexo feminino. A intolerância a AINEs constituir

um factor de risco de SAMF, particularmente significativo nas mulheres.

À excepção da alergia aos β lactâmicos, na maioria dos casos, os mecanismos patogénicos envolvidos são reacções de hipersensibilidade não imunológica. A libertação directa e não específica de histamina parece ser a explicação mais provável na sensibilização múltipla a fármacos.

Sullivan TJ considera que a resposta imunológica poderá ser desenvolvida contra os haptenos e não contra o fármaco específico.

Aseo R coloca a hipótese que, à semelhança de alguns casos de urticária crónica, possa existir um mecanismo auto-imune com anticorpos anti-IgE ou contra o receptor de alta afinidade de IgE (FcεRI). Este autor efectuou o teste de soro autólogo em 8 doentes com SAMF (Grupo I), em 10 com hipersensibilidade a um único grupo de fármacos (Grupo II) e em 20 atópicos (Grupo III). O teste foi positivo em todos os doentes do Grupo I, em 50% dos casos do Grupo II e em nenhum doente do Grupo III.

Aseo R publicou, ainda, resultados preliminares, de um estudo de libertação de histamina pelos basófilos de dadores normais, quando incubados com soro de doentes com SAMF. Verificou que o soro destes doentes não apresentava capacidade de desgranulação dos basófilos.

* Unidade de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

O autor sugere, nestes casos, a provável ausência de Acs anti IgE e coloca a hipótese de existirem factores de libertação de histamina, sem capacidade de desgranulação dos basófilos, à semelhança do que foi detectado em alguns casos de urticária crónica.

Doentes com SAMF necessitam de cuidados especiais, pelo risco de recorrência de reacções a novos fármacos:

- Devem ser orientado no sentido de evitar ou prevenir infecções e minimizar deste modo a necessidade de antibioterapia.
- Proceder à administração de metade da dose terapêutica, na primeira vez que ingere um novo fármaco e sempre sob vigilância médica.
- Sempre que possível deve ser investigada terapêutica alternativa, através de testes cutâneos, testes *in vitro* ou provas de provocação.
- Em doentes seleccionados poderá haver necessidade de dessensibilização ou de antibioterapia profiláctica.

A SAMF é hoje considerada uma entidade clínica e deve ser encarada como uma doença específica com mecanismo patogénico comum e não uma reacção adversa isolada a diferentes classes de fármacos. Não existem factores predictivos bem definidos, observando-se grande variabilidade clínica e de tolerância a diferentes grupos de fármacos. Os estudos epidemiológicos existentes,

apontam, como factores de risco antecedentes de alergia aos β lactâmicos ou de intolerância aos AINEs, particularmente no sexo feminino.

Dos 236 doentes com confirmada hipersensibilidade a fármacos, observados na nossa Consulta de Alergia a Fármacos da Unidade de Imunoalergologia, 10 (4,2%) apresentam critérios de SAMF. São na maioria do sexo feminino (80%), com 9 com urticária/angioedema, anafilaxia ou rash aos antibióticos β lactâmicos e 6 com urticária ou asma brônquica induzida por AINEs. Quatro apresentaram sensibilização simultânea a mais de 3 grupos distintos de fármacos.

BIBLIOGRAFIA

- Adkinson N.F.- **Drug Allergy: Allergy Principles and Practice.** Ed: E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson, J.W. Yunginger, W.W. Busse. 5th Edition. United States of America: Mosby - Year Book Inc 1998; 1212-24.
- Sullivan T.J., Ong RC, Gilliam L.K. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 270.
- Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 185-8.
- Park J et al. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38-41.
- Aseo R. Multiple Drug Allergy Syndrome: A Distinct Clinical Entity. *Curr Allergy Reports* 2001, 1: 18-22.

Dermatite a fármacos

ELZA TOMÁS*

A pele é o órgão mais frequentemente afectado nos quadros de alergia a fármacos, sendo, no entanto, variados os quadros de expressão cutânea que se podem verificar. Os tipos de lesão mais classicamente referidos são a urticária/angioedema, o exantema máculo-papular, a dermatite de contacto, o eritema fixo, o eritema multiforme (major e minor), a necrose epidermoide tóxica, o eritema nodoso, a púrpura, a dermatite exfoliativa e a fotossensibilidade. Contudo, outras manifestações cutâneas têm vindo a ser descritas, pelo menos pontualmente, como associadas a hipersensibilidade medicamentosa, como por exemplo o *livedo reticularis* ou as erupções liquenoides.

Por outro lado, estes quadros não são específicos, podendo ser causados por situações diferentes da alergia medicamentosa, sendo de realçar as infeções víricas como causa frequente de urticária, exantemas máculo-papulares ou de eritema multiforme. Dada a eficácia diagnóstica

muito limitada dos meios complementares disponíveis no estudo dos doentes com alergia medicamentosa (testes cutâneos "por picada" ou epicutâneos, determinação de IgE específicas e testes de sensibilização linfocitária), em parte devida ao facto dos mecanismos de muitas das reacções não serem conhecidos, a clínica reveste uma importância fundamental no diagnóstico da hipersensibilidade medicamentosa.

Assim, perante um caso suspeito, é fundamental: a identificação de **todos** os fármacos que o doente esteja a fazer; a **relação temporal** entre a exposição e os sintomas (excepto para as reacções de tipo I, o período de 7-10 dias é o mais frequente); a **via de administração**, a **duração** do tratamento e **exposições anteriores** ao fármaco (a alergia é mais frequente com administrações parentéricas de altas doses e com administrações repetidas e intermitentes, devendo haver uma exposição sensibilizante); o quadro clínico apresentado e a sua relação com os quadros descritos de alergia (associação quadro clínico - fármaco); a relação entre a suspensão do fármaco e a

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Hosp. de S. Bernardo, Setúbal

regressão do quadro. Também algumas características das lesões cutâneas podem ser importantes neste contexto: por exemplo num exantema máculo-papular (a mais frequente expressão cutânea encontrada) o início agudo,

a distribuição simétrica, o envolvimento predominante do tronco, a coloração viva e o prurido são características que podem sugerir uma etiologia medicamentosa.

Alergia a fármacos na criança

PAULA LEIRA PINTO*

As reacções alérgicas aos fármacos constituem 6 a 10% das reacções adversas. É uma patologia pouco comum na criança apesar de na prática clínica referirem-nos com frequência que a criança é "alérgica" à penicilina.

Na nossa consulta, os fármacos mais frequentemente implicados no aparecimento de reacções adversas são: antibióticos β -lactâmicos (82%), anti-inflamatórios não esteróides (AINE) (12%) e as sulfonamidas (5%), não diferindo muito dos resultados de *Martin-Munoz F et al.* No entanto, quando se realizam provas de provocação com o medicamento incriminado apenas se confirmam 10% das reacções suspeitas.

DIAGNÓSTICO

A abordagem da criança com suspeita de reacção adversa a fármacos deve incluir:

- história clínica
- testes "in vitro"
- testes cutâneos
- provas de provocação com fármacos

Na história clínica devemos avaliar a existência de uma relação de causalidade, existindo vários algoritmos que nos podem ajudar, como o Algoritmo de Jones (**Jones JK.** *Fam Comm Health* 1982; 5: 58-67). Os aspectos a valorizar prendem-se com:

- a exposição prévia aos fármacos
- relação temporal entre exposição / início dos sintomas
- consistência das manifestações com as de alergia aos fármacos, conhecidas
- doenças coexistentes

Existem numerosos testes "in vitro" que têm sido utilizados na abordagem da alergia medicamentosa, com fins de investigação. Temos os testes de libertação de mediadores (ex: triptase, metil-histamina urinária, ECP, histamina no plasma); testes de reactividade celular - dos

linfócitos (transformação linfocitária ou produção de linfoquinas), dos leucócitos (libertação de leucotrienos e marcadores de activação celular) e ainda os testes de hemaglutinação ou hemólise na presença do fármaco e de soro do paciente. Apenas o último tem interesse clínico para a avaliação das citopénias mediadas imunologicamente.

Na suspeita de reacções IgE mediadas pode proceder-se ao doseamento da IgE específica. Os resultados destes testes são em geral menos sensíveis quando comparados com os dos testes cutâneos intra-dérmicos e estão disponíveis para um número limitado de fármacos (ex: penicilina G e V, amoxicilina e sulfonamidas). No entanto, os testes de estimulação antigénio específico dos basófilos e a utilização da citometria de fluxo para detecção de marcadores de activação celular (ex: CD63) – Flow-CAST parecem ser métodos promissores no diagnóstico in vitro da alergia medicamentosa, tendo Sanz ML et al encontrado uma sensibilidade de 50% e especificidade de 93,3% em pacientes alérgicos a antibióticos β -lactâmicos.

Os testes cutâneos intra-dérmicos para detecção de IgE específica têm sido os únicos que têm revelado um valor preditivo elevado, sobretudo na avaliação da suspeita de alergia aos antibióticos β -lactâmicos. Em relação a um estudo efectuado na nossa consulta, envolvendo 121 crianças com suspeita de alergia aos antibióticos β -lactâmicos, os testes cutâneos intra-dérmicos foram positivos em 10,7%. No entanto, na maioria das situações têm um papel limitado devido ao desconhecimento dos determinantes antigénicos envolvidos.

Em geral, o recurso aos testes epicutâneos - "patch tests" não tem conduzido a resultados superiores aos dos testes intra-dérmicos (leitura tardia) pelo que devem ser utilizados predominantemente no estudo das reacções à aplicação tópica de fármacos e conservantes.

O diagnóstico de alergia baseia-se no resultado das provas de provocação, através da administração controlada de doses progressivas de fármaco.

Nas situações em que ocorram reacções adversas graves e/ou não esperadas deve-se proceder à notificação da mesma para o Infarmed ou Unidades Regionais de Farmacovigilância da área.

*

Escolha de alternativas terapêuticas

A escolha de alternativas terapêuticas implica a realização de provas de provocação *in vivo* com fármacos que tenham uma baixa probabilidade de causar reacção em indivíduos alérgicos. Devem seleccionar-se fármacos que não apresentem reactividade cruzada, tendo por base os conhecimentos disponíveis e um certo grau de empirismo.

O recurso a modelos *in vitro* que traduzissem a reactividade *in vivo* do indivíduo, facilitaria a escolha da alternativa assim como reduziria o risco de reacção.

Indução de tolerância

Perante casos particulares em que a utilização dum fármaco é essencial e as alternativas não existem ou conduzem a resultados pouco eficazes, é possível recorrer à indução de tolerância através da utilização de protocolos que envolvem a administração de doses progressivas do medicamento, implicando o internamento do paciente numa Unidade de Cuidados Intensivos (ex: indivíduos infectados pelo HIV e com reacção às sulfonamidas).

Em conclusão, gostaria de salientar que a investigação diagnóstica das crianças com "alergia medicamentosa" é fundamental para prevenir evicções desnecessárias com custos importantes, assim como evitar a ocorrência de reacções potencialmente fatais.

O desenvolvimento de meios de diagnóstico seguros e fiáveis é mandatório pois os existentes são escassos, implicam consumo importante de tempo e meios, com resultados nem sempre fiáveis, sendo que alguns destes testes envolvem mesmo riscos não negligenciáveis.

Enquanto aguardamos a progressão dos conhecimentos neste domínio, a escolha de alternativas terapêuticas nos

indivíduos alérgicos tem que se basear na realização de provas de provocação e na sorte.

BIBLIOGRAFIA

- Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ. Drug allergy: fact or fiction? *Int J Clin Pract* 1998 Jan-Feb; 52(1): 20-1.
- Martin-Munoz F et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999 May-Jun; 9(3): 172-7.
- Wilson WW. Antibiotic allergy in children. *Advances in Pediatric Infectious Diseases* 1995; 10: 307.
- Mendelson LM. Adverse reactions to β -lactam antibiotics. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998 Nov; 18(4): 745-57.
- Sogn DD et al. Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025.
- Romano A et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jun; 103(6): 1186-90.
- Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 Feb; 74(2): 167-70.
- Quirarte J et al. Anaphylactoid reactions due to NSAIDs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 293-96.
- Sanz ML et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp All* 2002; 32: 277-86.
- Staal FJ et al. Glutathione deficiency and HIV infection. *Lancet* 1992; 339: 909-12.
- Rich JD, Sullivan T et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 409-13.

Alergia a fármacos e cirurgia

AMÉLIA SPÍNOLA SANTOS*

INTRODUÇÃO

A incidência de reacções alérgicas a fármacos em serviços de cirurgia é menor do que em serviços de medicina. As reacções que ocorrem no período peri-operatório constituem um dos aspectos importantes e particulares das reacções alérgicas em cirurgia. Neste período o doente contacta com uma série de agentes que são capazes de induzir reacções alérgicas.

Assim, na investigação imunoalergológica é importante uma abordagem muitas vezes multidis-

ciplinar entre o imuno-alergologista e os outros especialistas nomeadamente anestesiológista e cirurgião.

As reacções anafiláticas aos anestésicos e aos agentes usados durante o período operatório têm tido um aumento da sua prevalência na maioria dos países desenvolvidos. Estima-se que a incidência de anafilaxia varia entre 1:10 000 a 1:20 000 na Austrália e 1:13 000 na França.

Na maioria das revisões, a causa mais frequente de anafilaxia durante a anestesia é atribuída aos agentes de indução, nomeadamente aos relaxantes musculares, estando particularmente incriminado o suxametonio (succinil-colina). Uma revisão recente de 467 doentes referenciados a centros alergo-anestesia em França,

* Assistente Hospitalar de Imuno-Alergologia, Unidade de Imuno-Alergologia do Hospital Santa Maria

mostra que os agentes envolvidos são relaxantes musculares (69,2%), látex (12,1%), antibióticos (8,0%), hipnóticos (3,7%), opióides (1,4%), colóides (2,7%) e outros agentes (2,9%).

Em todos os doentes com história de alergia no período perioperatório, quer com anestesia geral ou local é importante excluir alergia ao látex.

A incidência de reacções adversas aos anestésicos locais é de cerca de 2 a 3 %, mas se considerarmos apenas as reacções alérgicas, a taxa de incidência é inferior a 1%. Os anestésicos locais não só são usados em pequena cirurgia, mas também são utilizados pela Estomatologia/Medicina Dentária, para além de serem fármacos frequentemente manipulados pela Anestesia quer na anestesia geral quer na anestesia loco-regional.

RELAXANTES MUSCULARES

Os relaxantes musculares (RM) são largamente utilizados como adjuvantes da anestesia e em cuidados intensivos para promover paralisia do músculo esquelético. De acordo com o tipo de fármaco utilizado a sua acção varia de minutos a horas. São classificados em duas classes, benzilisoquinolinas (suxametónio, alcurónio, atracúrio, cisatracúrio, mivacúrio) e aminosteróides (pancurónio, vecurónio e rocurónio). As reacções são mais frequentes com as benzilisoquinolinas do que com os aminosteróides. O suxametónio é o mais antigénico e o pancurónio é mais seguro. Um dos mecanismos da anafilaxia induzida por estes fármacos deve-se à presença de iões amónio quaternário, mas outros factores como a distância entre estes iões e a flexibilidade da molécula também podem ser importantes.

A sensibilização aos RM deve-se provavelmente à exposição ambiental ao amónio quaternário, que existe como aditivo em medicamentos, alimentos, cosméticos, desinfetantes e outros produtos industriais, podendo assim explicar o aparecimento de reacções num primeiro contacto com o RM. A sensibilização através dos cosméticos pode explicar a maior frequência no sexo feminino.

Quadro 1 - Limiar da Concentração dos Testes Intradérmicos

Relaxante muscular	Concentração
Suxametónio	≤ 100 µg/ml
Pancurónio	≤ 200 µg/ml
Rocurónio	≤ 100 µg/ml
Mivacúrio	≤ 2 µg/ml
Vecurónio	≤ 400 µg/ml
Atracúrio	≤ 10 µg/ml
Cisatracúrio	≤ 200 µg/ml

O diagnóstico é estabelecido através da história clínica, testes cutâneos e determinação da IgE específica. Vários estudos têm demonstrado que o limiar da concentrações dos testes intradérmicos é importante para excluir os falsos positivos. O quadro 1 mostra o limiar da concentração para os testes intradérmicos para alguns RM.

HIPNÓTICOS

Os hipnóticos barbitúricos (metohexital, tiopental) e não barbitúricos (etomidato, ketamina e propanidida e propofol) são menos frequentemente implicados em reacções alérgicas. Estes fármacos podem ocasionar reacções por libertação directa de mediadores ou por mecanismo Ig E mediado.

O quadro 2 mostra, incidência, factores de risco, metodologia de diagnóstico para tiopental e propofol.

O propofol está disponível como veículo lipídico com óleo de soja, fosfatídeo de ovo purificado. É importante excluir alergia a estes alimentos no contexto de reacção alérgica ao propofol.

Quadro 2 - Incidência, Factores de Risco e Metodologia de Diagnóstico do Tiopental e Propofol

	Incidência	Factores de Risco	Metodologia de Diagnóstico
Tiopental	1/23 000 a 1/29 000	Exposição anterior Sexo feminino	Prick-test; Intradérmico Tiopental 2,5% 1/1000 a 1/10 IgE específica
Propofol	1/60 000	Alergia Medicamentosa Alergia aos relaxantes musculares (antracúrio)	Prick-test; Intradérmico Propofol 2,5% 1/1000 a 1/10 IgE específica

ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais anestesiam a área onde são aplicadas, por bloqueio da condução nervosa, inibindo a despolarização da membrana celular.

Existem duas famílias de anestésicos locais: Grupo I, grupo dos ésteres do ácido benzóico (benzocaína, cloroprocaina, cocaína, piperocaína, procaina, propoxicaína, tetracaína) e Grupo II, grupo das amidas (artacaína, bupivacaína, dibucaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína), este último grupo é actualmente o mais utilizado. Os mecanismos das reacções alérgicas a estes fármacos não estão bem esclarecidos, pois não está demonstrada de forma absoluta a existência de reacção IgE mediada. Existe alguma controvérsia em relação aos conservantes (parabenos, sulfitos) contidos nas preparações.

Embora estas reacções sejam mais frequentes com o grupo dos ésteres do ácido benzóico, também ocorrem com o grupo das amidas.

Na metodologia de diagnóstico, os testes cutâneos em picada são frequentemente negativos e os testes

intradérmicos têm muitos falsos positivos na concentração 1/10 e não diluído. Existe pouca relação entre manifestações sugestivas de reacção IgE mediada e testes cutâneos intradérmicos positivos, mesmo nas concentrações de 1/100 a 1/10 000. A presença de IgE específica não foi demonstrada até à data. O CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) para lidocaína está comercialmente disponível mas ainda não está bem definido o seu papel no diagnóstico. Os testes de contacto são úteis nas manifestações de hipersensibilidade retardada.

As provas de provocação são o "gold standard" do diagnóstico das reacções aos anestésicos locais. Existem vários protocolos de provocação. O protocolo proposto por Vervloet et al., consiste no teste em picada, seguido da administração sub-cutânea de 0,1; 0,5; 1 e 2 ml do anestésico local não diluído, de 15 em 15 minutos.

Para os doentes que têm provas positivas é importante realizar provas com preparações sem conservantes. Outro aspecto a considerar é que as reacções cruzadas são frequentes entre os anestésicos do grupo dos ésteres e menos frequentes entre o grupo da amidas. No caso de não existir anestésico local alternativo, deve-se propor a utilização de fármacos indutores do sono ou anestesia geral.

Realizou-se na nossa Unidade uma avaliação retrospectiva do perfil clínico do doente candidato à provocação com anestésicos locais, que tinha como metodologia análise retrospectiva dos processos clínicos de 22 doentes submetidos a provas de provocação com anestésicos locais, nos últimos dois anos, no Hospital de Dia de Imuno-Alergologia. As provas foram realizadas após avaliação imunoalergológica, nomeadamente exclusão de alergia ao látex e angioedema com défice de C1 inibidor. A provocação foi efectuada de acordo com protocolo proposto por Vervloet et al.. A escolha do tipo de anestésico (lidocaína, carbocaína, procaina ou bupivacaína) foi orientada pela história clínica.

Verificámos que os 22 doentes (F=14; M=8; idade média=49,7±13,6 anos) candidatos a uma ou mais provas, foram referenciados à consulta de Imuno-Alergologia pela Medicina Dentária/Estomatologia (77%), Cirurgia (14%) e Oftalmologia (9%). Constatou-se história de alergia medicamentosa em 50% e detectou-se atopia em 27 % dos doentes. De acordo com o contexto clínico de

cada doente, realizámos provas de exclusão ou confirmação diagnóstica em 36% e 64% dos doentes, respectivamente. As manifestações clínicas que motivaram o pedido de prova diagnóstica foram urticária e/ou angioedema generalizado-43%; angioedema localizado à face-28%; broncoespasmo-7%; lipotímia-7% ou outros sintomas inespecíficos-21%. Nenhum doente foi referenciado por dificuldade respiratória alta ou choque anafilático.

Efectuámos 29 provas de provocação: lidocaína-12, carbocaína-12, procaina-4, bupivacaína-1. Dois doentes (9%), tiveram provas positivas, sendo pelo menos uma prova positiva para cada um dos grupos de anestésicos.

Concluimos assim, que é importante a realização das provas de provocação para o diagnóstico das reacções alérgicas aos anestésicos locais, permitindo o diagnóstico de alergia em 9% dos candidatos às provas. Contrariamente ao que está descrito na literatura, verificámos que os dois doentes tinham provas positivas para o grupo I - dos ésteres do ácido benzóico e para o grupo II - das amidas.

BIBLIOGRAFIA:

- **Laxenaire MC, Mertes PM** and Groupe D'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87:549-58.
- **Tamayo E, Perez M, Gomez JJ, Alvarez FJ.** Allergy to anaesthetizing agents in Spain. *Br J Anaesth* 1999; 83:336-7.
- **Gueant JL, Aimone-Gastin I, Namour F, Laroche D, Bellou, Laxenaire MC.** Diagnosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 4): 65-70.
- **Fisher MM, Merefield D, Baldo B.** Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:770-3.
- **Levy JH, Gottge, Szlam M, Zaffer R, McCall C.** Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85:844-9.
- **Krombach J, Hunzelmann N, Koster F e al.** Anaphylactoid Reactions after Cisatracurium Administration in Six Patients. *Anesth Analg* 2001; 93:1257-9.
- **Anibarro B, Seoane FJ.** Adverse reaction to lidocaine. *Allergy* 1998; 53: 717-718.
- **Fisher MM, Bowey CJ.** Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:611-4.
- **Vervloet D, Pradal M, Castelain M.** Drug Allergy - Drugs used for Anaesthesia and intensive Care. Sweden: Pharmacia & Upjohn 1998.