



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais – Revisão sistemática**

**Lívia Porto Teixeira**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Teixeira, Livia Porto

T266 Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais – revisão sistemática / Livia Porto Teixeira. Salvador, Bahia: LP, Teixeira, 2014.

VII; 51 fls.

Professor orientador: Régis de Albuquerque Campos.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Hipersensibilidade a drogas. 2. Anti-inflamatórios não-esteroides. 3. Fatores de risco. 4. Terapias complementares. I. Campos, Régis de Albuquerque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU : 615.32



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais – Revisão sistemática**

**Lívia Porto Teixeira**

Professor orientador: **Régis de Albuquerque Campos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais – Revisão sistemática*, de **Lívia Porto Teixeira**.

Professor orientador: **Régis de Albuquerque Campos**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente), Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira**, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Rubia Suely Costa**, Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação PPgCS-FMB-UFBA da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014. (dia e mês são manuscritos pela coordenação do Colegiado, quando do ato de homologação – portanto, não preencher).

**Aos Meus Pais, Ney e Neusa**

## **EQUIPE**

- Lívia Porto Teixeira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Padre Feijó, 597, bairro Canela – 40110-170 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: [liviaportoteixeira@gmail.com](mailto:liviaportoteixeira@gmail.com);
- Régis de Albuquerque Campos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Serviço de Imunologia do C-HUPES.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Régis de Albuquerque Campos**, pela atenção, apoio, disponibilidade e pelas constantes orientações acadêmicas.
- ◆ À Doutora **Regina Terse**, pelas orientações fundamentais para o desenvolvimento desse trabalho.
- ◆ À colega, **Luara Cambuí**, pela disponibilidade para esclarecer as dúvidas.
- ◆ À meus queridos pais e meu namorado, pelo apoio emocional e incentivo durante todo o período de confecção desse trabalho.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE SIGLAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
III.1. Anti-inflamatórios não-esteroidais	6
III.1.1. Classificação	6
III.1.2. Mecanismo de ação	7
III.2. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais	9
III.2.1. Epidemiologia	10
III.2.2. Classificação	11
III.2.3. Definição dos tipos de hipersensibilidade a AINEs de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas	12
III.2.4. Patologia da hipersensibilidade a AINEs	17
III.2.5. Diagnóstico	19
III.3. Considerações finais	23
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>24</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
V.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais	28
V.1.1. Atopia	28
V.1.2. Urticária Crônica	31
V.1.3. Asma	32
V.1.4. Rinite	33
V.2. Tolerabilidade a paracetamol e nimesulida	34
V.3. Tolerabilidade aos inibidores seletivos da COX-2	37
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>47</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>48</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>49</b>



## ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICO E TABELAS

### FIGURAS

<b>FIGURA I.</b> Esquema mostrando os mediadores derivados do ácido aracdônico e os locais de ação das drogas	8
<b>FIGURA II.</b> Hipersensibilidade a drogas	10
<b>FIGURA III.</b> Hipersensibilidade não-alérgica a anti-inflamatórios não-esteroidais	19
<b>FLUXOGRAMA 1.</b> Descrição da busca de dados	26

### TABELAS

<b>TABELA I.</b> Classificação dos anti-inflamatórios não-esteroidais de acordo com a estrutura química	6
<b>TABELA II.</b> Classificação dos anti-inflamatórios não-esteroidais de acordo com sua seletividade para as isoenzimas da ciclooxigenase	7
<b>TABELA III.</b> Classificação das reações de hipersensibilidade a drogas anti-inflamatórios não-esteroidais	13
<b>TABELA IV.</b> Descritores usados na busca de artigos no PubMed	24
<b>TABELA 1.</b> A atopia em hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais	29
<b>TABELA 2.</b> História de atopia e testes cutâneos	30
<b>TABELA 3.</b> Reações a drogas e sua associação com atopia em análise univariada	30
<b>TABELA 4.</b> História de rinite e testes cutâneos	33
<b>TABELA 5.</b> Comparação da incidência de rinite entre pacientes com hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais e grupo controle	33
<b>TABELA 6.</b> Reatividade a paracetamol e nimesulida nos diferentes grupos de pacientes com desordens cutâneas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroidais	35
<b>TABELA 7.</b> Relação da intolerância a drogas alternativas e atopia	36

### QUADROS

<b>QUADRO 1.</b> Artigos incluídos na revisão sistemática	27
---	----

## ÍNDICE DE SIGLAS

### SIGLAS

Ácido aracdônico	AA
Ácido acetil salicílico	AAS
Anti-inflamatórios não-esteroidais	AINES
Ciclooxigenase	COX
Doença respiratória exacerbada por AINEs	DREA
Imunoglobulina E	IgE
Leucotrieno cisteínico	LTC
Necrólise epidérmica tóxica	NET
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
Prostaglandina	PG
Síndrome Stevens-Johnson	SSJ
Teste de provocação	TP

## I. RESUMO

### FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERSENSIBILIDADE A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS – REVISÃO SISTEMÁTICA

**Introdução:** Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais (AINEs) são uma das classes de medicamentos mais comumente prescritas por todo o mundo, sendo a segunda causa mais comum de reações de hipersensibilidade induzida por drogas. Além disso, são responsáveis por 21–25% das reações adversas relatadas, incluindo reações de hipersensibilidade imunológicas e não imunológicas. A prevalência de hipersensibilidade a AINEs varia em 0,6 a 5,7% na população geral. Clinicamente, hipersensibilidade a AINEs se manifesta por asma brônquica, rinossinusite, anafilaxia ou urticária, além de uma variedade de reações cutâneas e órgão-específicas tardias. Diversos estudos vêm comprovando a relação de doenças associadas com hipersensibilidade a determinados AINEs, principalmente o ácido acetilsalicílico (AAS) e outros inibidores específicos da COX-1. Dentre essas doenças, as mais importantes são asma brônquica, urticária crônica e polipose nasal, que apresentam prevalências maiores de hipersensibilidade a AINEs do que a população geral. **Objetivo:** Identificar artigos na literatura médica que avaliam os fatores de risco para o desenvolvimento da hipersensibilidade a AINEs. **Metodologia:** Revisão sistemática na base de dados *PubMed* utilizando estratégia de busca estruturada com os descritores “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”, “Drug Hypersensitivity” e “Risk Factors”. **Resultados:** Quinze artigos foram incluídos para análise. Os fatores de risco encontrados foram “atopia”, “urticária crônica”, “asma” e “rinite alérgica”; a tolerância a paracetamol e nimesulida e inibidores seletivos da COX-2 foram analisados; foi identificado que a prevalência de hipersensibilidade a AINEs é maior em certos grupos de risco, como em pacientes atópicos, com urticária crônica e naqueles com asma brônquica. **Discussão:** A presença de história familiar de doenças alérgicas pode estar relacionada ao aumento da prevalência de hipersensibilidade a AINEs. Pacientes com hipersensibilidade cruzada a AINEs e paracetamol tem maiores riscos de desenvolver reações de hipersensibilidade a inibidores seletivos da COX-2. **Conclusões:** Os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais incluem história pessoal de atopia, história pessoal de urticária crônica, associados a outras doenças alérgicas como asma e rinite. Entre os AINEs estudados, paracetamol e nimesulida são drogas alternativas seguras para pacientes com hipersensibilidade a AINEs. Inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX)-2 são seguros para o uso em pacientes com hipersensibilidade a AINEs, mas devem ser usados com cautela.

**Palavras-chave:** 1. Hipersensibilidade a drogas; 2. Anti-inflamatórios não-esteroides; 3. Fatores de risco; 4. Terapias complementares

## II. OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Identificar artigos na literatura médica que avaliam os fatores de risco para o desenvolvimento da hipersensibilidade a AINEs.

### SECUNDÁRIOS

1. Identificar artigos na literatura que orientam um melhor manejo dos pacientes que apresentam hipersensibilidade a drogas desse grupo medicamentoso.
2. Identificar as diferenças entre os indivíduos que apresentam sensibilidade a inibidores parciais da COX-1 (paracetamol e nimesulida) e os que não apresentam.
3. Verificar a utilização dos inibidores específicos da COX-2 e inibidores parciais da COX-1 (paracetamol e nimesulida) como tratamento alternativo para os pacientes com hipersensibilidade simultânea a diversos AINEs.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1. Anti-inflamatórios não-esteroidais

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) constituem um grupo de substâncias de composição química variável que antagonizam a inflamação através do bloqueio das ciclooxigenases (COX). Os AINEs possuem propriedades analgésicas, antipiréticas, antiflogísticas e antitrombogênicas e tem sido largamente utilizadas em todo o mundo por mais de um século para o tratamento de diversas patologias que cursam com dor crônica ou atividade inflamatória, como a gota e a artrite reumatóide.

##### III.1.1. Classificação

Os AINEs podem ser agrupados de acordo com o seu grupamento químico (Tabela I), mas atualmente, os AINEs são principalmente classificados de acordo sua seletividade de inibição das enzimas COXs (Tabela II). A principal razão, do ponto de vista clínico, para que conheçamos os diferentes grupos é a potencial necessidade de promover mudanças de um para outro agente em ocorrência de efeitos adversos ou ineficácia, sendo mais provável que se obtenha melhor ação se o agente for de um grupo diferente (1).

**Tabela I**  
**Classificação dos anti-inflamatórios não-esteroidais de acordo com a estrutura química (2)**

Grupo químico	Droga
Derivados do ácido salicílico	Aspirina (ácido acetilsalicílico) Salicilato de sódio Diflunisal Salsalato Sulfassalazina
Para-aminofenol	Acetaminofeno (paracetamol)
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Flurbiprofeno Cetoprofeno Oxaprozina

**Tabela I (continuação)**  
**Classificação dos anti-inflamatórios não-esteroidais de acordo com a estrutura química (2)**

Derivados do ácido acético	Diclofenaco Etololaco Cetolaco Indometacina Tolmetina Nabumetona
Derivados do ácido enólico	Pirazolonas: Fenilbutazona Dipirona Oxicans: Piroxicam Meloxicam Tenoxicam Lornoxicam
Derivados do ácido antranílico (Fenamatos)	Ácido mefenâmico Ácido meclofenâmico Ácido flufenâmico Ácido tolfenâmico
Inibidores seletivos da COX-2 (Coxibs)	Celecoxibe Rofecoxibe Valdecoxibe

Modificado de: Kowalski ML et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy, 2013.

**Tabela II**  
**Classificação dos anti-inflamatórios não-esteroidais de acordo com sua seletividade para as isoenzimas da ciclooxigenase (COX) (3)**

<b>Seletividade</b>	<b>Drogas</b>
Inibidores fracos da COX	Acetoaminofeno, salsalato
Inibidores da COX-1 ou COX-2	Piroxicam, indometacina, sulindac, tolmetim, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, meclofenamida, ácido mefenâmico, diflunisal, cetoprofeno, diclofenaco, ketorolac, etodolac, nabumetona, oxaprozina, flurbiprofen
Inibidores preferenciais da COX-2	Nimesulida, meloxicam
Inibidores seletivos da COX-2	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib

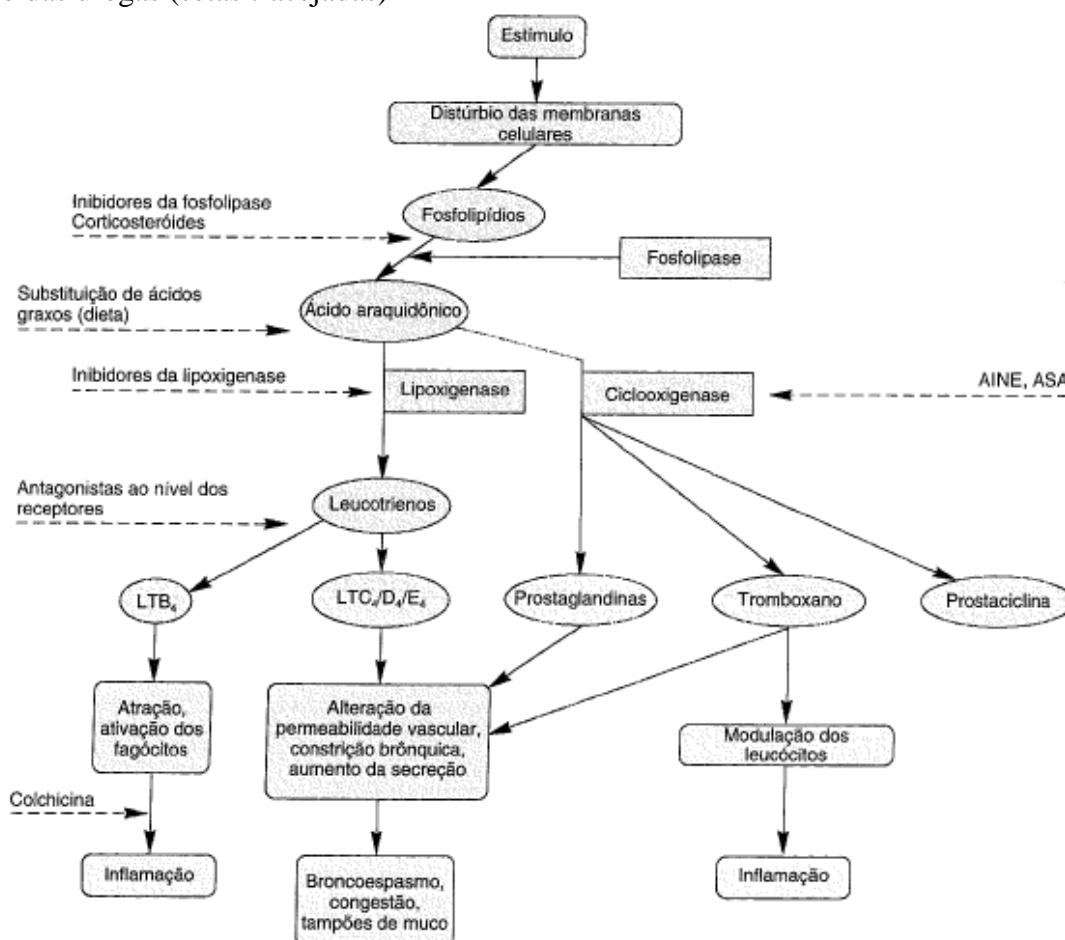
Modificado de: Sánchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). Med. Clin. North Am. 2010 Jul;94(4):853-64

### III.1.2. Mecanismo de ação

O mecanismo básico de ação dos AINEs é a inibição das COXs. As COXs são enzimas que participam da conversão do ácido aracídico (AA) em prostaglandinas (PG) e

tromboxanos, que são fortes mediadores dos processos inflamatórios. Essa inibição resulta no desvio do metabolismo do AA para outra enzima, a 5-lipooxigenase, que também atua no mesmo substrato, ou seja, no AA. Como resultado ocorre o aumento da liberação de leucotrienos cisteínicos, derivados dessa outra enzima (Figura I) (3,4). Existem duas isoformas da COX: COX-1, que é expressa constitutivamente e está envolvida nos mecanismos de homeostase (auxiliam na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal), e COX-2, que é indutiva e medeia a inflamação. Os efeitos terapêuticos dos AINEs são primariamente relativos a sua habilidade de inibir a COX-2, enquanto alguns de seus mais frequentes efeitos adversos podem ser causados pela inibição da COX-1 (3,4).

**Figura I:** Esquema mostrando os mediadores derivados do ácido araquidônico e os locais de ação das drogas (setas tracejadas)



Retirado de: Bertram G. Katzung, Farmacologia Básica & Clínica, 10ª Ed. 2010

A inibição da formação das PG promove ação anti-inflamatória, através da redução da intensidade dos efeitos causados por essas substâncias, promovendo, assim, o alívio dos sintomas relacionados à inflamação (1). Esse mecanismo é responsável pelos principais efeitos colaterais dos AINEs: doença péptica, hemorragia digestiva, disfunção plaquetária, insuficiência renal aguda, broncospasmo, doença arterial coronariana aguda e insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos estão diretamente ligados a capacidade de bloqueio dos isotipos da COX. Enquanto o ácido acetilsalicílico (AAS) e os AINEs clássicos inibem ambas as formas de COX, os inibidores seletivos da COX-2 são desprovidos da capacidade de inibição da COX-1 e, portanto, tem menor habilidade para reduzir as taxas de PGE<sub>2</sub> gástrico, produzindo menos irritação gástrica e ulceração (3). No entanto, alguns estudos clínicos evidenciaram uma ocorrência elevada de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em usuários crônicos de inibidores seletivos da COX-2 (1,5).

AINEs são uma das classes de medicamentos mais comumente prescritas por todo o mundo, e portanto tem alto índice de efeitos adversos relatados. Os AINEs representam a segunda causa mais comum de reações de hipersensibilidade induzida por drogas, estando atrás somente dos antibióticos, apresentando taxas de 21 a 25% das reações adversas relacionadas a drogas, incluindo reações de hipersensibilidade imunológicas e não imunológicas. (3,6)

### **III.2. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais**

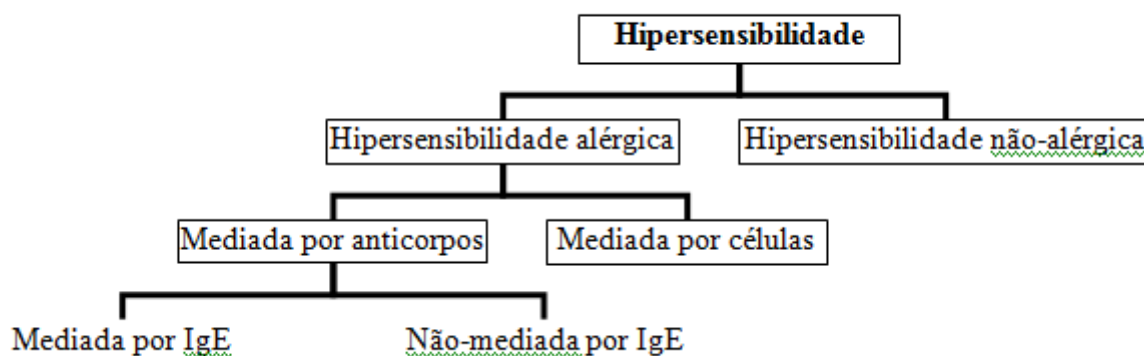
De acordo com a nomenclatura proposta pela Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), o termo hipersensibilidade deve ser usado para descrever objetivamente sintomas reproduzíveis ou sinais iniciados por um estímulo definido a uma dose tolerada por pessoas consideradas normais, ou seja, que não apresentam hipersensibilidade (2,7). Além disso, a hipersensibilidade deve ser distinguida de hiperreatividade, que é uma resposta normal exagerada a um estímulo (8).

As reações de hipersensibilidade podem ser divididas em alérgicas e não alérgicas. Alergia é uma reação de hipersensibilidade iniciada por um mecanismo imunológico mediado



por anticorpos ou por células, já quando provocados por outros mecanismos, como a hipersensibilidade a aspirina, deve-se usar o termo não-alérgica (7). A temporalidade das reações está ligada a mediação das reações por anticorpos ou células. Quando as reações alérgicas são imediatas, tendem a ser mediadas por imunoglobulina E (IgE), enquanto as reações tardias tendem a ser mediadas por linfócitos alérgeno-específicos. A alergia a drogas mediada por IgE corresponde a uma pequena fração de hipersensibilidade a drogas comparada a hipersensibilidade a drogas não-alérgica. O mecanismo imunológico frequentemente é difícil de ser identificado, já que o alérgeno pode ser um produto de decomposição de baixo peso molecular (7).

**Figura II:** Hipersensibilidade a Drogas



### III.2.1. Epidemiologia

A prevalência de hipersensibilidade a AINEs foi identificada como a segunda mais prevalente depois de antibióticos, mas em alguns centros, as reações a AINEs têm mostrado a maior prevalência. Embora a prevalência global de hipersensibilidade a AINEs tenha sido relatada entre 0,6 e 5,7% na população geral, essas taxas variam significativamente dependendo da população estudada, o método de avaliação e o tipo de reação (2).

Donã et al (2011) demonstrou através da análise de dados epidemiológicos que na em 1980-1990, pirazolonas e AAS foram as drogas mais frequentemente envolvidas nas reações de hipersensibilidade a AINEs, entretanto, em 1991-2000, AAS foi o mais frequente e pirazolonas decresceu. No período de 2001-2010, derivados do ácido propiônico

apresentaram um crescimento muito importante, subindo de 2% no primeiro período para 37,3% na terceira década. Isso pode refletir a mudança no consumo de cada AINE ao longo do tempo, embora nenhum cálculo específico do consumo em cada período fosse conhecido para estar disponível no momento daquele estudo. Nos últimos anos, o aumento do consumo de derivados do ácido propiônico resultou no aumento de relatos de efeitos adversos a estes compostos, tais como sintomas gastrointestinais, asma, insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, bem como as reações de hipersensibilidade. (9)

Diversos estudos vêm comprovando a relação de doenças associadas com hipersensibilidade a determinados AINEs, principalmente AAS e outros inibidores específicos da COX-1. Dentre essas doenças, as mais importantes são asma brônquica, urticária crônica e polipose nasal (10), que apresentam prevalências maiores de hipersensibilidade a AINEs do que a população geral.

### **III.2.2. Classificação**

As reações de hipersensibilidade a AINEs foram originalmente classificadas por Stevenson et al, 2001, baseadas no tempo de aparecimento dos sintomas, na presença de doença subjacente e a reatividade cruzada com outros inibidores da COX-1. De acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas, existem as reações de hipersensibilidade a AINEs imediatas e as tardias. As hipersensibilidades imediatas ou agudas são denominadas como reações de hipersensibilidade a AINEs por reação cruzada, incluindo doença respiratória por AINEs (DREA), doença cutânea exacerbada por AINEs e Urticária/angiodema induzida por AINEs, estas manifestações são causadas por aspirinas e outros anti-inflamatórios não-esteroidais que são inibidores fortes da COX-1 (2).

A maioria dos pacientes com hipersensibilidade a AINEs apresenta sintomas logo depois de tomar mais de um AINE quimicamente não relacionado, compartilhando da mesma propriedade de inibição da enzima COX-1. Isso é chamado de hipersensibilidade a AINEs do tipo reatividade cruzada, o seu mecanismo de reação é não-imunológico – correspondem ao

maior grupo de pacientes com hipersensibilidade a AINEs encontrados na prática clínica. Em outros pacientes, os sintomas de hipersensibilidade ocorrem somente após a ingestão de um único e específico AINE (ou mais de um, mas pertencendo ao mesmo grupo químico), enquanto outras drogas quimicamente não relacionadas são bem toleradas (Tabela I, classificação dos AINEs de acordo com seu grupo químico). Esses tipos de reações são consideradas imunologicamente mediadas e pertencem, assim, ao grupo de reações de hipersensibilidade alérgicas. Em adição, o espectro de drogas as quais os pacientes reagem, o tempo de reação (imediate ou tardio), devem refletir o mecanismo putativo sendo imunológico (mediado por IgE ou por células T) ou não-imunológico (reatividade cruzada) (A Tabela III mostra a classificação proposta por Kowalski et al. (2013)). É importante notar que na prática clínica, reações que são misturadas ou que não se enquadram claramente na classificação, podem ocorrer (2).

### **III.2.3. Definição dos tipos de hipersensibilidade a AINEs de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas**

#### **A) Imediatas ou agudas**

##### **A.1. Reação de hipersensibilidade a AINEs não-imunologicamente mediada (reação cruzada)**

**A.1.1. Doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA):** reações de hipersensibilidade induzidas por aspirina ou outros AINEs; manifestada primariamente como obstrução brônquica, dispneia e congestão nasal/rinorreia, ocorrendo em pacientes com uma doença respiratória subjacente crônica (asma/rinossinusite/pólipos nasais). Tem prevalência de 4,3 a 20% (dependendo da população estudada e o método de diagnóstico). Presença de rinossinusite crônica com pólipos nasais, asma grave e sexo feminino são associados a alta prevalência desse tipo de hipersensibilidade a AINEs (2).

**Tabela III (2) (modificada)  
Classificação das reações de hipersensibilidade a drogas anti-inflamatórias não-esteroidais**

Tipo de reação	Manifestação clínica	Tempo de reação	Doença subjacente	Reatividade cruzada	Mecanismo
Doença respiratória exacerbada por AINEs	Obstrução brônquica, dispnéia e/ou congestão	Agudo (geralmente imediato ou várias horas após a exposição)	Asma/ rinosinusite	Reatividade cruzada	Inibição da COX-1
Doença cutânea exacerbada por AINEs	Pápulas e/ou angioedema		Urticária crônica		Inibição da COX-1
Urticária/angioedema induzida por AINEs	Pápulas e/ou angioedema		Sem doença subjacente crônica	Sem reatividade cruzada	Desconhecido, provavelmente por inibição da COX-1
Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um único AINEs	Pápulas/ angioedema/ anafilaxia		Sem doença subjacente crônica		Alérgico
Reações tardias induzidas por um único AINE	Vários sintomas e órgãos envolvidos (ex. )	Início tardio (geralmente mais de 24h após exposição)	Sem doença subjacente crônica		Mediado por células T

Modificado de: Kowalski ML et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy, 2013.

A presença de atopia está positivamente associada a DREA na maioria das populações. História de hipersensibilidade a aspirina é um fator de risco para asma persistente grave e está fortemente associada a asma quase fatal, e óbito por asma ocorre mais frequentemente do que em asmáticos sem DREA. Sinônimos previamente usados: tríade da aspirina, triade da asma, síndrome de Samter, síndrome de Widal, asma induzida por aspirina ou síndrome da rinosinusite/asma sensível a aspirina e asma intolerante a aspirina (2).

**A.1.2. Doença cutânea exacerbada por AINEs:** reações de hipersensibilidade induzidas por aspirina ou outros AINEs manifestada por pápulas, placas e/ou angioedema que ocorrem em pacientes com história de urticaria crônica espontânea. De modo importante, os AINEs devem ser um fator de agravamento em 10 a 30% dos adultos com urticaria crônica. A magnitude dos sintomas induzidos por medicamento é dose dependente e é maior quando a doença está ativa, sendo menos frequente quando a urticaria crônica está em remissão ou sob controle. A hipersensibilidade a AINEs pode preceder o desencadeamento da urticaria crônica espontânea por anos. Pacientes com doença cutânea exacerbada por AINEs sofrem de urticaria crônica espontânea que podem ser também exacerbadas por outros gatilhos além de AINEs (infecções, antibióticos, fatores físicos, estresse). Sinônimos previamente usados: urticaria induzida por aspirina e doença cutânea exacerbada por aspirina (2).

**A.1.3. Urticária/angioedema induzida por AINEs:** reações de hipersensibilidade induzidas por aspirina ou outros AINEs manifestada como pápulas, placas e/ou angioedema; ocorre em sujeitos previamente hígidos (sem história de urticaria crônica espontânea). Sintomas são induzidos por pelo menos dois AINEs com diferentes estruturas químicas (não pertencendo ao mesmo grupo químico; Tabela III). O tipo de hipersensibilidade a AINEs de reação-cruzada deve ocorrer em 3/4 de todos os

pacientes com reações cutâneas agudas a AINEs. Em oposição aos pacientes com DREA, os indivíduos que sofrem de Urticária/angioedema induzida por AINEs não apresentam nenhum sintoma cutâneo crônico quando não expostos a AINEs (urticária e/ou angioedema). Aspirina e outros inibidores fortes da COX-1 quase invariavelmente induzem sintomas nos pacientes com Urticária/angioedema induzida por AINEs. Inibidores fracos da COX-1 devem induzir sintomas em torno de 25% dos pacientes, especialmente quando altas doses são usadas (p. ex., 1000mg ou mais de paracetamol). Inibidores seletivos da COX-2 (também conhecidos como coxibs) comumente são bem tolerados. Sinônimos previamente usados: urticária induzida por aspirina e angioedema urticariforme induzido por múltiplas drogas (2).

## **A.2. Reações de hipersensibilidade a AINEs imunologicamente mediadas (sem reatividade cruzada)**

**A.2.1. Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um único AINE:** reações de hipersensibilidade imediatas a um único ou a vários AINEs que pertencem a um mesmo grupamento químico; manifestado por urticária, angioedema e/ou anafilaxia. Esses indivíduos toleram outros AINEs quimicamente não relacionados e normalmente não tem história de urticária crônica ou asma. Aproximadamente 30% das reações cutâneas induzidas por AINEs podem representar reações de hipersensibilidade sem reatividade cruzada (induzida por uma única droga). As causas mais frequentemente descritas desse tipo de reação são: pirazonas, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina e paracetamol. Uma variedade de sintomas (desde urticária leve e angioedema localizado a edema laríngeo e anafilaxia) são desenvolvidos em minutos após ingestão de um único AINE. Reação a um único AINE geralmente aparece em intervalos mais curtos que “Urticária/angioedema induzida por AINEs” e devem se desenvolver em segundos (p. ex., após injeção intravenosa de metamizol) ou em minutos (após exposição oral). Na maioria dos pacientes, os sintomas aparecem com

mais de 1 hora. Comumente, os pacientes tem história de boa tolerância a outros AINEs quimicamente não relacionados, incluindo aspirina. Os pacientes não tem história de urticaria crônica subjacente, mas podem ter história de hipersensibilidade a alimentos ou outras drogas (p. ex., antibióticos). Sinônimos previamente usados: reações induzidas por única droga ou reações alérgicas (2).

## **B) Reações tardias**

**B.1 Reações de hipersensibilidade tardias induzidas por um único AINE:** reações de hipersensibilidade a um único AINE aparecem, geralmente, entre 24 a 48 horas após a administração da droga, se manifestando através de sintomas cutâneos, outros sintomas órgão-específicos (p. ex., renal, pulmonar), ou reações adversas cutâneas graves. A prevalência de reações tardias a AINEs é desconhecida. A pele é o órgão mais frequentemente envolvido, geralmente com sintomas leves como erupções maculopapulares, erupção fixa por droga, reações de fotosensibilidade e urticária tardia. Síndrome Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET), reação medicamentosa tipo pustulose exantematosa generalizada aguda com eosinofilia, sintomas sistêmicos, síndrome da hipersensibilidade induzida por droga e outras reações órgão-específicas também podem ser induzidas por AINEs. Reações mais graves como a síndrome da hipersensibilidade induzida por drogas, pustulose exantemática aguda generalizada e SSJ/NET ocorrem menos frequentemente. As reações órgão-específicas envolvendo os pulmões (pneumonite) ou rins (nefrite) tem sido raramente observadas. A apresentação clínica varia com as drogas envolvidas. Metamizol, paracetamol e ácido mefenâmico são os indutores mais frequentes de erupção fixa por droga; ibuprofeno e naproxeno de erupções maculopapulares; cetoprofeno e diclofenaco estão relacionados a dermatite de contato. O uso oral e tópico de AINEs (p. ex., cetoprofeno) pode induzir dermatite de fotocontato alérgica.

AINEs, especialmente os oxicans, seguidos pelos inibidores da COX-2 (valdecoxibe e celecoxibe), diclofenaco e paracetamol tem sido associados com a SSJ/NET. Casos isolados de síndrome da hipersensibilidade induzida por drogas associados a ibuprofeno e pustulose exantemática aguda generalizada após ibuprofeno, nimesulida, celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, metamizol e paracetamol foram relatados (2).

### **III.2.4. Patogenia da hipersensibilidade a AINEs**

Por envolver diferentes mecanismos patológicos, a hipersensibilidade induzida por AINEs apresenta uma grande gama de manifestações clínicas, desde reações imediatas (como asma brônquica, rinosinusite, anafilaxia ou urticária) a uma variedade de reações cutâneas e órgão-específicas tardias (6,11). O espectro de drogas as quais os pacientes reagem e o tempo de reação (imediato ou tardio), devem refletir o mecanismo putativo sendo imunológico (mediado por IgE ou por células T) ou não-imunológico (reatividade cruzada).

#### **A. Hipersensibilidade imunologicamente mediada**

**A.1. Mediada por IgE:** ocorre em uma pequena proporção de pacientes com Urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um único AINE. IgE específico para determinado AINE pode ser detectado no teste cutâneo, nas amostras do soro ou nos basófilos do sangue periférico, o que suporta o mecanismo de hipersensibilidade a drogas mediado por IgE (2).

**A.2. Mediada por células T:** O mecanismo patológico de hipersensibilidade tardia a AINEs envolve a estimulação de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> específicas ao medicamento através dos seus receptores de células T, representando a hipersensibilidade do tipo tardia. Os mecanismos dependentes de células T foram documentados em urticária



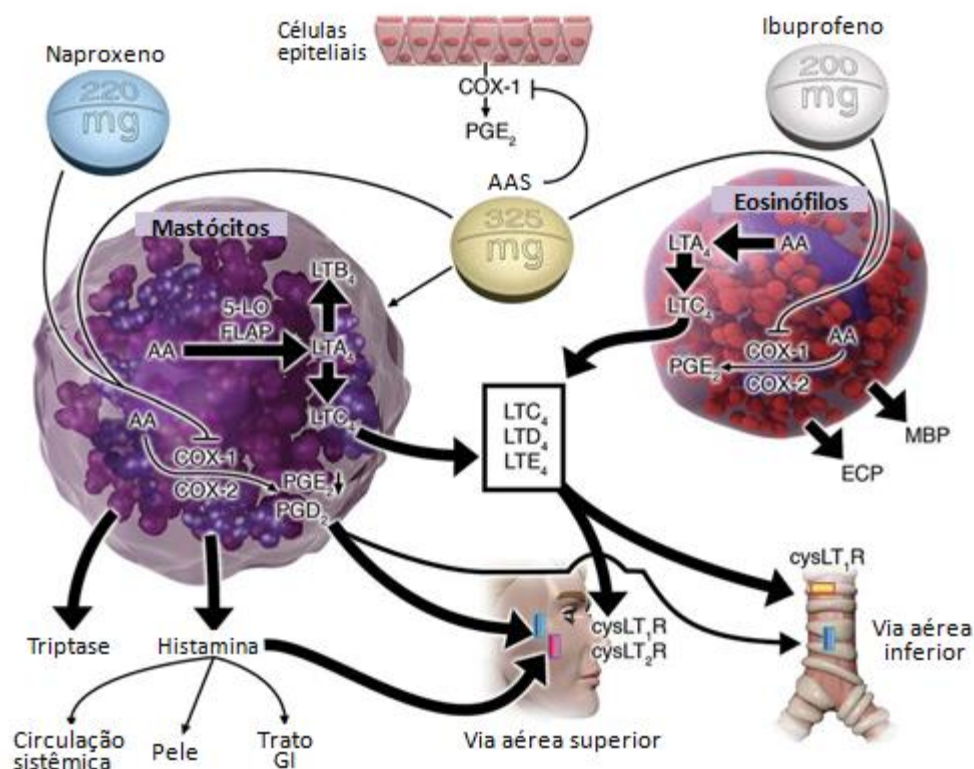
tardia, erupções maculopapulares induzidas por aceclofenaco e metamizol e em reações adversas cutâneas graves induzida por ibuprofeno (2).

## **B. Hipersensibilidade não-imunologicamente mediada**

O exato mecanismo de hipersensibilidade não-alérgica a AINEs ainda permanece não esclarecido. O termo “hipersensibilidade não-alérgica” foi proposto por Johanson et al (2001) porque mecanismos imunológicos não podem ser provados nessas reações (8).

Alguns AINEs como AAS, pirazolonas, indometacina, cetoprofeno, ibuprofeno e piroxicam, inibem a forma constitutiva da COX-1, e assim reduzem a PGE<sub>2</sub> protetora, bem como aumenta descontroladamente a síntese de leucotrienos cisteínicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>) e a liberação de mediadores como PGD<sub>2</sub> dos mastócitos, o que resulta em um desbalanço na cascata de ácido aracônico e a ativação não específica de basófilos e mastócitos (3,4,11). Esse mecanismo é denominado hipótese da COX (Figura III), onde a inibição da COX-1 (mas não da COX-2) por AINEs desencadeia mecanismos que levam a um ataque asmático e/ou sintomas nasais. Esse mecanismo, que é bem estabelecido na doença respiratória exacerbada por AINEs, também tem sido suportado por observações químicas na doença cutânea exacerbada por AINEs (2,6,12). Atualmente esse é o mecanismo mais aceito sendo explicado pela correlação entre a capacidade de inibição da COX-1 e a frequência da associação do AINE com os sintomas.

Estudos sobre os mecanismos patológicos dos diversos tipos de hipersensibilidade a AINEs ainda precisam ser realizados, já que esses mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos.

**Figura III.** Hipersensibilidade não-alérgica a anti-inflamatórios não-esteroidais

Ciclooxigenase (COX)-1; Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>); Ácido Acetil-Salicílico (AAS); Ácido Aracdônico (AA); Leucotrienos (LT) A<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>; Prostaglandinas (PG) D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>; Leucotrienos cisteínicos (cysLT<sub>1</sub>R e cysLT<sub>2</sub>R); Trato gastrointestinal (GI).

Modificado de: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma; Donald D. Stevenson, MD,<sup>a</sup> and Andrew Szczeklik, MD; 2006 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology doi:10.1016/j.jaci.2006.07.024

### III.2.5. Diagnóstico

Como vários mecanismos (tanto imunológico e não-imunológico) podem ser responsáveis pela hipersensibilidade aos AINEs, ainda não é possível a identificação e confirmação da droga responsável através de exames laboratoriais. O diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs inclui a compreensão dos mecanismos adjacentes e isso é necessário para a sua prevenção e para o seu manejo (6). Uma abordagem passo a passo para o diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs é proposto, incluindo história clínica, testes *in vitro* e/ou teste de provocação (TP) com uma droga responsável ou droga alternativa, dependendo do tipo de reação. O processo de diagnóstico deve resultar no fornecimento de informação escrita ao paciente tanto em relação às drogas proibidas, quanto aos medicamentos alternativos (6).

## **A. História Clínica**

Uma história detalhada deve incluir todas as informações normalmente coletadas em todos os casos de hipersensibilidade a drogas: descrição do espectro de sintomas e tempo dos sintomas (início e desenvolvimento completo dos sintomas após ingestão da droga), indicações para que o AINE foi administrado, marca do medicamento culpado, dose e via de administração e lista de medicamentos concomitantes (2,6). Na maior parte dos casos a história clínica é a única ferramenta utilizada na prática médica. Questionários de alergia a drogas (como os da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica - EAACI) podem ser úteis no processo inicial de diagnóstico (2).

No caso de hipersensibilidade a AINEs, algumas informações específicas devem ser obtidas: história e tempo de reações de hipersensibilidade prévias a outros AINEs, história de AINEs previamente tolerados (nomes e doses), história de tolerância a AINEs após a reação adversa em investigação, história de distúrbios crônicos subjacentes (asma, rinossinusite crônica, polipose nasal urticária/angioedema crônico espontâneo) (2). Embora a história clínica seja mais utilizada no diagnóstico desses quadros, em algumas situações a anamnese não é um bom preditor para o diagnóstico e manejo da hipersensibilidade (11,12). O valor preditivo da história deve depender do tipo de reação, tendo probabilidade maior de valor preditivo para sintomas nasais/brônquicos ou anafilaxia quando comparado a reações cutâneas (2).

## **B. Teste de provocação**

O teste de provocação (TP) oral com a droga culpada permanece como o “padrão-ouro” para confirmar o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs, e todos os pacientes com história ambígua devem ser testados (2).

Provocação oral com AINEs pode ser realizado por três razões: (I) com a droga culpada para confirmar a hipersensibilidade; (II) com outros AINEs que não os causadores

(geralmente TP com aspirina) para confirmar/excluir reatividade cruzada, e (III) com as drogas alternativas mais provavelmente toleradas.

O TP oral com a droga culpada é contra-indicada nas seguintes situações (2):

- Reações do tipo tardia graves (pacientes com erupção maculopapular ou erupção fixa por droga podem ser testados)
- História de anafilaxia grave
- Doença crônica subjacente não-controlada (asma, urticária)
- Teste de função pulmonar baixo em pacientes asmáticos
- Distúrbios concomitantes que podem ser agravados por uma provocação ou tratamento.

Se a aspirina não é o medicamento suspeito de causar a reação, o paciente deve ser testado com aspirina para confirmar ou excluir a reatividade cruzada. Reação positiva confirmaria a hipersensibilidade tipo reação cruzada, e o resultado negativo sugeriria uma reação do tipo por uma única droga. Se o medicamento causador foi aspirina, o paciente pode ser provocado com outro inibidor forte da COX-1 para confirmar a hipersensibilidade tipo reação cruzada (2,12).

Um procedimento diagnóstico cuidadosamente executado (teste de tolerância) geralmente permite a identificação de um medicamento alternativo potencialmente seguro para o paciente com hipersensibilidade a AINEs (p. ex., inibidores seletivos da COX-2 ou paracetamol). No entanto, é recomendado que em todos os casos, testes de tolerância devem ser realizados no consultório antes da droga ser prescrita para o paciente (5).

Um TP oral é confirmatório para suspeita de hipersensibilidade a AINEs. O teste tem sido documentado a ter um alto valor preditivo negativo (97,8%), permitindo o uso seguro de AINEs na maioria dos pacientes com história ambígua de hipersensibilidade a AINEs. O valor preditivo positivo é próximo a 100% (2).

Schubert et al. (2005) e Viola et al. (2011) demonstraram que os TPs oral tiveram taxas de valores positivos mais baixas que as propostas pelos estudos feitos pelo mundo, sugerindo que a história clínica de intolerância a uma determinada droga não é um bom preditor para o diagnóstico real de hipersensibilidade (11,12).

Outra rota de provocação medicamentosa é a inalatória, usada em pacientes com história de broncoespasmo após ingestão de medicamento e com história de asma brônquica (2).

### **C. Teste cutâneo**

Teste cutâneo com o medicamento culpado pode ser útil somente se a história sugere urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por um único AINE. Em pacientes com história de reação do tipo tardio, testes intradérmicos com o medicamento e leitura tardia da resposta cutânea ou área do teste podem ser considerados, embora esses testes não tenham sido ainda validados. Se a hipersensibilidade é do tipo não-imunológico (com reatividade cruzada), o teste cutâneo não tem nenhum valor (2).

### **D. Teste *in vitro***

Devido aos diversos mecanismos envolvidos nas reações de hipersensibilidade, nenhum teste *in vitro* universal, que possa ser aplicável ao diagnóstico de todos os tipos de hipersensibilidade a AINEs, pode ser recomendado para a rotina de diagnóstico dessa condição.

### III.3. Considerações finais

Apesar de muitas pesquisas terem sido realizadas para incrementar os métodos de investigação, não existem ainda testes cutâneos ou *in vitro* confiáveis que permitam o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs. Portanto, um TP com o composto suspeito é considerado o “padrão-ouro” para estabelecer ou excluir um diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs. Se positivo, esse teste reproduz tanto os sintomas alérgicos como os não-alérgicos da hipersensibilidade, e se negativo, permite que a hipersensibilidade a AINEs seja descartada (12).

É importante salientar que o diagnóstico errôneo de hipersensibilidade a AINEs é muito frequente entre os pacientes e médicos, o que leva a esses pacientes a evitar essas drogas e usar outras de segunda linha que são menos eficazes e muitas vezes mais tóxicas (11,12). É imprescindível que a história seja coletada adequadamente e que TPs controlados sejam feitos para um melhor diagnóstico de hipersensibilidade, para evitar que esta seja a hipersensibilidade continue sendo superestimada em todo o mundo.

Outro aspecto importante seria a identificação de indivíduos com maior risco de desenvolver tais reações, a fim de prevenir o desenvolvimento dessas condições. Muitos pacientes que tem hipersensibilidade a AINEs sofrem de patologias que cursam com dor crônica e comprometem, portanto, seu tratamento, que seria feito basicamente por AINEs. Desta forma, o melhor conhecimento sobre os fatores de risco que poderiam resultar no desenvolvimento da hipersensibilidade a esses medicamentos é de extrema importância para estabelecer métodos mais eficazes de prevenção.

#### IV. METODOLOGIA

**Desenho do Estudo:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática sem metanálise, fundamentada na pesquisa de artigos no banco de dados eletrônico PubMed, no qual foram buscados trabalhos que abordassem fatores de risco ao desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais.

**Bases de Dados:** A busca por artigos publicados foi realizada nas bases de dados do MEDLINE (Pubmed).

**Estratégia de Busca:** Na base PubMed (www.pubmed.com) foram usados os seguintes termos como *Medical Subject Headings* (MeSH): *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents*, *Drug Hypersensitivity* e *Risk Factors*. A combinação booleana usada foi: “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”[Mesh] AND “Drug Hypersensitivity”[Mesh] AND “Risk Factors”[Mesh].

Os descritores para a base PubMed foram buscados no *Medical Subject Headings* (MeSH), para identificar suas definições, termos de entrada e indexadores prévios.

A busca dos artigos científicos no PubMed a partir dos descritores selecionados foi realizada sem restrição de tempo de publicação e sem restrição ao tipo de estudo, visto o pequeno número de artigos encontrados. Foram incluídos apenas os artigos publicados em inglês e português. Assim, a partir dos 68 artigos inicialmente selecionados, foram encontrados 55 artigos publicados para análise de título e resumo (Tabela IV).

<b>Tabela IV</b>	<b>Número de artigos encontrados</b>
<b>Descritor / combinação de descritores</b>	
“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” [Mesh]	56562
“Drug Hypersensitivity” [Mesh]	24806
“Risk Factors” [Mesh]	454471
("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) AND ("Drug Hypersensitivity"[Mesh]) AND ("Risk Factors"[Mesh])	68
("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) AND ("Risk Factors"[Mesh]) AND ("Drug Hypersensitivity"[Mesh]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang])	55

**Critérios de Seleção de Estudos:**

- **FATORES DE INCLUSÃO POR TÍTULO:** Abordagem de hipersensibilidade a AINES ou hipersensibilidade a drogas; Artigos que abordassem os critérios ou fatores de risco ou efeitos adversos dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); associação de atopia e uso de AINES; tolerância ou intolerância a AINES; avaliação do uso de inibidores da COX2 em pacientes com hipersensibilidade a AINES e o risco de hipersensibilidade a inibidores da COX2. Portanto, através da análise dos títulos, foram incluídos 23 artigos.
- **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA LEITURA DOS RESUMOS:** Estudos com drogas sem muito uso na atualidade (zomepirac, tolmetim); abordagem mínima ou ausente sobre hipersensibilidade a AINES em artigos sobre efeitos adversos ou sobre hipersensibilidade em artigos testando uso de inibidores da COX2; descrição de síndromes específicas como efeitos adversos ao uso de AINES sem abordagem de hipersensibilidade. Dessa forma, após a leitura dos resumos, foram incluídos 14 artigos dos 23 selecionados pela leitura dos títulos.
- **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO APÓS LEITURA E ANÁLISE DOS ARTIGOS:** Abordagem principal sobre hipersensibilidade a AINES e os fatores de risco relacionados; fatores de risco para hipersensibilidade a drogas alternativas (nimesulida e paracetamol ou inibidores da COX2); hipersensibilidade a AINES e risco para anafilaxia; tolerância a drogas alternativas em pacientes com hipersensibilidade a AINES. Finalmente, através da leitura dos artigos foram incluídos 10 artigos para a revisão desse presente estudo. Os artigos que não foram selecionados não abordavam os fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a AINES, nem apresentavam drogas alternativas a esses pacientes.

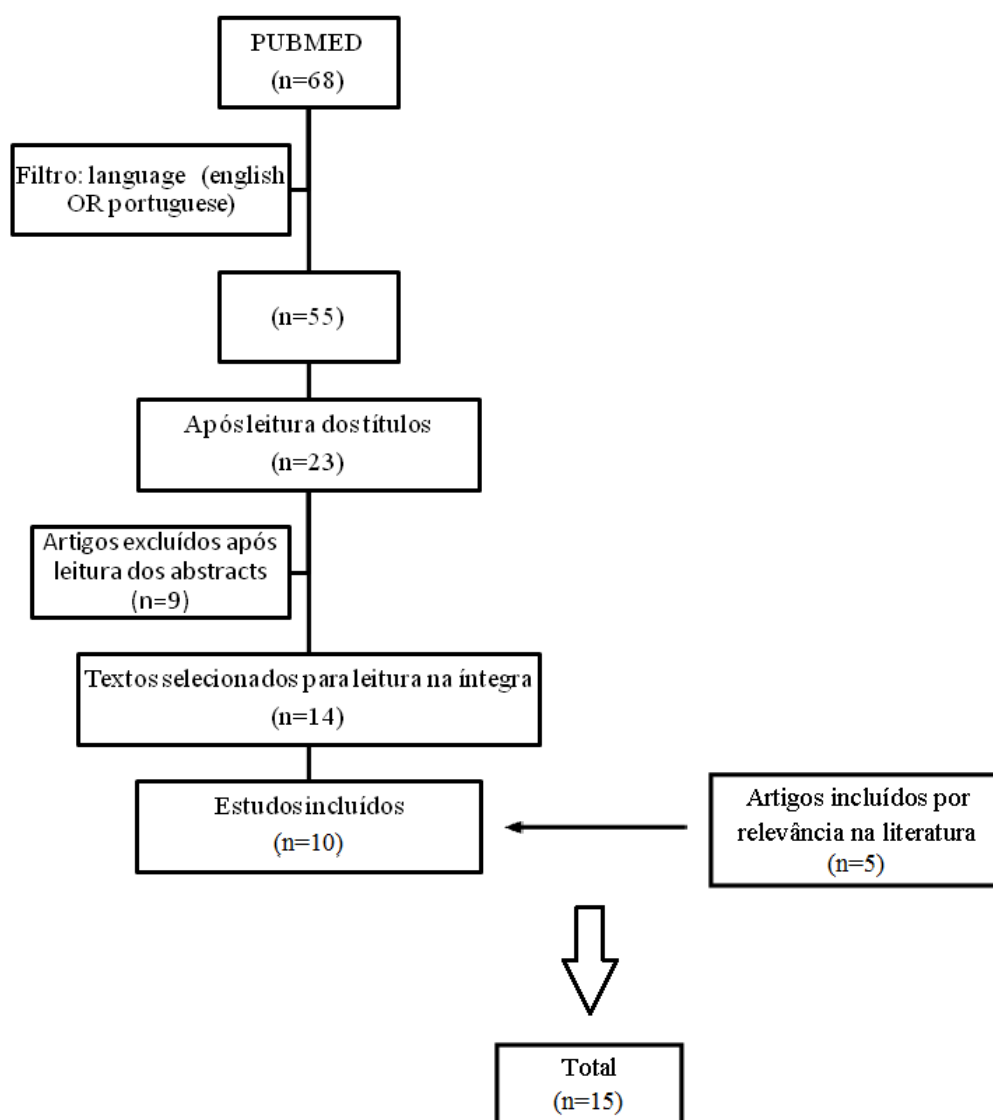
Além dos artigos encontrados na busca no banco de dados do Pubmed, foram incluídos 5 artigos não encontrados na busca, mas referenciados nos artigos selecionados e de grande relevância na literatura sobre o tema.



## V. RESULTADOS

Foram encontrados 68 artigos na base de busca PUBMED, dos quais 55 foram escritos em inglês ou português. Foi realizada uma pré-seleção desses artigos através de títulos e resumos, excluindo-se dessa forma artigos não se relacionavam à hipersensibilidade a AINEs, restando, por fim, 14 artigos. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram incluídos 10 artigos. Cinco artigos não encontrados na busca, mas referenciados nos artigos selecionados e de grande relevância na literatura sobre o tema, foram incluídos adicionalmente (Fluxograma 1). Ao todo, foram incluídos 15 artigos para a realização dessa revisão sistemática (Quadro 1).

**FLUXOGRAMA 1.** Descrição da busca de dados



**QUADRO 1.** Artigos incluídos na revisão sistemática

<b>Título do artigo</b>	<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAIS-induced skin disorders	Asero, R et al.; 1999	Estudo caso-controle
Cutaneous hypersensitivity to multiple NSAIDs: never take tolerance to selective COX-2 inhibitors (COXIBs) for granted!	Asero, R & Quaratino, D; 2013	Relato de caso
The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (*)	Bochenek, G et al.;1996	Estudo caso-controle
Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response (*)	Doña, I & Blanca-López, N et al.; 2011	Estudo transversal
Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (*)	Doña, I & Blanca-López, N et al.; 2011	Estudo caso-controle
Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases.	Hassani, Amale et al.; 2008	Estudo prospectivo
Association between asthma, rhinitis and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates	Isik, S Rana et al.; 2009	Estudo retrospectivo
Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population	Kurt, Emel et al.; 2010	Estudo transversal
Tolerance to alternative cyclooxygenase-2 inhibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients (*)	Malskat, Wendy Sj et al.; 2013	Estudo retrospectivo
Immune tolerance to drugs. (II): Long-term tolerability of nimesulide in patients with NSAID hypersensitivity	Nettis, E et al.; 2004	Estudo retrospectivo
Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Pastorello, E et al.; 1998	Estudo caso-controle
Immunologic tolerability profile of celecoxib	Patterson, R et al.; 1999	Metanálise
Risk factors for asthma onset between the ages of 12 and 40: results of the FENASMA study (*)	Pelta Fernández, R et al.;2011	Estudo caso-controle
Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity	Sánchez-Borges, M et al.; 2000	Estudo caso-controle
Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality?	Schubert, B et al.; 2005	Estudo prospectivo

(\*) Artigos não encontrados na busca de dados do PUBMED

## **V.1. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais**

Alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipersensibilidade a AINEs, tais como atopia, asma, rinite, urticária crônica, dermatite atópica e polipose nasal, tem sido relatados. As reações de hipersensibilidade a AINEs representam uma proporção significativa entre as reações alérgicas a drogas e, embora esses fatores de risco sejam descritos, ainda não existe nenhuma abordagem eficaz que previna essas reações.

### **V.1.1. Atopia**

A história pessoal e familiar de atopia foi destacada como um importante fator de associação com hipersensibilidade a AINEs.

O estudo prospectivo (1993 a 2004) de Hassani et al. (2008) analisou a reatividade de 164 crianças com história de hipersensibilidade a AINEs. Foram realizados TPs com AAS, ibuprofeno e paracetamol e 49,4% das crianças apresentaram hipersensibilidade a uma ou mais dessas drogas. A maioria das reações foi cutânea, tanto isoladas como associadas a sintomas respiratórios e/ou anafilaxia. Reatividade cruzada entre os AINEs foi frequente (69,1%) mas somente 10,6% das crianças apresentou reações a paracetamol. O autor evidenciou que essas crianças tinham como fator de risco para hipersensibilidade a presença de história pessoal de atopia, visto que 75,3% das crianças com hipersensibilidade a essas drogas apresentaram atopia, enquanto 49,3% das crianças tolerantes eram atópicas ( $p < 0,001$ ) (13).

Bochenek et al. (1996) analisaram a prevalência de atopia em um estudo caso-controle com três grupos de pacientes adultos – o primeiro com 78 indivíduos com asma induzida por aspirina, o segundo com 42 pacientes com hipersensibilidade a pirazonas mas com tolerância a AAS e o terceiro grupo com 50 indivíduos sem história de hipersensibilidade a AINEs. Para a determinação da presença de atopia, foram avaliados tanto os parâmetros clínicos quanto os biológicos (história familiar, testes cutâneos, níveis séricos de IgE) (Tabela

1). Valores semelhantes de indivíduos atópicos foram encontrados nos dois grupos com história de hipersensibilidade a AINEs estudados, mas não houve diferença estatística entre esses dois grupos quando comparados entre si, independentemente da definição de atopia usada. Diferenças estatisticamente significantes ocorreram quando cada um dos dois grupos foi comparado com o grupo controle. Atopia foi mais frequente em cada grupo de pacientes com hipersensibilidade a AINEs em relação ao grupo controle (14).

**TABELA 1.** A atopia em hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais

	<i>Pacientes com asma induzida por aspirina</i>	<i>Pacientes com hipersensibilidade a pirazolonas com tolerância a AAS</i>	<i>Grupo controle</i>
História de atopia	21,8%	21,4%	8,0%
História familiar de atopia	34,6%	19,1%	22,0%
Teste cutâneo	43,6%	52,4%	6,0%*
IgE específico	23,1%	26,2%	-
IgE total	62,2 UI/ml	63,4UI/ml	43,3UI/ml

(\*)  $p < 0,001$ ; Retirado de: Bochenek, G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51: 16-23.

A história pessoal de atopia também foi delimitada por Sánchez-Borges et al. (2000) em um estudo caso-controle com 98 indivíduos, composto por 50 pacientes com idades entre 8 e 63 anos com hipersensibilidade a AINEs confirmada por testes orais e o grupo controle com 48 adultos saudáveis sem história de hipersensibilidade. Quarenta e um pacientes com hipersensibilidade a AINEs (82%) e 7 controles (14,5%) apresentaram história pessoal de atopia, enquanto história familiar de atopia foi encontrada em 48% dos pacientes e em 12,5% do grupo controle (Tabela 2). A atopia foi confirmada pela realização de teste cutâneo com aeroalérgenos em 86,6% dos pacientes sensíveis a AINEs e em 29,1% dos controles ( $p=0,0001$ ) revelando uma alta prevalência dessa condição em pacientes intolerantes a AINEs. As drogas mais frequentemente associadas com as reações a AINEs nesse estudo foram aspirina, pirazolonas, paracetamol e ibuprofeno (15).

**TABELA 2.** História de atopia e testes cutâneos

<i>Condição clínica</i>	<i>Grupo controle (n=48)</i>	<i>Pacientes sensíveis a AINEs (n=50)</i>	<i>P valor</i>
História pessoal de doenças atópicas	14,5%	82%	0,0001
História familiar de doenças atópicas	12,5%	48%	0,0001

Modificado de: Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett a. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2000;84(1):101-6

Em um estudo transversal, Kurt et al. (2010) avaliaram a prevalência e os fatores de risco das reações de hipersensibilidade a drogas. Foram aplicados questionários em 1152 trabalhadores turcos, com idades entre 21 a 52 anos, para avaliar as características das reações de hipersensibilidade. As drogas mais frequentemente envolvidas nessas reações foram antibióticos beta-lactâmicos (51,2%) e AINEs (41,5%). Foi avaliado se a presença de história familiar de atopia, asma, rinite e eczema conferiam risco para hipersensibilidade a drogas (antibióticos betalactâmicos e AINEs), no entanto, somente história familiar de atopia e eczema apresentaram significância estatística (Tabela 3) (16).

**TABELA 3.** Reações a drogas e sua associação com atopia em análise univariada

<i>Reações</i>	<i>História familiar de atopia (n=84)</i>	<i>História pessoal de eczema (n=55)</i>
Reação a drogas de qualquer grupo	26,8% OR = 5,12***	19,5% OR=5,5***
Reação medicamentosa a antibióticos	28,6% OR=5,40**	14,3% OR = 3,39
Reação medicamentosa a AINEs	23,5% OR=4,06*	23,5% OR=6,95**

AINEs=Anti-inflamatórios não-esteroidais, OR= Odds Ratio, (\*) $p<0,05$ , (\*\*)  $p<0,01$ , (\*\*\*)  $p<0,001$

Modificado de: Kurt et al, Immediate Type Drug Hypersensitivity Reactions and Associated Risk Factors in an Adult Turkish Men Population. Ann Allergy. Asthma Immunol. 2010;245-250.

História pessoal de atopia também foi delimitada por Doña & Blanca-López (2010) em um estudo caso-controle. Foram analisados 659 pacientes com história de hipersensibilidade a AINEs, sendo submetidos a testes cutâneos e de provocação oral para estratificá-los em dois grupos: 23,6% com reação seletiva (a somente uma droga) e 76,3%

com intolerância cruzada (reação a mais de uma droga). O grupo controle foi composto por 300 pacientes sem hipersensibilidade a AINEs. Para determinar atopia, foram realizados testes cutâneos com alérgenos: 60% dos pacientes com intolerância cruzada a AINEs e 41,4% do grupo controle obtiveram testes positivos; quando esses dois grupos foram comparados entre si houveram diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,005$ ). Em relação aos respondedores seletivos, 41,9% apresentaram testes positivos, mas devido ao pequeno número de respondedores seletivos, não foram encontradas diferenças quando comparados aos pacientes com intolerância cruzada. As drogas mais frequentemente envolvidas foram derivados do ácido propiônico, AAS e pirazolonas (9).

O possível papel da atopia como fator de risco em alergia medicamentosa foi também analisado por Pastorello et al. (1998), em um estudo caso-controle com 367 pacientes com hipersensibilidade a AINEs. Após a realização de testes cutâneos com aeroalérgenos, foi detectado que 36% dos pacientes com hipersensibilidade a AINEs e 23% dos controles apresentavam atopia ( $p = 0,004$ ) (17).

### **V.1.2. Urticária Crônica**

Estudos tem comprovado que pacientes com urticária crônica tem maiores incidências de hipersensibilidade a AINEs do que a população geral, assim como os pacientes com hipersensibilidade a AINEs também tem prevalências elevadas de urticária crônica (10,13).

A urticária crônica foi destacada como um fator de risco para hipersensibilidade a AINEs por Hassani et al. (2008), em um estudo prospectivo com 164 crianças (idades entre 7 meses e 17,3 anos) com história de hipersensibilidade a um ou mais AINEs. O autor observou uma prevalência de urticária crônica/recorrente em 11 das 81 (13,6%) crianças com hipersensibilidade a inibidores da COX (principalmente a AAS e ibuprofeno) e em 4 das 83 (4,8%) crianças tolerantes a essas drogas testadas ( $p < 0,061$ ) (13).

Assim como urticária crônica pode ser um fator de risco para o desenvolvimento para hipersensibilidade a AINEs, Isik et al. (2009) mostraram que as taxas de incidência de asma,

polipose nasal, hipersensibilidade a antibióticos, sensibilidade a metais e história familiar de hipersensibilidade a AINEs são maiores em pacientes com urticária crônica com hipersensibilidade a AINEs do que naqueles com somente urticária crônica. Nesse estudo retrospectivo com 953 pacientes diagnóstico de urticária crônica (idade média de 37,3 anos  $\pm$  12,2), foi notado que 25% desses pacientes apresentavam hipersensibilidade a AINEs. Durante os TPs, um terço dos pacientes com urticária crônica idiopática em remissão apresentaram episódios de urticária aguda após o uso de AAS, enquanto que o grupo de pacientes com urticária crônica ativa expostos a essa droga apresentaram agravamento em 70% dos casos. Além disso, Isik et al. ainda mostraram que a coexistência de urticária crônica e hipersensibilidade a AINEs aumenta o risco de desenvolvimento de asma e rinite (10).

### **V.1.3. Asma**

Vários estudos tem relatado que pacientes asmáticos apresentam maior risco de apresentar hipersensibilidade a AINES que a população em geral (9,11,18). Doña et al. (2010) verificaram a prevalência de asma em um estudo caso-controle com 659 pacientes com história de hipersensibilidade a AINES e 300 controles sem hipersensibilidade a AINES. Foi observado que 14,31% dos pacientes com hipersensibilidade cruzada a AINES eram asmáticos, enquanto o grupo controle apresentou uma prevalência de 1%; quando comparados entre si, foi verificada significância estatística ( $p < 0,0001$ ) (9).

Outra maneira de avaliar a asma como fator de risco na hipersensibilidade a AINES foi descrita por Pelta Fernandez et al. (2011). Foi realizado um estudo caso-controle com 918 indivíduos entre 12 e 40 anos, sendo 247 pacientes asmáticos e 671 controles. Estes autores mostraram que hipersensibilidade a AINES aumenta o risco de desenvolvimento de asma em 3,3 vezes, evidenciando a íntima relação entre a asma e a hipersensibilidade a AINES (18).

### V.1.4. Rinite

Condições alérgicas como a rinite tem sido associadas a maiores prevalências em pacientes com hipersensibilidade a AINEs (9,15,16). História pessoal de rinite alérgica como um fator de risco para AINEs foi analisada em um estudo caso-controle com 98 indivíduos, composto por 50 pacientes com idades entre 8 e 63 anos com hipersensibilidade a AINEs confirmada por testes orais; o grupo controle foi composto por 48 adultos sem história de hipersensibilidade. Após análise das doenças alérgicas associadas a hipersensibilidade a AINEs, o autor sugere a história pessoal de rinite alérgica como um possível fator de risco para desenvolvimento de hipersensibilidade a AINEs, assim como quando associada a história pessoal de asma (Tabela 4) (15).

**TABELA 4.** História de rinite e testes cutâneos

<i>Condição clínica</i>	<i>Grupo controle (n=48)</i>	<i>Pacientes sensíveis a AINEs (n=50)</i>	<i>P valor</i>
História pessoal de rinite	8,3%	36%	0,002
História familiar de rinite	4,1%	22%	0,02
História pessoal de rinite e asma	0	32%	0,0001

Modificado de: Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2000;84(1):101–6

Ao comparar dois grupos de pacientes com hipersensibilidade a AINEs (intolerância cruzada e respondedores seletivos) com o grupo controle, Doña & Blanca-López (2010) identificaram que história pessoal de rinite alérgica é mais frequente em pacientes com hipersensibilidade a AINEs do que em pacientes sem história (Tabela 5) (9).

**TABELA 5.** Comparação da incidência de rinite entre pacientes com hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais e grupo controle

	<i>Intolerância cruzada (IC)</i>	<i>Respondedores seletivos (RS)</i>	<i>Controle</i>	<i>P valor IC-Controle</i>	<i>P valor RS-Controle</i>
Rinite	23,65%	20,27%	8,53%	0,0001	0,004

Modificado de: Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clinical & Experimental Allergy*, 2011 (41) 86–95.



História pessoal de rinite alérgica também foi citada como um provável fator para o desenvolvimento de hipersensibilidade a AINEs por Kurt et al. (2010) (16).

## **V.2. Tolerabilidade a paracetamol e nimesulida**

Outro aspecto importante na hipersensibilidade a AINEs consiste na identificação de pacientes que podem utilizar esses medicamentos como alternativas terapêuticas que são inibidores fracos da COX-1 (paracetamol) ou inibidores parciais da COX-2 (nimesulida).

Pastorello et al. (1998) sugerem que em pacientes alérgicos a AINEs, o risco de reações a drogas normalmente bem toleradas como acetoaminofeno e nimesulida é aumentado por atopia e por história de reações alérgicas a antibióticos. Isso sugere que a realização de TPs com esses AINEs alternativos são necessários antes de prescrever essas medicações para os pacientes com essas características. Esse estudo caso-controle fez TPs com acetoaminofeno e nimesulida, comparando idade, sexo, atopia e história de reação a drogas entre os pacientes que reagiram e os que foram tolerantes aos testes. O TP foi positivo em 49 de 367 (4%) dos pacientes alérgicos a AINEs e em um (0,04%) dos controles ( $p < 0,001$ ). Os TPs com acetoaminofeno ou nimesulida foram positivos em 6% dos pacientes intolerantes a AINEs e em 24% dos intolerantes a AINEs e antibióticos, com uma odds ratio de 4,82. Atopia foi mais frequente nos casos (36%) do que nos controles (23%) ( $p = 0,004$ ), entre pacientes TP-positivo (51%) que em TP-negativo (33,5%) ( $p < 0,02$ ), e entre pacientes intolerantes a AINEs e antibióticos (48%) do que naqueles intolerantes somente a AINEs ( $p = 0,006$ ). As odds ratios foram, respectivamente, 1,87, 2,57, e 3,16. Pacientes com história de reações alérgicas a antibióticos e AINEs apresentam um risco aumentado em cerca de 5 vezes de ter reações alérgicas a acetoaminofeno e nimesulida em relação aos pacientes que apresentam reações alérgicas somente a AINEs (odds ratio 4,82). O autor ainda ressalta que os indivíduos com reações sistêmicas a AINEs geralmente toleram bem nimesulida e acetoaminofeno, mas o risco de reações é significativamente aumentado em relação ao grupo controle (odds ratio 38,6) (17).

Asero et al. (1999) também avaliaram os fatores de risco para hipersensibilidade a nimesulida e paracetamol em um estudo caso-controle com 265 pacientes adultos com história de reações alérgicas cutâneas causadas por AINEs. Os pacientes foram divididos em três grupos: A) 69 pacientes com urticária crônica, B) 163 pacientes sem urticária crônica e com história de urticária aguda após a ingestão de aspirina e C) 24 pacientes sem urticária crônica e com história de urticária aguda após ingestão de pirazolonas mas tolerantes a aspirina; e então foram realizados TPs com nimesulida e paracetamol. Quarenta e oito pacientes (19%) reagiram a acetoaminofeno e/ou nimesulida. Números semelhantes de pacientes com urticária crônica (23%) e de pacientes sem urticária crônica com história de urticária induzida por aspirina (19%) não toleraram uma das drogas alternativas testadas. Pacientes intolerantes a pirazolonas mostraram o menor número de reatores (4%) (Tabela 6) (19).

**TABELA 6.** Reatividade a paracetamol e nimesulida nos diferentes grupos de pacientes com desordens cutâneas induzidas por AINEs.

	<i>Grupo A (n=69) (Urticária Crônica)</i>	<i>Grupo B (n=163) (Normais com urticária induzida por AINEs)</i>	<i>Grupo C (n=24) (Intolerância a pirazolonas somente)</i>	<i>Total (n=256)</i>
N. intolerantes a testes orais (%)	16 (23%)	31 (19%)	1 (4%)	48 (19%)
N. intolerantes a paracetamol (%)	7 (10%)	18 (11%)	1 (4%)	26 (10%)
N. intolerantes a nimesulida (%)	11 (16%)	18 (11%)	0 (0%)	29 (11%)

Modificado de: Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann. Allergy. Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*; 1999 Jun;82(6):554-8.

Outros achados foram importantes nesse estudo: a intolerância a aspirina representou um fator de risco para urticária induzida por acetoaminofeno e/ou nimesulida nos pacientes sem história de urticária crônica (RR=5,4); além disso, a história de reações anafilactóides induzidas por aspirina também representaram um fator de risco para urticária após a ingestão dessas drogas alternativas (RR=5,7). A atopia foi associada a um alto risco de reatividade a nimesulida: essa droga induziu urticária em 11/47 pacientes (23%) atópicos versus 18/209 (9%) de pacientes não atópicos ( $p<0,005$ ;

RR=3,2). Além disso, 11/29 (38%) dos pacientes intolerantes a nimesulida eram atópicos. Em contraste, atopia não parece exercer nenhuma influência na reatividade a acetoaminofeno. Não foram encontradas diferenças estatísticas no grau de sensibilidade a acetoaminofeno ou nimesulida entre atópicos e não atópicos (Tabela 7).

**Tabela 7.** Relação da intolerância a drogas alternativas e atopia

<i>Atopia</i>	<i>Grupo A (n=69) (Urticária Crônica)</i>	<i>Grupo B (n=163) (Normais com urticaria induzida por AINEs)</i>	<i>Grupo C (n=24) (Intolerância a pirazolonas somente)</i>	<i>Total (n=256)</i>
N. atópicos (%)	11 (16%)	32 (20%)	4 (17%)	47 (18%)
N. intolerantes nos testes orais (%)	4 (36%)	10 (31%)	0 (0%)	14 (30%)
N. intolerantes a paracetamol (%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)	4 (9%)
N. intolerantes a nimesulida (%)	4 (36%)	7 (21%)	0 (0%)	11 (23%) (p < 0,005)

Modificado de: Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann. Allergy. Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*; 1999 Jun;82(6):554–8.

O autor não encontrou associação entre história de alergia a antibióticos e prevalências maiores de reatividade a acetoaminofeno e/ou nimesulida. A presença de reatividade cruzada com outros AINEs ocorreu em pelo menos 20% dos pacientes com história de urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por aspirina ou outros AINEs, mas sem história de urticária crônica. O autor destaca que a atopia e a história de reações anafilactóides induzidas por aspirina parecem ser fatores de risco relevantes para intolerância a AINEs alternativos (19).

Nettis et al. (2004) avaliaram a tolerabilidade de longo prazo a nimesulida em pacientes com hipersensibilidade a AINEs em um estudo prospectivo com 625 pacientes ao longo de 6 anos de avaliação. Três significantes fatores de risco foram encontrados: história pessoal de urticária crônica, história de hipersensibilidade a antibióticos e história de hipersensibilidade a mais de uma classe de AINEs. A percentagem de pacientes que relataram história de reações a antibióticos nesse estudo foi maior entre os pacientes com hipersensibilidade a nimesulida do que os pacientes que toleravam nimesulida ( $p < 0,05$ ; RR=11,5). Ao longo dos 6 anos, foram identificados 4 pacientes com hipersensibilidade a nimesulida e todos eles tinham história de hipersensibilidade a mais de uma

classe de AINEs ( $p<0,05$ ). Três dos quatro pacientes (75%) apresentavam história de urticária crônica, tendo essa associação importante significância estatística ( $p<0,05$ ;  $RR=77,6$ ). Além desses fatores, três pacientes (75%) eram atópicos, apresentando rinite, alergia a alimentos ou dermatite atópica. O estudo conclui que nimesulida é um medicamento bem tolerado a longo prazo, evidenciando tolerância em 97,9% dos pacientes avaliados após o TP (20).

### **V.3. Tolerabilidade aos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2**

Outro grupo de drogas com ações anti-inflamatórias que podem ser alternativas nos pacientes com hipersensibilidades a AINEs são os inibidores seletivos da COX-2. Vale salientar que a inibição preferencial da COX-1 com resultante maior ação das enzima lipooxigenase e maior produção de leucotrienos é considerado o mecanismo subjacente no maior número de casos de hipersensibilidade a AINEs. Asero et al. (2013) realizaram uma revisão de estudos relacionados a tolerância a essas drogas e descreveram uma ampla variação na prevalência de hipersensibilidade entre os pacientes reatores a múltiplas drogas, enquanto uma minoria dos pacientes reagiu especificamente aos coxibes (0-33%) (21).

Malskat et al. (2013) analisaram a tolerância aos coxibes em 91 pacientes com hipersensibilidade não seletiva a AINEs comprovada com testes orais com inibidores da COX-2. Os pacientes que foram intolerantes ao primeiro teste com um inibidor da COX-2 realizaram um segundo teste com um inibidor da COX-2 diferente. Dezenove dos 91 pacientes (21%) apresentaram reação positiva ao primeiro teste oral com o inibidor da COX-2. Cinco pacientes saíram do estudo, então 14 dos 19 pacientes realizaram o segundo TP com um inibidor da COX-2 diferente e 12 (86%) não reagiram a segunda droga. Uma relativa alta percentagem (21%) de hipersensibilidade a inibidores da COX-2 foi encontrada, no entanto, a maioria desses pacientes (86%) apresentaram tolerância a outros inibidores da COX-2 (22).

Ao avaliar o perfil de tolerabilidade a celecoxib, Patterson et al. (1999) observaram que não existe maior risco de desenvolver reações alérgicas a esse medicamento quando comparado ao placebo e outros AINEs (23).

Doña et al. (2011) avaliaram a tolerância a etoricoxib em um estudo com 252 pacientes adultos com urticária e/ou angioedema induzida por intolerância cruzada a AINEs. Ibuprofeno foi a droga mais comumente envolvida nas reações, seguida pelo AAS e pirazolonas. Dois grupos foram considerados: (A) pacientes com intolerância cruzada a AINEs e intolerância a paracetamol e (B) pacientes com intolerância cruzada a AINEs e boa tolerância a paracetamol. Etoricoxib (inibidor seletivo da COX-2) foi administrado nos pacientes do grupo A e em uma amostra representativa do grupo B. Vinte e cinco por cento dos pacientes do grupo A ( $n = 47$ ) e 6% do grupo B ( $n = 50$ ) foram intolerantes a etoricoxib ( $p < 0,03$ ). O autor concluiu que os inibidores seletivos da COX-2 não parecem ser seguros para pacientes com urticária e/ou angioedema causados por intolerância cruzada a AINEs e intolerância a paracetamol (4).

## VI. DISCUSSÃO

AINEs são amplamente utilizados por todo o mundo no tratamento de doenças inflamatórias, sendo responsáveis por uma grande variedade de efeitos colaterais, incluindo reações de hipersensibilidade. A prevalência de hipersensibilidade a AINEs varia em 0,6 a 5,7% na população geral, variando de acordo com a população estudada, o método de avaliação e o tipo de reação. A hipersensibilidade a AINEs é relatada como a segunda causa de hipersensibilidade a medicamentos no mundo, logo após os antibióticos, mas em alguns centros, é relatada como a principal causa (2).

A hipersensibilidade a AINEs é maior em certos grupos de risco, como pacientes com asma brônquica, urticária crônica e em pacientes atópicos (3,6,10,13,15). Nessa presente revisão, foi detectado que história pessoal de atopia e urticária crônica são os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de hipersensibilidade a AINEs. Outros fatores associados a atopia, como asma e rinite, foram também destacados como possíveis fatores que influenciem o desenvolvimento das reações de hipersensibilidade a AINEs.

De acordo com Johansson et al. (2004), atopia é uma tendência pessoal e/ou familiar relacionada a uma predisposição genética de se tornar sensibilizado e produzir anticorpos IgE em resposta a exposições a alérgenos comuns. Como consequência, essas pessoas podem produzir sintomas típicos de asma, rinoconjuntivite ou eczema (7). A reação dos indivíduos atópicos se inicia com a ativação dos linfócitos T após a exposição a um determinado alérgeno e consequente diferenciação dessas células no subgrupo Th2. Os linfócitos Th2 produzem interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, substâncias que estimulam a liberação de anticorpos IgE alérgeno-específicos pelos plasmócitos, que atuam na ativação de mastócitos e basófilos, estimulando a liberação de substâncias como histamina, que tem papel central na patogênese das doenças alérgicas (24).

História pessoal de atopia foi destacada como um fator de risco para hipersensibilidade a AAS, ibuprofeno e paracetamol no estudo com crianças realizado por Hassani et al. (2008) (13). Altas prevalências de atopia também foram identificadas por Bochenek et al. (1996) em pacientes com asma induzida por aspirina e em pacientes com hipersensibilidade a pirazolonas, mas sensíveis a

AAS. Esses dois grupos tiveram prevalências de atopia semelhantes, mas quando comparados com o grupo controle, atopia foi mais frequente em cada grupo de pacientes com intolerância a AINEs (14). Sánchez-Borges et al. (2000) identificaram uma prevalência de história pessoal de atopia em 82% dos pacientes com hipersensibilidade a AINEs, e em relação a história familiar de doenças atópicas, a prevalência foi de 48% entre esses pacientes; 86,6% dos pacientes intolerantes a AINEs apresentaram teste cutâneo positivo, revelando uma alta prevalência de atopia nesses pacientes (15). Doña et al. (2010) observaram que os pacientes com intolerância cruzada a AINEs apresentavam prevalências maiores de atopia quando comparados ao grupo controle do que os respondedores seletivos (9). Esse dado coincide com dados de outros estudos (15,25)

A associação entre atopia e hipersensibilidade a AINEs ainda não está totalmente esclarecida. Como destacado por Sánchez-Borges et al (2000), essa associação não é esperada, já que as doenças atópicas são mediadas por IgE, e, na maioria dos pacientes alérgicos a AINEs, a hipersensibilidade se deva a inibição da COX e o aumento da produção de leucotrienos sulfidopeptídicos. O que se propõe é que os respondedores seletivos (sensíveis a um único AINEs) tenham as reações de hipersensibilidade mediadas por IgE enquanto aqueles que reagem a múltiplas drogas (reatividade cruzada) tenham a patogênese provavelmente relacionada a inibição da COX (15).

Alguns autores sugerem que o mecanismo de associação entre atopia e intolerância a AINEs é de origem genética. Atualmente, a principal correlação entre essas condições é justificada pela proximidade da região cromossomal 5q35 com o gene que codifica a LTC<sub>4</sub> sintetase, proteína presente nos eosinófilos, mastócitos, monócitos e plaquetas que produz o leucotrieno cisteínico-4, importante na patogênese da hipersensibilidade a AINEs (9,15,19). A região 5q35 é rica em genes relacionados a inflamação alérgica, incluindo os fatores de crescimento e seus receptores, o receptor de glicocorticoide-1 linfócito-específico e citocinas como IL-3, 4, 5, 9 e 13. Sánchez-Borges et al (2000) sugere, ainda, a possibilidade do envolvimento do cromossomo 11q13 no controle da atopia, por conter o gene codificador do receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) (15).

É importante identificar os pacientes atópicos sensíveis a AINEs dos demais já que estes indivíduos tem maior risco de desenvolver reações de anafilaxia (15).

Urticária é caracterizada pelo aparecimento de pápulas urticariformes ou placas eritemato-edematosas pruriginosas, sendo crônica quando ocorrem episódios recorrentes por, no mínimo, seis semanas. Sua prevalência varia em torno de 20%, em todo o mundo (26). O presente estudo de revisão demonstrou que a urticária crônica tem importante associação com hipersensibilidade a AINEs, não somente como uma das manifestações mais comuns dessa patologia, mas também representando um fator de risco para o desenvolvimento da hipersensibilidade quando se apresenta na forma crônica (4,10,13). AINEs, principalmente aspirina, podem causar episódios agudos de urticária, agravar urticária pré-existente em cerca de um terço dos pacientes com urticária em remissão e em 70% daqueles com doença ativa, ou ainda agir como um cofator em reações urticariformes a comidas ou exercício (10).

A fisiopatologia da urticária crônica ainda não está totalmente esclarecida. O que se sugere é a existência de uma produção de anticorpos anti-IgE, ou anti-receptores de alta afinidade para IgE. Esses anticorpos atuam na membrana de mastócitos e de basófilos da pele, causando ativação do complemento (C3a ou C5a) e resultando, então, na liberação de histamina por essas células. A histamina por sua vez causa vasodilatação, prurido e aumento da permeabilidade dos vasos, gerando a sintomatologia da urticária (26,27). A correlação entre a patogênese da urticária crônica e a hipersensibilidade não-alérgica a AINEs não está totalmente elucidada, mas é relatada na literatura como resultado do desvio do metabolismo das prostaglandinas para a via da 5-lipooxigenase (6).

Isik et al (2009) demonstrou indivíduos com hipersensibilidade a AINEs têm prevalência de história familiar de doenças alérgicas em torno de 48,3%. Também mostrou que a prevalência de história familiar de hipersensibilidade a AINEs em pacientes com urticária crônica foi de 8% em pacientes com alergia a AINEs e de 0,6% naqueles sem. Todos esses dados sugerem uma relação genética entre hipersensibilidade a AINEs, urticária e outras doenças alérgicas (10).

Outras condições, como asma e rinite, foram relatadas como possíveis fatores de risco para hipersensibilidade a AINEs. Em relação a asma, foi identificado que tanto os indivíduos asmáticos



apresentam maior risco de apresentar hipersensibilidade que a população geral (9,11,18) como os indivíduos intolerantes a AINEs tem 3,3 vezes mais chances de desenvolver asma (18). A história pessoal de rinite também foi relatada como um fator de risco a hipersensibilidade a AINEs (9,15,16), e quando associada a história pessoal de asma, o risco é ainda maior (15). Isik et al. (2009) observaram que a presença de história familiar de doenças alérgicas é maior em pacientes asmáticos com hipersensibilidade a AINEs do que naqueles tolerantes a essas drogas. Além disso, o autor ainda notou que a coexistência de hipersensibilidade a AINEs e urticária crônica em pacientes atópicos aumenta o risco para o desenvolvimento de asma e de rinite (10), o que sugere uma íntima relação entre essas condições alérgicas.

Outros possíveis fatores de risco relacionados a hipersensibilidade a AINEs, como idade, sexo e alergia a outras drogas, são sugeridos e questionados por alguns autores. Pastorello et al. (1998) identificaram uma prevalência de hipersensibilidade a AINEs maior em mulheres, no entanto, não classificou como um fator de risco para o desenvolvimento dessa condição, correlacionando, parcialmente, ao fato de que as mulheres tendem a consultar médicos e usar medicamentos mais frequentemente (17). Em relação a concomitância de hipersensibilidade a mais de uma classe medicamentosa, Isik et al (2009) demonstrou uma prevalência maior de hipersensibilidade a antibióticos em pacientes com hipersensibilidade a AINEs, o que coincide com os dados da literatura, que apontam que hipersensibilidade a AINEs seja um fator de risco para hipersensibilidade a múltiplas drogas (19).

O manejo dos pacientes com hipersensibilidade a AINEs geralmente envolve outros AINEs que sejam tolerados. De maneira geral, os estudos mostram que nimesulida e paracetamol são drogas alternativas seguras para o uso em indivíduos com hipersensibilidade a AINEs (11,13,15,17,19,20). Paracetamol (acetaminofeno) é um derivado do paraminofenol que atua inibindo fracamente a COX-1 e por isso tem fraca atividade anti-inflamatória. A nimesulida é um anti-inflamatório não-esteroidal da classe sulfonamida que atua principalmente eliminando os radicais livres de oxigênio, mas também inibe a liberação de ânions superóxidos pelos neutrófilos e inibe preferencialmente a COX-2, tendo fraca atividade inibitória da COX-1. Portanto, por inibirem fracamente a COX-1, esses

medicamentos possuem menores taxas de reações de hipersensibilidade do que os demais AINEs. Devido a sua grande importância no manejo dos pacientes com hipersensibilidade a AINEs, alguns estudos foram realizados para delimitar os possíveis fatores de risco para hipersensibilidade a paracetamol e nimesulida. Entre esses fatores, os mais importantes foram atopia (17,19,20), história de hipersensibilidade a antibióticos (17,20) e história pessoal de urticária crônica (19,20).

A relação entre atopia e hipersensibilidade a paracetamol e/ou nimesulida ainda não está totalmente esclarecida, mas os autores sugerem essa relação se dá possivelmente pela proximidade dos genes responsáveis pela atopia e o gene da LTC<sub>4</sub> sintetase. Também é sugerida a hipótese reatividade cruzada mediada por IgE, que postula que alguns pacientes produzam anticorpos IgE específicos para grupos químicos resultantes da degradação metabólica da molécula-mãe compartilhada pelos diferentes AINEs, gerando reatividade cruzada entre diferentes grupos de AINEs. Adicionalmente, foi notado que o risco relacionado a atopia foi maior para reações a nimesulida do que para o paracetamol (19).

Segundo Pastorello et al. (1998), a presença de hipersensibilidade a antibióticos aumenta o risco para reações a nimesulida e paracetamol em 5 vezes, em relação aos indivíduos que possuem hipersensibilidade somente a AINEs. Nettis et al. (2004) também relacionaram a hipersensibilidade a antibióticos como um fator de risco para reações a nimesulida, assim como a presença de hipersensibilidade a mais de uma classe de AINEs ao maior risco de desenvolver reações a nimesulida a longo prazo. Esses autores inferem que os indivíduos com reações alérgicas a várias classes de medicamentos têm maiores chances de desenvolver intolerância a outras drogas com mecanismos de ação ou grupamentos farmacológicos diferentes. Em contraponto, o estudo de Asero et al. (1999), não encontrou correlação de risco entre hipersensibilidade a antibióticos e a drogas alternativas. Essa relação de risco ainda não está esclarecida, uma vez que a hipersensibilidade aos antibióticos geralmente é mediada por IgE, enquanto a maioria das reações de hipersensibilidade a AINEs não são imunologicamente mediadas.

Indivíduos com urticária crônica tendem a apresentar maiores taxas de intolerância a drogas alternativas que os indivíduos sem essa condição, visto que possuem maior propensão a reagir contra AINEs de grupamentos químicos diferentes (19,20).

Outro possível fator de risco para hipersensibilidade a drogas alternativas foi história de reações anafilatóides induzidas por aspirina (19). Esses pacientes apresentaram maior risco de ter intolerância a nimesulida e paracetamol.

Nettis et al (2004) não somente avaliou os fatores de risco para hipersensibilidade a nimesulida, mas também avaliou a tolerabilidade a longo prazo para essa droga em um estudo prospectivo de 6 anos. O autor concluiu que a nimesulida é uma droga alternativa segura para os pacientes com hipersensibilidade a AINEs, mas destaca alguns fatores de risco para a hipersensibilidade a essa droga: história pessoal de urticaria crônica, história de hipersensibilidade a antibióticos e hipersensibilidade a mais de uma classe de AINE (20).

A maioria dos pacientes com hipersensibilidade a AAS apresentam reatividade cruzada a com outros inibidores da COX-1, incluindo, mais raramente, drogas com atividade de inibição menor, como paracetamol e nimesulida. Segundo Asero et al. (1999), a reatividade cruzada ocorre em pelo 20% dos pacientes com urticária/angioedema ou anafilaxia induzidas por AAS ou AINEs, mas sem história pessoal de urticária crônica (19). Além disso, Doña et al (2011) identificou que o grupo de pacientes com intolerância cruzada a AINEs apresentavam maior prevalência de atopia quando comparados ao grupo controle ( $p < 0,005$ ) (9).

Cerca de 20% dos indivíduos com intolerância cruzada a AINEs vão ser também intolerantes a paracetamol (4). Para esses pacientes, o manejo indicado é o uso de inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), drogas que tem sido relatadas na literatura como uma alternativa segura no tratamento de pacientes com intolerância cruzada a múltiplas drogas.

Os coxibes atuam inibindo preferencialmente a enzima COX-2 e por isso apresentam menos efeitos adversos gastrointestinais relacionados a COX-1 do que os AINEs não-seletivos. No entanto, foi observado que os coxibes apresentam maiores riscos para eventos cardiovasculares. Diversos estudos vem confirmando que essas drogas podem ser usadas no manejo dos pacientes com

hipersensibilidade a AINEs com segurança (21–23), mas alguns estudos identificaram percentagens maiores do que as esperadas na população em geral para hipersensibilidade a inibidores seletivos da COX-2. Doña et al. (2011) analisaram pacientes com hipersensibilidade a múltiplos AINEs e paracetamol e identificou hipersensibilidade a coxibes em 25% dos casos. Já os pacientes com hipersensibilidade a múltiplos AINEs mas tolerantes a paracetamol tiveram uma taxa de 6% de hipersensibilidade a inibidores da COX-2 ( $p < 0,03$ ) (4). Esse fato evidencia que pacientes com hipersensibilidade a paracetamol tem risco aumentado de reagir contra inibidores seletivos da COX-2.

Malskat et al. (2013) avaliaram a tolerância a coxibes após realizar TPs em pacientes com hipersensibilidade não-seletiva a AINEs. Os pacientes que reagiram previamente a múltiplos AINEs tiveram uma taxa alta (38%) de reação a inibidores da COX-2 do que aqueles que reagem somente a um AINE (16%) (22). Esses dados também permitem a correlação entre reação a múltiplas drogas como um fator de susceptibilidade ao desenvolvimento de reações a drogas mais seletivas. Apesar das altas percentagens encontradas de intolerância a coxibes, essas drogas foram identificadas como uma alternativa segura para pacientes com hipersensibilidade não-seletiva a AINEs, mas com a necessidade de realização de testes de tolerância orais antes da sua prescrição.

As reações de hipersensibilidade a AINEs variam em frequência nas diferentes populações mundiais, dependendo das medicações usadas e seu modo de uso (15). Como são medicações que não necessitam de receita médica são utilizados sem o controle adequado e por conta disso, a presença reações adversas é frequentemente relatada pelos pacientes. Os efeitos adversos dos AINEs podem ser confundidos com reações de hipersensibilidade; assim como as infecções virais que podem levar a um quadro de urticária aguda, simulando uma reação de hipersensibilidade. Assim, existe uma alta taxa de diagnóstico errôneo de hipersensibilidade (11,12).

A principal limitação desse estudo de revisão consistiu no pequeno número de estudos que abordem os fatores de risco para hipersensibilidade a AINEs, não somente porque foram realizados poucos estudos abordando esse assunto, mas também, provavelmente, por uma inadequação dos *Medical Subject Headings* na base Pubmed. É necessário que sejam realizados mais estudos para

melhor identificação desses fatores de risco, a fim de promover medidas de prevenção que evitem tais reações, já que uma vez desenvolvidas não existe reversão e isso implica na limitação do tratamento de uma grande variedade de doenças inflamatórias crônicas.

## VII. CONCLUSÕES

1. Os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipersensibilidade a AINEs incluem história pessoal de atopia, história pessoal de urticária crônica, associados a outras doenças alérgicas como asma e rinite.
2. Paracetamol, nimesulida e inibidores seletivos da COX-2 são drogas alternativas seguras para pacientes com hipersensibilidade a AINEs. No entanto, os coxibes devem ser usados com cautela por conta da sua cardiotoxicidade.
3. Os possíveis fatores de risco para hipersensibilidade a paracetamol e nimesulida são atopia, história de hipersensibilidade a antibióticos e história pessoal de urticária crônica.
4. Pacientes com hipersensibilidade cruzada a AINEs e paracetamol tem maiores riscos de desenvolver reações de hipersensibilidade a inibidores seletivos da COX-2.

## VIII. SUMMARY

### RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY HYPERSENSITIVITY– SYSTEMATIC REVIEW

**Background:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly prescribed drug classes worldwide, being the second most common cause of hypersensitivity reactions drug induced. Moreover, they are responsible for 21-25% of reported adverse reactions, including immunological and non-immunological hypersensitivity reactions. The prevalence of NSAIDs hypersensitivity varies from 0.6 to 5.7 % in the general population. Clinically, NSAIDs hypersensitivity is manifested by bronchial asthma, rhinosinusitis, anaphylaxis or hives, plus a variety of skin and organ-specific delayed reactions. Several studies have proved the relation of diseases associated with hypersensitivity to certain NSAIDs, especially aspirin and other specific inhibitors of COX-1. Among these diseases, the most important are bronchial asthma, chronic urticaria and nasal polyposis; they have higher prevalence of NSAIDs hypersensitivity than the general population. **Objective:** Identify articles in the medical literature concerning the risk factors for the development of hypersensitivity to NSAIDs. **Methodology:** Systematic review of the literature in the PubMed database, using a structured search strategy according to the descriptors: "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Drug Hypersensitivity" and "Risk Factors". **Results:** Fifteen articles were included for analysis. The risk factors found ("atopy", "chronic urticaria", "asthma" and "allergic rhinitis") were described in details; the tolerance to acetaminophen and nimesulide and selective COX-2 inhibitors were analyzed. **Discussion:** It was identified that the prevalence of hypersensitivity to NSAIDs is higher in certain risk groups, such as patients with bronchial asthma, chronic urticaria and atopic patients. The presence of hypersensitivity to NSAIDs seems to increase the prevalence of family history of allergic diseases. Patients with cross-intolerance to NSAIDs and paracetamol have higher risks of developing hypersensitivity reactions to selective COX-2 inhibitors. **Conclusions:** The potential risk factors associated with the development of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs include the personal history of atopy, personal history of chronic urticaria, associated with other allergic diseases such as asthma and rhinitis. Nimesulide and paracetamol are safe drugs alternatives for patients with hypersensitivity to NSAIDs. Selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors are safe for use in patients with hypersensitivity to NSAIDs, but should be used with caution.

**Keywords:** 1. Drug hypersensitivity 2. Non-steroidal anti-inflammatory 3. Risk factors 4. Complementary therapies.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castier MB, Klumb EM, Albuquerque EMN. O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHS, considerando o risco cardiovascular. *Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2013 Nov 3];12(3):74–80. Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/7085>
2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* [Internet]. 2013 Oct [cited 2013 Oct 30];68(10):1219–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117484>
3. Sánchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med. Clin. North Am.* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Oct 26];94(4):853–64, xiii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609867>
4. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Oct 26];66(11):1428–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834936>
5. Verrico MM, Weber RJ, McKaveney TP, Ansani NT, Towers AL. Adverse Drug Events Involving COX-2 Inhibitors. *Ann. Pharmacother.* [Internet]. 2003 Sep [cited 2013 Oct 26];37(9):1203–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12921500>
6. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* [Internet]. 2011 Jul [cited 2013 Oct 26];66(7):818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631520>
7. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2004 May [cited 2013 Oct 30];113(5):832–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131563>
8. Johansson SGO, Bousquet J, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, et al. Position paper A revised nomenclature for allergy An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. 2001;813–24.
9. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García J a, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin. Exp. Allergy* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 26];41(1):86–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155908>
10. Isik SR, Karakaya G, Celikel S, Demir AU, Kalyoncu a F. Association between asthma, rhinitis and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int. Arch. Allergy Immunol.* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 26];150(3):299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494528>



11. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur. J. Dermatol.* [Internet]. 2005;15(3):164–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908299>
12. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano a. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 26];41(1):96–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155909>
13. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur. J. Dermatol.* [Internet]. 2008;18(5):561–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18693161>
14. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik a. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* [Internet]. 1996 Jan;51(1):16–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721523>
15. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett a. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* [Internet]. 2000 Jan [cited 2013 Oct 26];84(1):101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674573>
16. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* [Internet]. 2010 Dec;9(4):245–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131705>
17. Pastorello E a, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* [Internet]. 1998 Sep;53(9):880–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788690>
18. Pelta Fernández R, De Miguel Díez J, Álvarez-Perea A, Magán Tapia P, Jiménez García R, Sanz De Burgoa Gómez-Piñán V. Risk Factors for Asthma Onset Between the Ages of 12 and 40: Results of the FENASMA Study. *Arch. Bronconeumol. (English Ed.)* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Oct 26];47(9):433–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1579212911000875>
19. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 1999 Jun [cited 2013 Oct 30];82(6):554–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400483>
20. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini a., Tursi a. Immune Tolerance to Drugs. (II): Long–Term Tolerability of Nimesulide in Patients with NSAID Hypersensitivity. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Oct 26];26(3):469–80. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1081/IPH-200026916>
21. Asero R, Quaratino D. Cutaneous hypersensitivity to multiple NSAIDs: never take tolerance to selective COX-2 inhibitors (COXIBs) for granted! *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2013 Feb;45(1):3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23678553>

22. Malskat WS, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Röckmann H. Tolerance to alternative cyclooxygenase-2 inhibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients. *Clin. Transl. Allergy* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Nov 4];3(1):20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3704733&tool=pmcentrez&render type=abstract>
23. Patterson R, Bello a E, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin. Ther.* [Internet]. 1999 Dec;21(12):2065–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10645754>
24. Araújo MI. Sistema de regulação da resposta imune alérgica. 2008;18–25.
25. Quiralte J, Blanco C, Castillo R. Immunodeficiency and other clinical immunology Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs : Results of controlled drug challenges in 98 patients. :678–85.
26. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Dec 14];68(1):27–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157716>
27. Criado RFJ, Philippi JC, Franco RS, Mello JF De. Urticárias Urticaria. 2005;273–83.