



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LI YIFAN

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

PROF. DOUTOR FREDERICO REGATEIRO

MARÇO DE 2016

Li Yifan ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Li Yifan

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Aluno nº 2013157853

E-mail: liyifan10@gmail.com

Lista de Acrónimos

AAS – Ácido acetilsalicílico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

BAT – Teste de ativação de basófilos

COX –Ciclooxigenase

DCEA – Doença cutânea exacerbada por AINEs

DREA – Doença respiratória exacerbada por AINEs

DRESS – Síndrome de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos

FEV1- volume expiratório forçado no primeiro segundo

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HLA – Antígeno leucocitário humano

HR - Reações de hipersensibilidade a fármacos

OMS – Organização Mundial Saúde

Pg – Prostagladina

PPO – Prova de provocação oral

RAM – Reações adversas medicamentosas

RTIUA – Reação de hipersensibilidade tardio induzida por único AINE

SJS – Síndrome de Stevens Johnson

SNIRD - Reação de hipersensibilidade tardio induzida por único AINE

SNIUAA -Urticária/Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINE

TEN -Necrose epidérmica tóxica

TTL – Teste de transformação linfocitário

TX - Tromboxano

UAIA – Urticária-angioedema induzida por AINEs

Índice

1. Resumo /Abstract.....	1
2. Introdução.....	4
3. Objetivos... ..	5
4. Materiais e métodos.....	5
5. Conceitos gerais.....	7
6. Classificação.....	12
7. Fenótipos clínicos.....	19
7.1. Doença respiratória exacerbada por AINE.....	20
7.2. Doença cutânea exacerbada por AINE.....	23
7.3. Urticária e/ou angioedema induzida por múltiplos AINEs.....	25
7.4. Urticária e/ou Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINE.....	26
7.5. Reação hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE.....	27
8. Enquadramento diagnóstico.....	30
8.1. História clínica.....	31
8.2. Testes <i>in vivo</i>	34
8.3. Testes <i>in vitro</i>	35
8.4. Prova de provocação.....	40
9. Enquadramento terapêutico.....	46
9.1. Alternativa terapêutica.....	46
9.2. Dessensibilização.....	47
10. Conclusões.....	50
11. Bibliografia.....	52

1. Resumo / Abstract

Atualmente os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) constituem um grupo fármacos com características analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e ações inibidoras das plaquetas, que são utilizados no tratamento da dor, inflamação, febre, entre outros.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as reações de hipersensibilidade a AINEs estão incluídas nas reações adversas medicamentosas tipo B, que são reações imprevisíveis e que ocorrem indivíduos susceptíveis.

As reações de hipersensibilidade a AINEs constituem a 2ª causa mais frequente de todas as alergias a fármacos, que representa 1/3 de todas as reações adversas medicamentosas.

As reações de hipersensibilidade a AINEs são classificadas de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas e sinais, o padrão dos sintomas clínicos, a presença ou ausência de reatividade cruzada com outro inibidor de COX, e a presença ou ausência de doença crônica subjacente. As reações de hipersensibilidade podem ser mediadas por mecanismos não imunológicos (reatividade cruzada) ou imunológicos. No primeiro grupo incluem-se os seguintes fenótipos: a doença respiratória exacerbada pelos AINEs (DREA), doença cutânea exacerbada pelos AINEs (DCEA), urticária/angioedema induzida por múltiplos AINEs (UAIA). Já nas formas com mecanismo imune, sem reatividade cruzada, mediadas por IgE ou com sensibilização celular, incluem-se as seguintes: urticária/angioedema ou anafilaxia induzida por uma classe única de AINE (SNIUAA) e as reação de hipersensibilidade tardia induzidas por único AINE (SNIRD).

O diagnóstico das reações de hipersensibilidade a AINEs é definida pela história clínica e complementada por testes *in vivo* ou testes *in vitro*, ajustados a cada fenótipo clínico. Os métodos de diagnóstico *in vivo* e *in vitro* têm sido o principal alvo de estudo e investigação, com intuito de melhorar a sensibilidade e especificidade.

O diagnóstico definitivo e identificação dos fármacos em causa é importante para a prevenção e tratamento adequado, evitando reações que podem ser fatais se não existir uma intervenção atempada. A identificação de um fármaco alternativo é o objetivo major nestes doentes.

Com os avanços tecnológicos a dessensibilização têm sido o rumo de muitos estudos e investigações no tratamento das reações de hipersensibilidade a AINEs.

Palavras Chave

Aspirina; classificação; alergia a fármacos; hipersensibilidade a fármacos; anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da COX

Abstract

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a pharmacological class composed of analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and platelet inhibition proprieties that are usefully used to manage pain, inflammation, fever and other symptoms.

According to the World Health Organization (WHO), the hypersensitivity reactions developed by the use of the NSAIDs are included in the B type side effects, which are known to be unpredictable and prevalent in susceptible patients.

The hypersensitivity reactions due to the use of NSAIDs are arranged according to the duration to the onset of symptoms, the clinical symptoms' pattern, the presence or absence of cross reactivity with other COX inhibitors and to the presence or absence of a preexisting chronic disease. The drug reactions can develop through non-immune mechanisms (requiring a cross reactivity response) or immune pathway engaged. In the first one group several patterns are included: NSAIDs induced respiratory disease (DREA), NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (DCEA) and NSAIDs-induced urticaria/angioedema (UAIA). On the other hand, the drug reactions can be immune-mediated (without the existence of cross reactivity

responses) with the existence of an IgE mediation or cell sensitization. These previously mentioned mechanisms are clinical characterized by several phenotypes: single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA) and single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIRD).

The diagnosis of NSAIDs induced hypersensitivity reactions is achieved by a precise clinical interview along with *in vivo* and *in vitro* tests. The *in vivo* and *in vitro* diagnostic tests have been mainly studied with the goal of improving the sensitivity and specificity in clinical use.

The definitive diagnosis and the correct identification of the involved NSAID are crucial for an adequate prevention and treatment, avoiding the possibility of fatal outcomes. The recognition of one alternative drug tolerated by the patient is the major goal on this issue.

With the current technological advances, the desensitization studies have been the main focus of the majority of the conducted investigations, leading to the treatment of NSAIDs induced hypersensitivity.

Keywords

Aspirin; classification; drug allergy; drug hypersensitivity; nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX inhibitors

2. Introdução

Os avanços tecnológicos e científicos têm permitido o aumento da sobrevida da população humana. O aumento da sobrevida associa-se à maior prevalência de doenças crônicas com o aumento do uso de fármacos. Com o aumento do consumo e a introdução de novos fármacos, aumenta também a frequência de reações adversas (RAM), reações de hipersensibilidade e alergia e/ou hipersensibilidade a fármacos (HR).

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) constituem um grupo heterogêneo de ácidos orgânicos que contem características analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e ações inibidoras das plaquetas. Clinicamente, os AINEs são utilizados no tratamento da dor, inflamação, febre, entre outros. (1,2)

Os AINEs podem induzir reações adversas, entre as quais se incluem as reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade a AINEs classificam-se em imediatas ou tardias, de acordo com o tempo de início da reação, e podem apresentar-se com uma grande diversidade de manifestações clínicas, envolvendo um ou diversos órgãos e sistemas, e com múltiplos graus de gravidade, que pode ir de urticária aguda ou rinorreia até anafilaxia e morte(1,2)

Desde da descoberta da aspirina (AAS) em 1893 e do seu uso disseminado como fármaco analgésico, antipirético e anti-inflamatório, que vários outros anti-inflamatórios não esteroides foram desenvolvidos e comercializados. Actualmente, os AINEs são uma das classes de fármacos mais frequentemente implicados em reações de hipersensibilidade a medicamentos. Estas reações, que podem ser induzidas pelos vários grupos de AINEs, podem manifestar-se por um vasto espectro de sinais e sintomas, dificultando a sua classificação e correto diagnóstico. (1,2)

3. Objetivos

Este trabalho de revisão tem como objectivo rever a bibliografia recente sobre as reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). São, para o efeito, apresentadas as atuais definições e classificações das reações de hipersensibilidade a AINEs, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a clínica dos diversos tipos de reação, o seu diagnóstico e tratamento.

4. Materiais e métodos

De forma a realizar este trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica inicial na plataforma online *PubMed* do *National Center for Biotechnology Information*. Foi aplicado um filtro para acesso apenas à literatura científica dos últimos 7 anos. Os termos-chave utilizados para conduzir esta pesquisa foram os seguintes:

- Drug allergy
- Drug Hypersensitivity
- Drug and Angioedema
- Drug and urticaria
- Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- DRESS Syndrome
- SJS/TEN

No entanto, outros artigos mais antigos ou outras publicações foram incluídos por constituírem uma referência no tema. A seleção dos artigos foi feita após a leitura do título e resumo, sendo incluídos aqueles que abordavam questões relevantes para o trabalho. Foram excluídos os artigos que na leitura do resumo não apresentaram relação com o tema em

questão. A recolha dos principais dados foi realizada entre Agosto de 2015 e Setembro de 2015, tendo algumas pesquisas sido realizadas posteriormente, durante a elaboração da tese.

5. Conceitos gerais

As reações adversas medicamentosas (RAM) são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como qualquer efeito nocivo, não intencional, e indesejado de um medicamento utilizado nas suas doses habituais para a prevenção, diagnóstico ou terapêutica. As reações adversas medicamentosas podem ocorrer tanto em ambiente hospitalar como em ambulatório. (3,4)

Estas reações podem ser caracterizadas em reações previsíveis (tipo A) e imprevisíveis (tipo B). As reações tipo A, responsáveis por cerca de 80% das RAMs, são geralmente dose-dependente, e ocorrem em indivíduos saudáveis, baseadas em mecanismos farmacológicos que podem afetar todos os indivíduos. (1–6). As reações tipo B, ocorrem, frequentemente, de uma maneira independente da dose e apenas em indivíduos suscetíveis, surgindo em situações de intolerância e alergia aos fármacos (Figura 1). (3–5)

Segundo a classificação da OMS, as reações de hipersensibilidade aos AINEs incluem-se nas reações adversas do tipo B, ou seja, são reações são imprevisíveis e que ocorrem em indivíduos susceptíveis. As reações de hipersensibilidade a AINEs são responsáveis por diversas entidades clínicas resultantes de mecanismos fisiopatológicos também distintos. (6,7)

As reações de hipersensibilidade imunológica foram classificadas por Gell e Coombs em 1963, uma classificação que se mantém útil para a compreensão dos mecanismos envolvidos na alergia/hipersensibilidade a fármacos (3,4). Segundo esta classificação, as reações de hipersensibilidade são as seguintes:

- Tipo I - reações imediatas mediadas por anticorpos IgE específicos para o fármaco;
- Tipo II, reações citotóxicas mediadas por anticorpos IgG ou IgM específicos para o fármaco;
- Tipo III, reações por complexos imunes;

- Tipo IV, reações de hipersensibilidade retardada mediada por mecanismos imunes celulares. Nas respostas celulares, consideram-se, ainda 4 subtipos:
 - Iva: mediado por linfócitos Th1 CD4+ com ativação dos macrófagos;
 - IVb: mediado por linfócitos Th2 CD4+ com envolvimento eosinofílico;
 - IVc: citotoxicidade por linfócitos T CD8+, com envolvimento de perforina-granzima B na apoptose;
 - IVd: inflamação neutrofílica dependente de linfócitos T.

As reações de HS imunologicamente mediadas a AINEs são, sobretudo, reações do tipo I (imediatas, anafilactóides, sem envolvimento de IgE) e do tipo IV, apesar de algumas não terem um mecanismo fisiopatológico perfeitamente esclarecido. Na Figura 1, apresentam-se os principais mecanismos de RAM a AINEs.

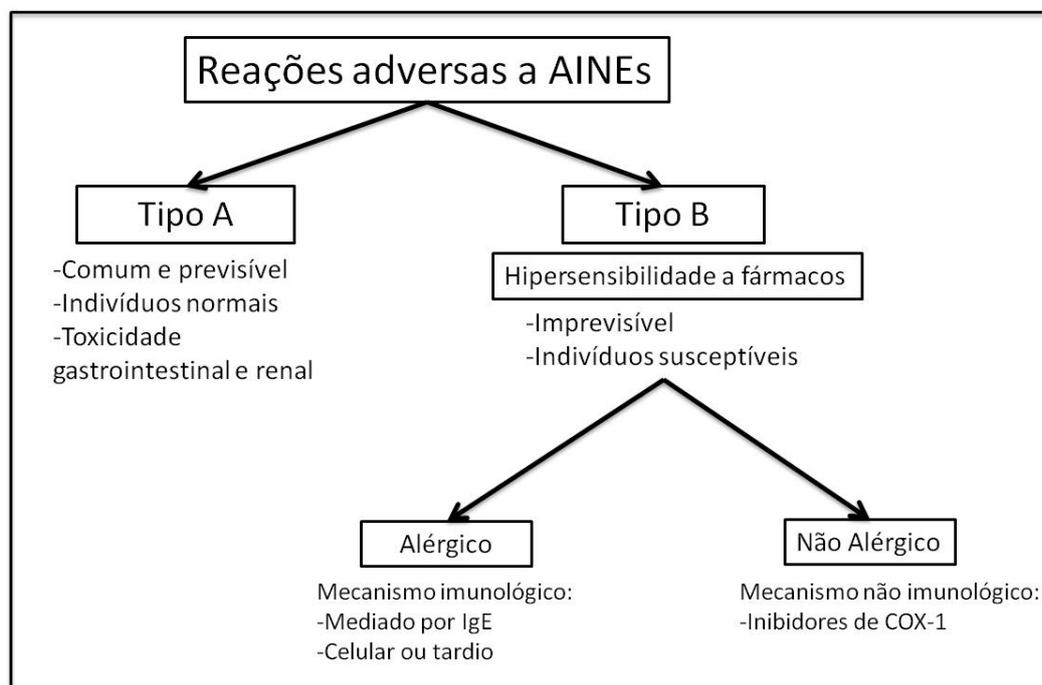


Figura 1 Classificação das reações adversas induzidas por AINEs. Adaptado de ML Kowalski (5).

Actualmente, a aspirina continua a ser o AINE mais utilizado a nível mundial e muitas das HRs a este grupo farmacológico foram-no inicialmente descritas para a esta molécula, o que foi reflectido nas suas designações, nomeadamente asma induzida por aspirina, doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA), urticária induzida por aspirina. No entanto, vários estudos epidemiológicos demonstram que, atualmente, uma grande parte das reações de hipersensibilidade aos AINEs são induzidas por outras moléculas que não apenas a aspirina, pelo que se deve usar o termo “AINEs” nas designações de vários subtipos de reações de hipersensibilidade, por exemplo: doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA), urticária e/ou angioedema induzida por AINEs (UAIA).

Os grupos de fármacos mais frequentemente envolvidos em reações de hipersensibilidade a fármacos (HRs) estão representados na Tabela 1.

Grupo de Fármacos	Exemplo de fármacos
Antibióticos	Penicilinas; Cefalosporinas; Sulfonamidas; Tetraciclínas; Quinolonas.
AINEs	Ácido acetil-salicílico, Ibuprofeno; Diclofenac; Piroxicam; Celecoxib.
Antiepiléticos	Carbamazepina; Fenitoína; lamotrigina.
Antivirais (HIV)	Abacavir; Nevirapina.
Relaxantes neuro-musculares	Agentes de bloqueio neuromuscular
Anestésicos locais	Lidocaína; Mepivacaína.
Produtos de contraste e corantes	Iohexol; Iomeprol; Azul patente.

Tabela 1. Classe de fármacos mais frequentemente associados a reações hipersensibilidade. Adaptado de Park K, et al (8).

As reações de hipersensibilidade a AINEs são, frequentemente, reações agudas e potencialmente fatais que constituem 1/3 de todas as reações adversas relatadas pelo uso de fármacos. (6,9) Os AINEs sendo, como antes referido, uma das famílias farmacológicas mais prescritas ou consumidas (3,6,7,10–12) representam a segunda causa mais frequente de HRs (8,12–14). Claramente, a manifestação clínica mais frequente é a urticária e/ou angioedema induzida pelos AINEs (UAIA). (15–17)

As reações de hipersensibilidade a fármacos, e em particular AINEs ocorrem em todas as faixas etárias, sendo mais problemáticas nas idades extremas, lactentes e idosos polimedicados, mas também são mais prevalentes em asmáticos, alérgicos, portadores de HIV ou em infecções víricas, particularmente por mononucleose infecciosa. (1,18–20)

Nas crianças, as reações de hipersensibilidade a AINEs são a causa mais frequente de HR, sendo o ibuprofeno o mais frequentemente envolvidos, mas também pontualmente implicando o paracetamol, uma vez que são os únicos com indicação neste grupo pediátrico. A manifestação clínica mais comum neste grupo etário é a urticária e/ou angioedema, associando-se à presença de atopia e a doença infecciosa, preponderantemente de etiologia viral. (1,21)

Globalmente, a prevalência de HRs a AINEs é estimada na população em geral em valores que variam entre 0,6 a 5,7%, dependendo dos estudos, dos métodos e do tipo de reação. (2, 22) Uma das formas mais graves é a anafilaxia, sendo a etiologia a fármacos a mais frequente. No continente europeu, a anafilaxia com expressão clínica de enorme gravidade ocorre em 1 a 3 indivíduos por 10.000 habitantes por ano, mas com taxas de mortalidade reduzidas (0,65 a 2%) face ao melhor reconhecimento e tratamento desta emergência médica. No grupo dos AINEs, aqueles que apresentam um grupo ácido acético-heteroarilo (naproxeno, diclofenac, ibuprofeno) apresentam um risco acrescido de anafilaxia. (23) Também, as pirazolonas estão reportadas a este risco acrescido.

No entanto, a maioria das HRs dependentes dos AINEs são resultantes da inibição da cicloxigenasa que impede a via de produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e determina o posterior mecanismo e evento clínico. Para além disso, o envolvimento e sensibilização celular é menos frequente, mas resultando em eventos de extrema gravidade. Também, mais raramente estes fármacos podem induzir reações de fotoalergia e/ou fototoxicidade, em

indivíduos sob tratamento sistêmico (ácido propiônico ou oxicams) ou por via tópica (ácidos propiônico ou arilacético). (1,2)

Genericamente os AINEs constituem uma família heterogênea de fármacos representativos de vários grupos químicos (Tabela 2) ou da afinidade de inibição das isoformas da cicloxigenase (Tabela 3) pelo que não existe um padrão uniforme nas potenciais HRs. (23)

Ácido carboxílico	Acetilados: ácido acetilsalicílico Não acetilados: diflunisal, salsalato
Ácido acético	Diclofenac, indometacina, tolmetin, sulindaco, ketorolaco
Ácido propiônico	Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, carboprofeno, suprofeno
Ácido antranílico	Ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido niflúmico
Oxicame	Piroxican, sudoxicam, tenoxicam, isoxicam
Pirazolona	Metamizol (dipirona), propifenasona, fenilbutazona
Não ácidos	Nabumetona
Para-aminofenol	Paracetamol
Inibidores selectivos COX-2	Celecoxib, etoricoxib, Celecoxib, etoricoxib

Tabela 2. Classificação química de alguns AINEs.

Inibidores potentes da COX-1 e COX-2	Aspirina, piroxicam, diclofenac, indometacina, tolmetim, sulindaco, ketorolaco, naproxeno
Inibidores débeis da COX-1 e COX-2	Paracetamol, salsalato
Inibidores da COX-2 parcialmente seletivos (inibição da COX-1 dose-dependente)	Meloxicam
Inibidores potentes e seletivos da COX-2	Celecoxib, etoricoxib, etoricoxib

Tabela 3. Classificação de alguns AINES, dependente da capacidade de inibição das isoformas da cicloxigenase.

6. Classificação

A classificação das HRs a AINEs é complexa e tem sido modificada ao longo do tempo em paralelo ao reconhecimento mais preciso dos mecanismos fisiopatológicos, ao tempo de aparecimento dos sinais e sintomas clínicos, à reatividade cruzada entre diferentes moléculas e a situações clínicas de base ou comorbilidades presentes (1,2,23-25).

A classificação das reações de hipersensibilidade a AINEs baseia-se no tempo de aparecimento dos sintomas e sinais, no padrão dos sintomas clínicos, na presença ou ausência de reatividade cruzada com outro inibidor de COX-1, e na presença ou ausência de doença crónica subjacente (2,24,25).

Com efeito face à complexidade e especificidades do espectro clínico e fisiopatológico deste grupo farmacológico, não é fácil estabelecer uma classificação linear, apesar deste assunto ter sido objeto de uma recente publicação por peritos nesta temática. (2)

As reações de hipersensibilidade a AINES podem ser induzidas por um único AINE específico (ou mais que um do mesmo grupo químico), enquanto outros AINEs quimicamente não relacionados são geralmente bem tolerados. Este tipo de reação é designado por “reação de hipersensibilidade induzidas por um único AINE” (2,17), e são consideradas reações de hipersensibilidade mediada por mecanismos imunológicos. (2,7,19,21,22,26) Nas reações de hipersensibilidade induzidas por um único AINE geralmente estão envolvidos o paracetamol, ácido acetilsalicílico (ASA), diclofenac, cetolorac, dipirona e inibidores seletivos de COX-2, embora qualquer fármaco possa causar HRs. (17)

A designação de reação de hipersensibilidade cruzada a AINEs refere-se aos doentes que manifestam sintomas com mais de um tipo de AINE, quimicamente não relacionados, mas que possuem como propriedade comum de inibição da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1). (2,6,17)

A inibição da COX-1 foi descrita nos anos 1970 por Vane (27) e é responsável por um mecanismo não-imunológico de hipersensibilidade aos AINEs, sendo este o mecanismo mais frequentemente envolvido nas reações de hipersensibilidade a AINEs. (2,6,7)

Na década de 80 foram descobertas 2 isoformas da enzima COX, identificadas como COX-1 e COX-2, que diferem entre si pela sua regulação e expressão em tecidos diferentes. A COX-1 é expressa, variavelmente, na maioria dos tecidos, sendo a sua produção estimulada por fatores de crescimento ou hormonas. A COX-2 é expressa nos rins, ossos, cérebro, sistema reprodutor feminino, e em locais de inflamação ou em tecidos mitóticos. (15,26,27) Mais recentemente, foi reconhecida a existência de uma terceira isoforma, COX-3, mas são desconhecidas as implicações nas HRs. (23)

A extensão da inibição da isoforma da enzima varia entre os diferentes AINEs como reportado anteriormente na Tabela 3.

Com a inibição da função da isoforma da COX, os AINEs interferem na cadeia de conversão de ácido araquidónico, nos ácidos gordos insaturados derivados de fosfolípidos celulares, em prostaglandinas e tromboxanos. Na Figura 2 pretende-se representar alguns dos efeitos fisiopatológicos resultantes da inibição enzimática.

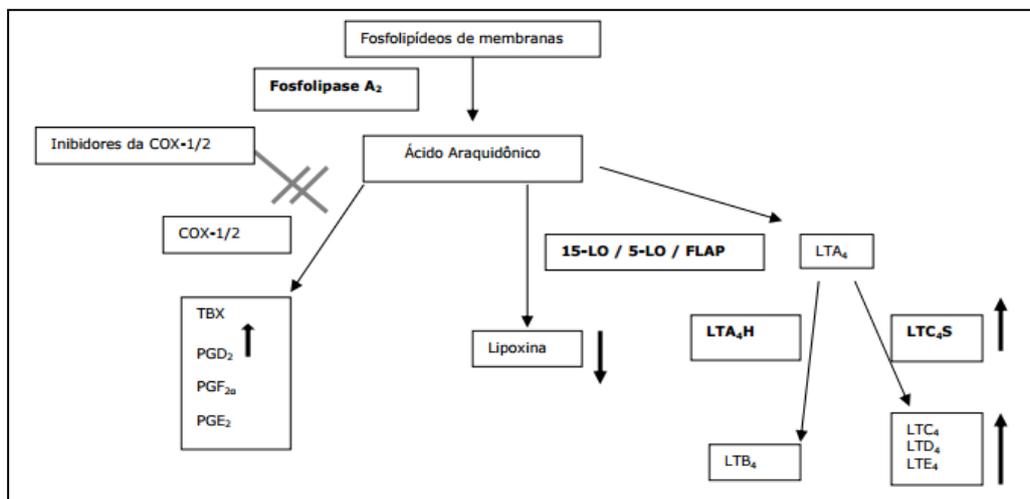


Figura 2. Mecanismos de intervenção dos AINEs, no metabolismo do ácido araquidónico de membrana.

A inibição de COX-1 pelos AINEs determina uma diminuição de síntese de prostaglandinas E2 (PgE2), que tem com função inibitória a via 5-lipoxigenase. Esta redução de PgE2 tem como consequência que a metabolização do ácido araquidônico se processe pela via 5-lipoxigenase, resultando num aumento de produção de cisteinil-leucotrienos com efeitos pro-inflamatórios. (2,4,17,19,23,26-28)

As prostaglandinas têm inúmeras implicações biológicas, para além da inflamação, pelo que a administração de AINE e dependendo da própria afinidade da inibição das COX interfere de forma abrangente e sistémica, Figura 3. (27)

O PgE2 tem, também, a função de atuar através dos receptores EP2, nos mastócitos estabilizando-os. Assim sendo, com a diminuição dos níveis dessa prostaciclina, ocorre a libertação dos mediadores pelas células inflamatórias e por consequente o desenvolvimento dos sintomas. (29)

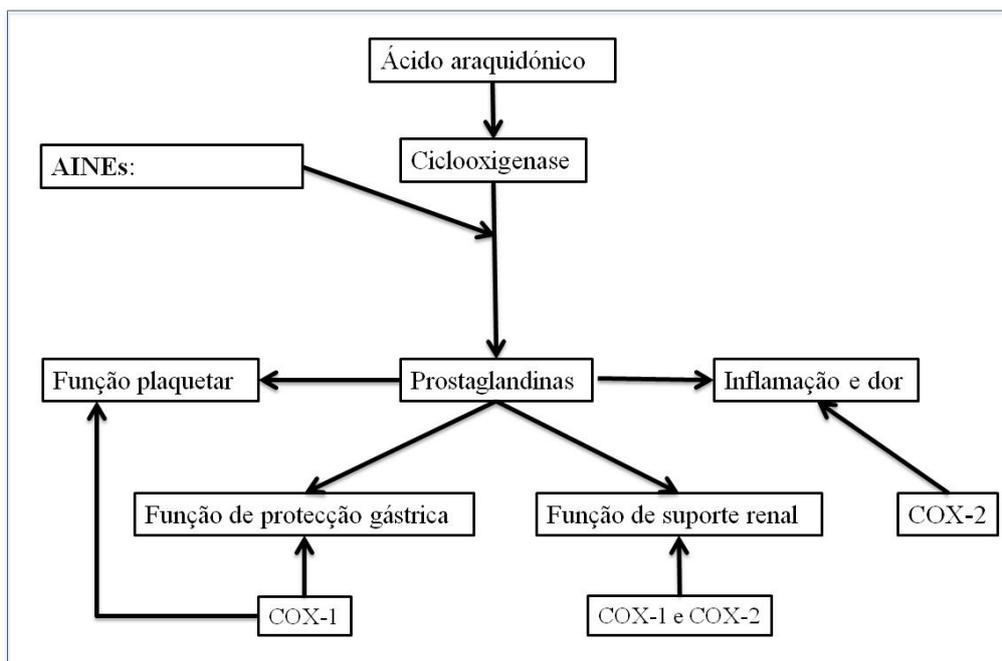


Figura 3. Efeitos biológicos da inibição da COX pelos AINEs. Adaptados de

Nas HRs o tempo decorrido entre a administração do AINE e o aparecimento dos sinais e sintomas é crítico porque permite um raciocínio clínico acerca do eventual envolvido: imunológico, mediado por IgE ou por células T, ou um mecanismo não imunológicos, como é o caso das reações cruzadas por inibição da COX1. (2,25)

As reações de hipersensibilidade a AINEs (23), foram classificados em 2 tipos, de acordo com o intervalo de tempo do início da reação após a última administração do fármaco:

Tipo 1, Reação Imediata, quando ocorre em menos de uma hora após a administração do fármaco (1,8,23) e pode ser mediado por 2 mecanismos, a saber:

- hipersensibilidade dependente por IgE

- hipersensibilidade não imunológica a aspirina e AINEs por inibição da COX-1 (22).

Estas reações manifestam-se por urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, broncospasmo, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e anafilaxia (8,31);

Tipo 2, Reação não imediata, quando ocorre após mais de uma hora e até alguns dias após a última administração (8,31), apresentando-se clinicamente com sintomas cutâneos variados, como por exemplo: urticária de aparecimento tardio, erupções maculopapulares, erupções fixas, vasculites, necrose epidérmica tóxica (TEN), síndrome Stevens-Johnson (SJS) ou síndrome de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). A mediação celular é preponderante (8).

Na Figura 4 apresentam-se alguns dos múltiplos mecanismos de hipersensibilidade que estão claramente dependentes de hiatos temporais entre a administração e o início da sintomatologia clínica.

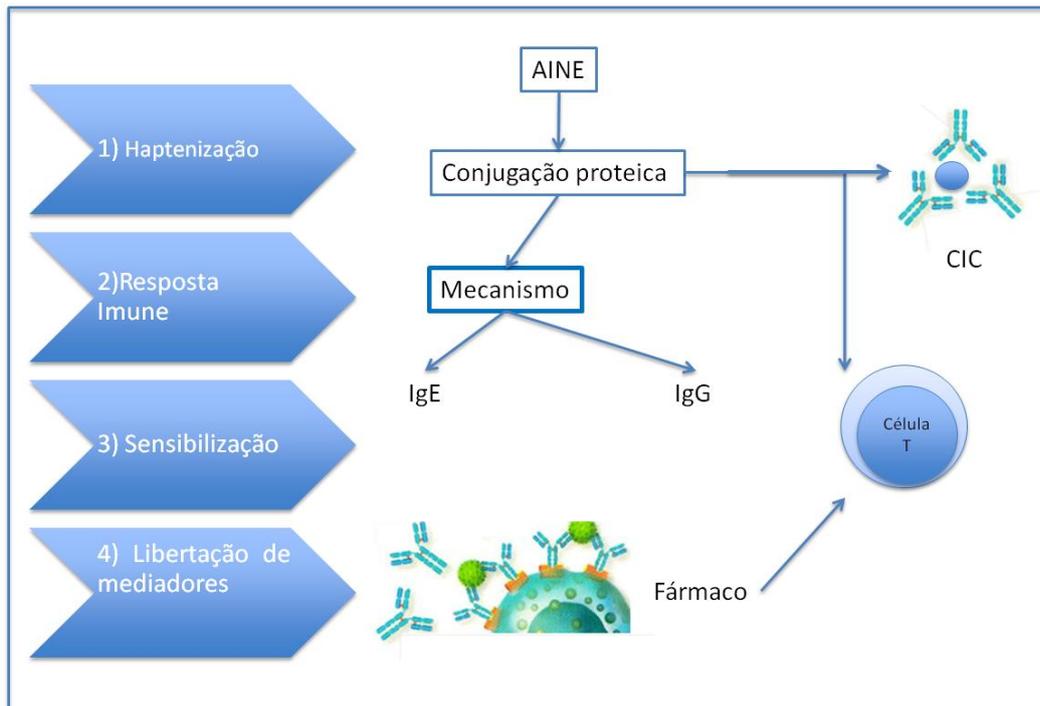


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipersensibilidade a AINES, determinando tempos de início de sintomatologia diferentes.

As reações de hipersensibilidade tardia ocorrem após horas ou dias da administração do AINE, sendo preponderantemente são mediadas por linfócitos T, embora outros mecanismos possam estar presentes. (1,2,23,27)

A resposta das células T aos fármacos manifestam-se, na maioria das vezes, a nível cutâneo ou associadas a manifestações sistêmicas. A gravidade das manifestações cutâneas varia desde erupções cutâneas com discreta benignidade e autolimitadas até situações graves, como o SJS e TEN, que apresentam taxas de mortalidade, respetivamente de 5% e 30%. (8)

O mecanismo de DHRs tardio na pele assenta na estimulação de células T nativas após reconhecimento dos antígenos do medicamento apresentados pelas células dendríticas. Em situações de exposição subsequente ao mesmo medicamento determina uma ativação do recetor da célula T (TCR), e posterior migração para o órgão alvo (pele), resultando na liberação de mediadores fortemente inflamatórios. (8)

Quimicamente, a maioria dos antígenos dos fármacos têm uma dimensão muito reduzida pelo que não têm uma capacidade natural para interagir diretamente com os recetores do sistema imunológico e induzir uma HRs, sendo por isso considerados como “antígenos incompletos”. Contudo, estes antígenos podem estimular uma resposta imune através de uma associação irreversível a uma proteína, originando um antígeno capaz de induzir uma HRs por mecanismo de haptenação. (8)

Do ponto de vista estritamente clínico e atendendo ao início dos sintomas as HRs a AINEs classificam-se em agudas, com duração inferior a 24 horas após a administração do fármaco e tardias quando ocorre em períodos superiores a 24 horas (Figura 5). (1,2,5,11,12,23-25)

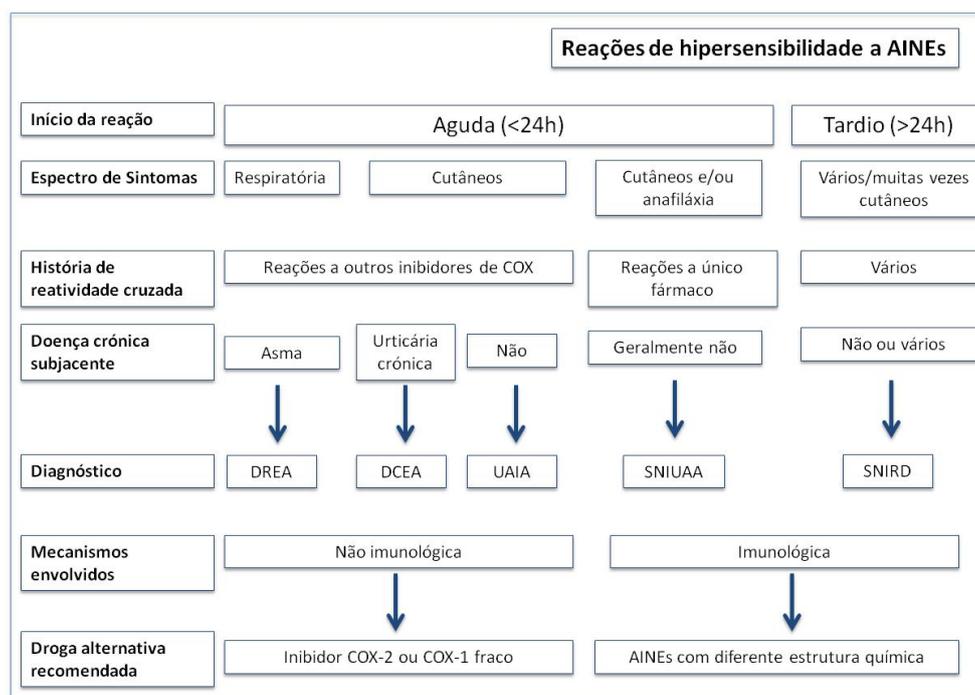


Figura 5. Reações de hipersensibilidade a AINEs classificadas de acordo com o tempo decorrido entre a administração e início dos sintomas: aguda e tardia

Do ponto de vista do mecanismo de hipersensibilidade subjacente (2), consideram-se dois grandes grupos:

1. Mecanismo não imunológico, fenótipo dependente de reatividade cruzada
 - a. Doença respiratória exacerbada pelos AINEs (DREA)
 - b. Doença cutânea exacerbada pelos AINEs (DCEA)
 - c. Urticária e/ou angioedema induzida por múltiplos AINEs (UAIA)
2. Mecanismos imunológicos, fenótipo dependente de reatividade cruzada
 - a. Urticária/Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINE (SNIUAA)
 - b. Reacção hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE (SNIRD)

Estes mecanismos vão determinar um espectro clínico com sintomatologia e particularidades que sustentam esta classificação.

7. Fenótipos clínicos

Do ponto de vista clínico as HRs podem afectar vários sistemas órgãos e sistemas, podendo manifestar-se por uma panóplia de sinais e sintomas, envolvendo várias vias e mecanismos.

(4)

As reacções de hipersensibilidade a AINEs manifestam-se, com maior frequência, por sintomas cutâneos, seguido dos sintomas respiratórios embora possa envolver outros sistemas de órgãos, com alterações hematológicas, hepáticas, linfadenopatias ou artralgias. (4,9,15–17,19,34)

A maioria das HRs são benignas e autolimitadas, mas existe todo um espectro de gravidade que pode ser mortal, anafilaxia ou reacções dermo-necro-tóxicas. De facto, a forma mais grave com compromisso cutâneo é traduzida por diferentes entidades, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrose epidérmica tóxica (TEN) ou Síndrome de DRESS, nas quais existe uma resposta inflamatória multiorgânica que pode ser fatal. A DRESS é classificada como uma reacção de hipersensibilidade atípica, induzida por fármacos, onde o desenvolvimento das reacções é tardio, habitualmente 2 a 8 semanas após o início da toma do fármaco. (1,29) A DRESS é uma reacção de hipersensibilidade grave que se manifesta por alterações cutâneas graves, febre, alterações hematológicas e envolvimento multi-orgânico, com maior evidência a nível hepático, e está associado a uma taxa de mortalidade de cerca de 10%, tendo sido implicados o ibuprofeno e inibidores seletivos da COX-2.

Já o SJS e/ou TEM determinam uma necrólise marcada da pele e mucosas, com apoptose queratinocítica e vesiculação na dependência de atividade lítica de linfócitos CD8⁺ por efeito de TNF- α , granzima B e perforinas. Em situações mais evolutivas pode mesmo ocorrer envolvimento da mucosa gastrointestinal e broncopulmonar. (30)

Estas síndromes necróticas são raras e requerem medidas extremas, muito diferenciadas, multidisciplinares frequentemente em ambiente de cuidados intensivos e medicina de queimados.

São inúmeros os fatores que podem estar associados a um aumento do risco de desenvolver HRs. A frequência e duração da exposição ao fármaco e a dose administrada são importantes fatores de risco a ter em conta. A via de administração pode também influenciar o risco de reação, nomeadamente a parentérica, mas também a via tópica tem sido recentemente cada vez mais. Alguns fatores individuais também induzem um risco acrescido para o desenvolvimento de DHRs, tais como portadores de HIV, fibrose quística, atópicos e mononucleose infecciosa em fase ativa. (8)

Com base em estudos de associação genética, foi possível demonstrar que a ativação marcada de células inflamatórias devido a inflamação persistente, a desregulação da produção dos leucotrienos, a ativação do complemento, e várias cascatas de sinalização bioquímica podem ser mecanismos patogênicos importantes subjacentes a reações de hipersensibilidade a AINEs. (23)

Relativamente aos fenótipos clínicos mais relevantes e consistentes do ponto de vista do mecanismo fisiopatológico desenvolvem-se, em seguida, os mais relevantes.

7.1. Doença respiratória exacerbada por AINE

A DREA é uma doença inflamatória da mucosa que afeta as vias respiratórias superiores e inferiores, precipitada após a administração de aspirina e outros AINEs por reatividade cruzada. (2,22)

A prevalência de DREA varia entre 4.3% a 20% dos doentes com patologia naso-brônquica, dependente da população estudada e métodos de diagnósticos estabelecidos. (1,2,22) Porém,

doentes com polipose nasal associada a rinosinusite e/ou asma graves apresentam uma incidência mais expressiva, bem como o sexo

A DREA mais frequentemente surge entre os 30-40 anos, e geralmente após uma infeção do trato respiratório superior. Embora menos frequente, a DREA pode surgir em crianças e adolescentes (2). O doente típico é representado por mulher, com uma idade aproximada de 30 anos, clínica de rinosinusite crónica associada a pólipos nasais, e asma grave. Contrariamente ao inicialmente descrito na literatura, de facto, parece existir um maior predomínio em doentes atópicos. (31)

A associação de rinosinusite com polipose nasal, asma brônquica e intolerância a todos os AINEs inibidores de COX-1 é designada por Tríade de Widal, também designada por Síndrome de Samter, uma síndrome que apresenta características clínicas particulares (1,2, 31).

O desenvolvimento sintomático é tipicamente sequencial iniciando-se com rinite persistente, e em média cerca de 2 anos após instala-se clínica de asma. A polipose nasal ocorre em média 4 anos mais tarde em cerca de 60% dos doentes. Os sintomas são fortemente exacerbados com a toma de AINEs. (2,23,31, 32) No entanto, apesar do relação direta exacerbação/AINE o curso e a evolução da doença inflamatória crónica subjacente está sempre presente. (37)

A sintomatologia de rinosinusite é habitualmente muito persistente e com enorme implicação na qualidade de vida destes doentes. A inflamação crónica e a hipertrofia da mucosa determina a polipose, muitas vezes com gravidade crescente, vindo a necessitar com frequência de cirurgia, mas associada a elevada recidiva. (33).

A hipersensibilidade aos AINEs na DREA manifesta-se por sintomas de rinoconjuntivite, mais precisamente rinorreia, congestão nasal, lacrimejo e irritação ocular, edema periorbitario, associados a broncoespasmo ou laringoespasmo cerca de 30-180 minutos após a administração de doses terapêuticas de AAS ou AINEs. (1,2, ,23,32,33) O broncoespasmo

induzido pode ser de extrema gravidade, sendo necessária a intubação e ventilação mecânica. (4,23)

Os sintomas oculares, gastrointestinais (dor epigástrica e cólicas) e cutâneos (como rubor no tórax superior, urticária e/ou angioedema) são geralmente manifestações extra-pulmonares acompanhantes. (1,2,23,33) A gravidade das reações provocadas pela exposição de aspirina ou outros AINEs é dependente da dose, sendo mínimos em doses baixas (ex. reação nasal e ocular) e potencialmente fatais em doses muito elevadas. (33)

Os sintomas crônicos de rinosinusite e/ou asma, normalmente, precedem o desenvolvimento de hipersensibilidade a AAS/AINEs, embora alguns doentes possam ter um primeiro episódio de asma precipitada pela ingestão de AAS/AINEs. Os doentes com hipersensibilidade a AINEs que exibem uma reação exclusivamente no trato respiratório superior são susceptíveis de desenvolver sintomas brônquicos no futuro. As infecções virais muito frequentes podem estar envolvidas no desenvolvimento e persistência da inflamação do trato respiratório nos doentes com DREA. (2)

Nos doentes com asma crônica grave, a presença de antecedentes de hipersensibilidade a AINEs é um fator de risco de muito mau prognóstico.(2)

O mecanismo patológico da DREA não é imunológico e resulta de um mecanismo de hipersensibilidade exclusivamente mediado por inibição da COX e desvio da metabolização do ácido araquidônico dos fosfolípidos de membrana pela via que conduz ao aumento de leucotrienos, 5-lipoxigenase. (1,2,23,33) Esta produção excessiva de cisteinil-leucotrienos determina um aumento no recrutamento de células inflamatórias às mucosas com inflamação crônica, contração da fibra muscular lisa brônquica, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular com a conveniente exacerbação de sintomas nas vias respiratórias.

Os cisteinil-leucotrienos são os mais importantes, mas não são exclusivos, neste tipo de reação. A inflamação eosinofílica crônica mais pronunciada que o habitual na mucosa das

vias respiratórias é uma das características típicas desta reação. (2) Colateralmente os leucotrienos podem induzir a ativação direta de mastócitos, sem intervenção IgE, e estes, aquando de uma segunda fase de libertação de mediadores neo-formados, determinam um extravasamento local de novos leucotrienos que amplificam a resposta. (31)

Nestes doentes podem ser detetados níveis elevados de leucotrienos E4 (LTE4) na urina, decorrente da sobreprodução destes mediadores biologicamente muito ativos, a produção deficiente de PGE2 pelas células epiteliais/fibroblastos das vias aéreas acompanhado de desregulação de COX-2 e a diminuição de produção basal de lipoxina A4 pelos leucócitos do sangue periférico, e o aumento da expressão dos receptores de leucotrienos na mucosa nasal. (1,2,23,31)

Além disso, alguns polimorfismos genéticos foram associados a DREA, incluindo polimorfismos do promotor de leucotrienos C4, do promotor do receptor de cisteinil-leucotrienos 1 e dos genes relacionados com o receptor de prostanóides e tromboxanos (Tabela 4). (2,7,23,34)

	Citocinas	Mediadores	Associação HLA	Associação génica
AAS	TGF- β , TNF- α e IL-18	LTC4, TX-A2 e PGE4	Sem associação	Fc ϵ R1, MS4A2, FCER1G e HNMT
Outro AINE	Sem associação	TX-A1, PgD e LTR1	HLA-DRB1, HLA-B44	Sem associação

Tabela 4. Estudos de associação de polimorfismo genético na hipersensibilidade a AINEs.

7.2. Doença cutânea exacerbada por AINE

A exacerbação da urticária crónica é uma das manifestações cutâneas mais frequentes de reação de hipersensibilidade a AINEs. Em doentes com antecedentes de urticária crónica

espontânea, cerca de 12-30% apresentam exacerbação dos seus sintomas cutâneos crônicos após administração dos AINEs inibidores de COX-1. (23,29)

Nos doentes com urticária crónica os sintomas cutâneos exacerbados por AINEs ocorrem dentro de minutos a 4 horas após a administração do fármaco em causa. (2,22-26,35) As erupções cutâneas, normalmente, desaparecem dentro de poucas horas, mas em algumas situações podem permanecer durante vários dias.

A gravidade dos sintomas induzidos pelos AINEs é dose-dependente e é mais grave quando a urticária crónica está clinicamente muito instável. Pelo contrário, em situações em que a urticária crónica está controlada ou em remissão, as reações induzidas por AINEs são menos frequentes e menos intensas. (2,23,35) A hipersensibilidade a AINEs pode surgir anos depois do início espontâneo da urticária crónica. (2,22,35)

Os doentes com doenças cutâneas exacerbadas por AINEs (DCEA), particularmente aqueles com o diagnóstico de urticária espontânea crónica as exacerbações podem ocorrer com outros desencadeantes, nomeadamente infeções, antibióticos, fatores físicos ou *stress* para além dos AINEs. (2,22) Tal como na DREA, os doentes com DCEA reagem a todos os AINEs inibidores de COX-1 e a evicção deste grupo de fármacos não resolve a urticária crónica subjacente. No entanto, os inibidores seletivos de COX-2 são geralmente bem tolerados nestes doentes. (29,35)

Alguns doentes com manifestações cutâneas também podem desenvolver sintomas respiratórios. Com base em estudos recentes, os doentes com urticária crónica e hipersensibilidade a AINEs, apresentam taxas de incidência de asma e pólipos nasais mais elevadas do que aqueles que apresentam urticária crónica sem DCEA. (23)

As reações cutâneas induzidas por AAS/AINEs em doentes com urticária crónica são mediados por mecanismos não imunológicos, cuja hipersensibilidade tem reatividade cruzada com outros AINEs. (2)

Os mecanismos nestes doentes são semelhantes aos descritos na DREA, ou seja causados pela inibição da COX-1 e o aumento da produção e libertação de cisteinil-leucotrienos pelas células inflamatórias. (1,2,23-25). Além disso, os AAS/AINEs podem aumentar a fosforilação quinase SyK do complexo de sinalização FcεRI, facilitando a ativação dos mastócitos. O aumento da reatividade dos mastócitos pode, também, estar relacionado com a predisposição genética, uma vez que a variante do gene de subunidade FcεRIα (FCER1A-344C>T), é mais comum entre os doentes com DCEA. (7)

7.3. Urticária e/ou angioedema induzida por múltiplos AINEs

A aspirina e os outros AINEs podem induzir urticária, angioedema ou ambos, em indivíduos saudáveis, sem antecedentes de doença cutânea crónica subjacente. As reações de hipersensibilidade cruzada a AINEs podem ocorrer em 3/4 de todos os doentes que apresentam reações cutâneas agudas a AINEs. (2) Até 60% dos doentes com UAIA, apresentam outras doentes atópicas associadas (rinite e asma) e respostas imediatas positivas a testes cutâneos para alérgenos inalantes são comuns entre estes doentes. (1,2,23)

As manifestações cutâneas induzidas após a administração de AINEs incluem preponderantemente lesões eritemato-pápulas generalizadas de dimensões variáveis, associado a prurido, associado a angioedema. (19) As reações cutâneas geralmente surgem na primeira hora após a administração do fármaco, mas em alguns doentes podem surgir entre 1 a 6 horas após. (24)

Apesar de, na maioria das situações, a urticária e o angioedema surgirem simultaneamente, existem casos em que os AINEs induzem apenas angioedema, sem urticária, particularmente o ibuprofeno e diclofenac, e em alguns doentes podem mesmo evoluir para uma reação anafilática. Podem também manifesta-se por angioedema periorbitário isolado. (1,2,15)

No contexto de UAIA os AINEs com inibição potente da COX-1 são os mais reportados e implicados, porém em 20% deste fenótipo clínico os AINEs com menor inibição desta enzima quando administrados em doses elevadas estão também identificados em séries alargadas, nomeadamente o paracetamol na dose de 1g ou superior. (16)

Em doentes com UAIA observa-se uma característica reatividade cruzada entre AINEs quimicamente não relacionados, (1,2,23) mas os inibidores seletivos de COX-2 são geralmente bem tolerados. (1,2,16,18,23,36)

Estudos em adultos, concluíram que os doentes que reagem ao paracetamol têm mais risco de reação aos inibidores de COX-2. Resultados mostraram que até 25% dos doentes intolerantes aos AINEs e ao paracetamol, não toleram, também aos inibidores de COX-2, contrariamente aos 6% dos doentes que toleram ao paracetamol. (10)

Alguns trabalhos sustentam uma associação consistente nestes doentes com o gene *RAD51L1*, envolvido na recombinação homóloga e reparação do DNA. (7)

7.4. Urticária e/ou Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINE

De forma característica, neste fenótipo clínico não existe reatividade cruzada entre AINEs e as HRs para um único ou para uma classe específica do mesmo grupo induzem sintomatologia resultante de uma reação imediata, traduzida por urticária, angioedema e/ou anafilaxia. (1,2) Estes doentes toleram outros fármacos de outras classes e não têm antecedentes de urticária ou asma.

Estima-se que até 30% de todas as reações cutâneas induzidas por AINEs têm subjacente este mecanismo. (2,5) Apesar de todos os AINEs poderem provocar este tipo de reações, as pirazolonas são os mais comuns, seguidas pelo diclofenac e o paracetamol. (2)

A sintomatologia cutânea é muito semelhante aos doentes com UAIA embora de maior gravidade e de instalação mais rápida. Uma característica distinta é porque a anafilaxia é habitual, pelo que o risco clínico é substancialmente acrescido (1,2,5,23) Naturalmente, a via de administração parentérica (ex. metamizol) pode desencadear sintomatologia em segundos ou poucos minutos, mas a maioria dos doentes sob administração oral os sintomas ocorrem caracteristicamente na primeira hora. (1,2,5,23,29)

Os doentes, normalmente, apresentam uma boa tolerância a outros AINEs quimicamente não relacionados, incluindo a aspirina. (2)

A apresentação clínica e o tempo de reação é sugestivo de um mecanismo alérgico tipo 1. Numa pequena proporção de doentes, a IgE específica pode ser detetada nos testes cutâneos, no soro ou nos basófilos do sangue periférico, confirmando uma HRs mediada por mecanismo IgE. (2)

Embora, o fenótipo clínico SNIUAA é uma apresentação pouco frequente no contexto de HRs a AINEs, estes doentes têm merecido um particular interesse na caracterização fisiopatológica. Naturalmente, a histamina desempenha um papel importante na patogénese das reações de tipo I, e variações genéticas nos receptores de histamina podem influenciar a ocorrência de HRs. (6) Recentemente foram demonstradas variantes genéticas funcionais que afectam o metabolismo da histamina, associados a risco de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade a AINEs. (6)

7.5. Reação hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE

As reações de hipersensibilidade tardia na dependência de um único AINE (SNIRD) ocorrem, habitualmente cerca de 24 a 48 horas após a administração do fármaco são pouco frequentes. Constituem um grupo heterogéneo e não existem dados epidemiológicos seguros

relativamente à prevalência, uma vez que a maioria das publicações são casos clínicos. (1,2,5,23)

A sintomatologia tem extrema variabilidade, apesar da pele ser o órgão mais envolvido. As formas de apresentação clínica variam desde formas relativamente benignas, erupções maculopapulares (37), erupções medicamentosas fixas (38-42) com lesões recorrentes sempre que são usados os fármacos responsáveis (2,23,37), reações de fotossensibilidade (37,44) ou de urticária tardia. Para além disso, os AINEs, ainda, podem induzir dermatites de contacto, particularmente implicados o cetoprofeno e o diclofenac. (45)

O eritema fixo medicamentoso geralmente ocorre como uma lesão cutânea única, bem demarcada, manchas ou placas eritematosas rodadas, ocasionalmente com bolhas localizadas. (37,40-42). O metamizol, paracetamol e ácido mefenâmico são os indutores mais frequentes. Já para as erupções maculopapulares o ibuprofeno e naproxeno são os mais reportados.

As reações graves são raras, mas acompanham-se de enorme morbidade e potencial risco de vida, nomeadamente na pustulose exantemática generalizada aguda, TEN/SJS ou síndrome de DRESS. (37,38,46) Os inibidores seletivos da COX-2 têm sido recentemente muito implicados, mas parece ser o paracetamol o AINE mais implicado. (1,47,48)

Neste grupo heterogéneo de SNIRD os mecanismos fisiopatológicos envolvidos é muito abrangente, mas o envolvimento inflamatório por células é preponderante. Na síndrome DRESS com envolvimento multiorgânico de enorme gravidade. A expansão de células CD4⁺ produtores de interferão e outras citocinas determinam um recrutamento de macrófagos alguns destes vêm a diferenciar-se em células epitelioides, com secreção maciça de TNF- α e posterior inflamação com células gigantes multinucleadas. (49)

Nas formas de SJS e TEM a destruição epitelial das membranas mucosas é muito importante, condicionando um processo apoptótico de queratinócitos, vesiculação extensa maioritariamente constituída por células CD8⁺. Esta agressão celular é dependente de

libertação não controlada de TNF- α , granzima B e perforinas que vêm a sensibilizar outras células T se persistir a administração do fármaco. (50)

8. Enquadramento diagnóstico

Na prática a história clínica é determinante para o enquadramento diagnóstico de HRs a AINEs. Obviamente, o diagnóstico baseado apenas na história clínica pode levar a erros de diagnóstico. O sobrediagnóstico de DHRs baseado apenas na história pode levar ao uso de fármacos menos eficazes e mais caros, pelo que pode ser necessária a realização de métodos de diagnóstico objetivos. (1,2,923) No entanto, a disponibilidade e a standardização dos exames laboratoriais são limitadas, pelo que a sua utilidade é frequentemente reduzida.

A história clínica completa, para além de ser útil no diagnóstico, também é essencial para a orientação dos doentes com DHRs, (4) Nos doentes em período de remissão, ou seja, em fase não aguda da reação alérgica, o diagnóstico é dificultado, eventualmente, por serem omissos detalhes cruciais. Naturalmente, em situações agudas, se o doente apresentar sinais que colocam a vida em risco (Tabela 5), o medicamento suspeito deve ser imediatamente interrompido. (1,2,8,23)

Edema Cervico-facial
Disfonia, hipersialorreia (angioedema laríngea)
Hipotensão
Envolvimento e extensão da superfície corporal >60%
Dor abdominal
Lesões alvo atípicas
Sinal de Nikolsky positivo
Epidermólise, vesículas, bolhas
Lesões hemorrágicas ou necróticas
Erosões da mucosa ou lesões aftosas
Sinais sistémicos (febre alta, mal estar)
Leucopenia ou trombocitopenia sanguínea
Eosinofilia
Envolvimento dos órgãos internos: citólise hepática, proteinúria

Tabela 5. Sinais clínicos e biológicos de elevado risco que implicam a interrupção imediata do fármaco.

Idealmente, o diagnóstico específico das reações de hipersensibilidade deve ser realizado 4 semanas após a remissão completa de sinais e sintomas clínicos, uma vez que havendo

necessidade de realização de procedimentos de diagnóstico, estes poderão não ser conclusivos ou determinarem falsos-negativos. Também, doentes estudados em períodos de 6 a 12 meses, alguns testes de hipersensibilidade aos fármacos podem vir a resultar em falsos-negativos. (8)

A seleção dos exames complementares de diagnóstico de HRs baseia-se na manifestação clínica do doente e no mecanismo patogénico eventualmente envolvido. (8)

No enquadramento clínico é importantíssimo os dados cumulativos da literatura, resultantes de provas de provocação específica, efectuadas particularmente no fenótipo clínico mais estudado, DREA. Com efeito foram definidos vários perfis, Tabela 6, que nos permitem equacionar mais claramente os procedimentos complementares. (23)

Perfil resposta clínica	
Clássica	Queda de 20% FEV1 relativamente ao valor basal, associando reação naso-ocular
Asmática	Queda de 20% FEV1 relativamente ao valor basal
Rinítica	Reação naso-ocular exclusiva
Laringoespasma	Estridor laríngeo e/ou disfonia
Sistémica	Sintomas gastrointestinais, eritema, urticária e hipotensão
Negativa	Ausência de reação e de queda do FEV1

Tabela 6. Perfis de reação clínica induzida por provocação específica a AINEs em doentes com DREA.

Para o efeito, não só a história clínica, mas procedimentos laboratoriais in vivo e in vitro são cruciais para estabelecer o diagnóstico definitivo, proceder quando possível à disponibilidade de um fármaco alternativo ou em situações muito particulares, dessensibilização específica.

8.1. História clínica

A história clínica deve ser minuciosa e completa. Durante a anamnese devem ser descritos minuciosamente o espectro e o tempo dos sintomas envolvidos, como por exemplo: o início e todo o processo de desenvolvimento e evolução dos sintomas após a administração do

fármaco, a razão da utilização do fármaco, a marca comercial e substância ativa do fármaco, a dose e a via de administração, a lista da medicação habitual do doente e os antecedentes de reações de hipersensibilidade a fármacos. (1,2,8,23,36) Na recolha de uma história clínica de hipersensibilidade aos AINEs, devem ser obtidas as seguintes informações específicas adicionais: (2)

- Os episódios anteriores e a duração de HRs a outros AINEs;
- O registo dos nomes e doses de AINEs anteriormente tolerados;
- Investigação relativa a outros AINEs tolerados após a reação adversa;
- Antecedentes de doenças crónicas subjacentes, em particular:
 - asma brônquica,
 - rinossinusite crónica,
 - pólipos nasais,
 - urticária/angioedema

A história de hipersensibilidade nem sempre pode ser considerada um indicador fiável para prever uma reação de hipersensibilidade aos mesmo fármaco no futuro, uma vez que o valor preditivo da história clínica está dependente de tipo de reação envolvida pelo que os algoritmos clínicos para prosseguir os procedimentos de diagnóstico, mais adequados, atendendo a dois grandes grupos: doentes com resposta aguda (Figura 6) e tardia (Tabela 7). (1,2,36)

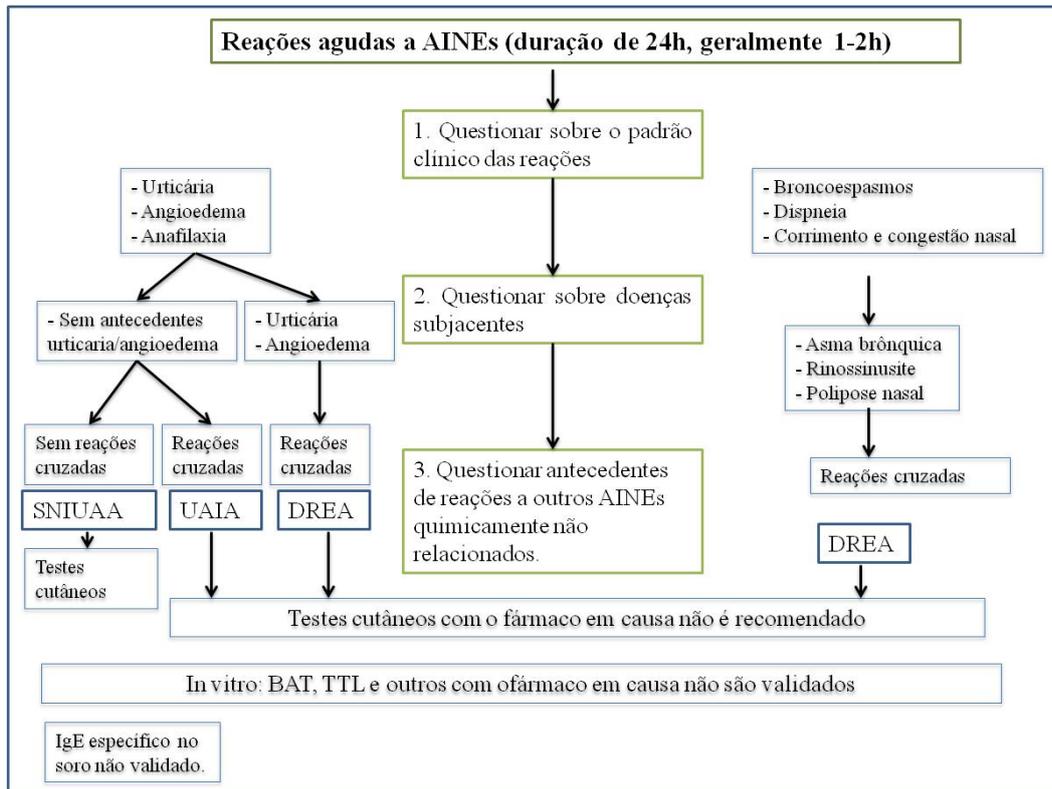


Figura 6. Algoritmo clínico-diagnóstico das reações agudas a AINEs

Tipo Reacção	Testes Patch	Testes intradérmicos com leituras tardias	Prova provocação específica com o fármaco suspeito	Prova provocação com AINE alternativo
Eritema fixo	√ em pele sã e lesada	√	√	√
Erupção maculo papular	√	√	√	√
Alergia fotoalérgica	√ (fotopatch)	∅	√/∅	√/∅
Dermatite contacto	√	∅	∅	∅
Exantema pustular generalizado	√	√ (ponderar)	∅	√
SJS / TEN	√	√ (ponderar)	∅	√

Tabela 7. Procedimentos de diagnóstico a enquadrar em reações tardias a AINEs

Naturalmente os procedimentos diagnósticos devem obedecer aos algoritmos antes referenciados pelo que a sequência e abordagem clínico-laboratorial tem de ser ajustada a cada um dos fenótipos clínicos e às especificidades clínicas de cada doentes, nomeadamente o padrão de gravidade da HRs. Genericamente no estudo da hipersensibilidade a AINEs estão

disponíveis testes *in vivo* e *in vitro*, mas as provas de provocação específica com o alergénio suspeito ou provas de provocação para identificar um fármaco alternativo são os pilares maior nesta temática. Neste contexto, proceder-se-á à descrição das metodologias mais relevantes.

8.2. Testes *in vivo*

Os testes cutâneos em doentes com reações de hipersensibilidade a AINEs têm uma indicação muito limitada, uma vez que na maioria dos doentes o mecanismo fisiopatológico não se adequa aos princípios subjacentes a estes testes *in vivo*, como se descreveu anteriormente.

Os testes cutâneos por picada apenas deverão ser preconizados em doentes com história compatível com SNIUAA e quando implementados deverão sê-lo, sempre, após 4 a 6 semanas da reação. (1,2,23) Os testes cutâneos por picada são realizados no antebraço, e o resultado é considerado positivo quando o diâmetro da pápula for superior a 3 mm do controlo negativo com eritema peri-papular, 20 minutos depois a picada. (9)

Quando pela clínica é suspeita ou foi comprovada reatividade cruzada entre AINEs, a sua realização não está formalmente indicada e não tem interesse diagnóstico (2).

Relativamente aos testes intradérmicos com o fármaco suspeito estão formalmente indicados no estudo de HRs tardias, particularmente nos doentes com o fenótipo clínico compatível com eritema fixo, erupção maculopapular com leituras tardias às 48, 72 e 96 horas, apresentando elevada especificidade, mas baixa sensibilidade. (2) Da mesma forma, devem ser realizados em período de plena estabilização clínica e, também, 4 a 6 semanas após o episódio agudo. Já quanto ao exantema pustular generalizado, SJS ou TEN este procedimento pode ser ponderado se existir estrita necessidade, pelo risco de reação aguda loco-regional durante o procedimento. (2,23)

Os testes epicutâneos com AINE específico não têm a conveniente estandarização, daí o valor relativamente modesto na rendibilidade diagnóstica. Quando preconizados estão

restritos aos fenótipos relativos a doentes com HRs tardias. Em doentes com eritema fixo a fármaco deve ser realizado em pele sã e na superfície da lesão, para comprovar o agravamento intralesional. (51) Obviamente, em doentes com reações presumivelmente fotoalérgicas o fotopatch com o AINE suspeito é determinante para corroborar o diagnóstico, apesar de não estarem estandardizados. O diclofenac, naproxeno e meloxicam são os AINEs mais implicados. (52)

8.3. Testes *in vitro*

Uma vez que as reações de hipersensibilidade aos AINEs podem apresentar tanto mecanismos imunológicos como mecanismos não imunológicos, ainda não existe nenhum teste *in vitro* que possa ser recomendado para o diagnóstico de todos os tipos de reações de hipersensibilidade. (1,2,23)

Apesar da existência de possibilidade de doseamento de IgE específico no soro dos doentes SNIUAA, este ainda não foi aprovado nem tem validação cientificamente comprovada. (2,53) Assim, o enquadramento e procedimentos para diagnóstico devem ser baseado na história e manifestações clínicas e, quando aplicado, a utilização dos exames complementares *in vitro*. Atualmente, existem uma grande variedade de testes *in vitro* para avaliação das reações de hipersensibilidade a fármacos, dependendo dos mecanismos envolvidos (mediada por IgE ou por células T), procurando minimizar as provas de provocação que são morosas e têm reais riscos. (46) Porém, todos os testes que de seguida se mencionam não estão validados e não têm uma aplicação de rotina no diagnóstico de HRs a AINEs. (1,2,23)

a. Teste de ativação de basófilos

O diagnóstico *in vitro* de DHRs, nos últimos anos têm sofrido grande evolução, principalmente devido ao grande avanço e integração de novas tecnologias, tais como a

citometria de fluxo, que permite a análise de vários tipos celulares, mesmo quando existem em números reduzidos no sangue periférico (como é o caso dos basófilos). A utilização dos basófilos para o estudo das reações mediadas por IgE pode ser útil no diagnóstico de HRs, uma vez que os basófilos e mastócitos são as células efectoras em algumas destas reações. (8,54) Os basófilos contem grânulos (mediadores pré-formados, como a histamina, ou formados de novo, como é o caso dos leucotrienos sulfureto) no seu interior que podem ser libertados após a ativação pelo antigénio específico da IgE que recobre a sua superfície. Após este processo ocorre a expressão ou sobre-expressão de ativação de algumas moléculas nas membrana celular, o que pode ser avaliado por citometria de fluxo. (54)

O teste de ativação de basófilos (TAB) baseia na identificação de basófilos através da fixação de anticorpos monoclonais contra moléculas diferentes, tais como o receptor de IgE; o CD123 (receptor de IL-3), com fluorcromo anti-HLA-DR ou anti-CCR3. (46) Os marcadores mais estudados são o CD193, CD203c e CD63 e alguns centros têm enorme experiência e diferenciação nestes estudos. (54)

A associação deste teste com a identificação de marcadores de ativação de células, tais como CD63 e CD203c, permite uma melhor eficácia no diagnóstico. Juntamente com este método, ainda, podem ser quantificadas mediadores como leucotrienos de sulfureto que são libertados pelos basófilos no processo de ativação. (46) A molécula de CD63 é uma proteína granular de 53 kDa (54), que é expresso não só nos grânulos basófilos mas também em células dentríticas, monócitos, macrófagos e plaquetas. (17,54) A expressão deste marcador correlaciona-se com a desgranulação e libertação de histamina, o que faz do CD63 o marcador ideal para aferir ativação dos basófilos face ao AINE suspeito na clínica. (54) Porém, existem alguns resultados falso-positivos devido ao marcador CD63 estar expresso também noutras células, tal como antes mencionado. (17)

Assim, a marcação simultânea de CD63 e CD203c têm sido amplamente usados como marcadores de ativação de basófilos, pelo facto de estes aumentarem a sua expressão após ativação dos basófilos. (17) Também, foi demonstrado que a utilização em combinação de CD193⁺ e CD203c⁺, com exclusão de células mortas através dos marcadores CD63⁺ tornaria mais sensível e específica a seleção dos basófilos. (17)

A estimulação *in vitro* com o alergénio é feito com o sangue periférico incubado com o fármaco suspeito durante 15-40 minutos a 37° C. (46) Posteriormente as células são fixadas com anticorpos monoclonais e usados dois controlos e os resultados analisados por citometria de fluxo. (54)

Segundo estudos multicêntricos da Rede Europeia de Alergia aos fármacos, o BAT apresenta respostas heterogéneas em grupos diferentes, interferindo na sensibilidade e especificidade deste, devido a dois factores, tais como as condições clínicas diferentes entre os indivíduos e a variação técnica entre os indivíduos, levando assim a resultados discordantes. Para o diagnóstico de HRs a AINEs, recomenda-se que o BAT seja efetuado, pelo menos, duas semanas após a manifestação das reações, mas não mais de 6 meses, uma vez que os resultados negativos não se correlacionam com a tolerância ao fármaco. (54)

Esta técnica *in vitro* permite a avaliação, com elevada sensibilidade e especificidade, doentes com reações seletivas mediadas por IgE a metamizol. Assim sendo, estes doentes parecem poder evitar uma prova de provocação específica para diagnóstico. Se alguns autores sustentam, apesar da controvérsia, a pertinência desta técnica no enquadramento diagnóstico de doentes com HRs a AINEs, parece consensual que esta técnica tem muita reduzida sensibilidade para diclofenac, uma vez que este fármaco induz desgranulação de basófilos, excluindo a ativação e expressão de CD63 na superfície. (17,54)

A sensibilidade do BAT depende, claramente, das enormes variações interpessoais da expressão de recetores de IgE de alta afinidade em basófilos, da própria regulação negativa na

ativação mediada pela própria IgE e pela contaminação com monócitos, dificultando, pois, a sua recolha seletiva para manipulação *in vitro*.(17)

Assim o BAT não parece ser útil na avaliação dos doentes com UAIA, uma vez que apesar da sensibilidade ser alta, a sua baixa especificidade torna este teste pouco sólido, sendo no entanto de utilidade em doentes com SNIRD. Porém, como referido, a combinação de CD193 e CD203c como marcadores de seleção de basófilos e a exclusão de células mortas com o marcador CD63 da análise de citometria são métodos promissores. (17)

É importante salientar que o resultado de um estudo BAT não pode, jamais, ser desfasado do contexto clínico e requer uma elevada especialização e experiência técnica para que possa vir a ser padronizado e rotineiramente aplicado.

b. Testes celulares

Apesar da literatura confirmar que as reações tardias aos fármacos são mediadas por linfócitos T efectores, do tipo Th1, com base no envolvimento dos factores de transcrição, citocinas e produção de quimoquinas, o fato de existir um número elevado de manifestações clínicas heterogéneas indica que podem estar envolvidos diferentes mecanismos com diferentes subconjuntos de células e mediadores. (54)

Assim, inúmeras técnicas laboratoriais estão propostas para o estudo de doentes com estes fenótipos clínicos de respostas tardias.

O teste de transformação linfocitária (TTL) foi um dos primeiros testes *in vitro* a ser proposto para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade tardia aos fármacos. No entanto, o seu papel na avaliação dessas reações tem sido muito questionada nos últimos anos. Apesar disso, as recentes e potenciais indicações TTL em conjunto com a necessidade de um teste *in vitro* tem merecido, de novo, algum interesse, particularmente com uma modificação técnica, incluindo para o efeito células dendríticas derivadas de monócitos. (54,55)

A sensibilidade e especificidade para AINEs é muito limitada e apenas parece ter eventual interesse para NSAID diclofenac, celecoxib, paracetamol ou metamizol. (55)

Quando preconizado o TTL depende, naturalmente do perfil clínico da reação, sendo que deverá realizar-se num intervalo de até uma semana para o estudo de doentes com SJS, TEM ou erupção máculo papular e entre as 5 e 8 semanas em doentes com DRESS. (54)

A técnica de ELispot baseia-se na detecção de citocinas, bem como marcadores citotóxicos libertados por células estimuladas por fármacos, captadas por um anticorpo imobilizado e demonstrado por um anticorpo secundário. A secreção de citocinas (IFN- γ) ou grânulos citotóxicos (granzima B) é detetada, *in vitro*, em resposta à reação induzida fármaco em estudo. Este teste revelou uma sensibilidade e especificidade elevada, embora existam casos em que os resultados não se correlacionam com os resultados de TTL. Assim sendo, esta técnica pode complementar a anterior no diagnóstico de reações de hipersensibilidade tardia a fármacos. (54, 56)

c. Doseamentos em meios biológicos

Outros procedimentos, apesar de pouco disponíveis na maioria dos centros, mesmo os mais diferenciados, podem ter utilidade no enquadramento diagnóstico nas HRs a AINEs. Efetivamente é possível demonstrar a presença de níveis elevados de LT-E4 na urina ou no estudo do condensado brônquico ou em outros meios, como lavado bronco-alveolar, expetoração induzida ou na saliva. (1,2,23) Esta elevação é dependente da sobre-expressão da 5-lipoxigenase dependente do AINE.

Em sentido oposto pode ser comprovada a deficiente produção de Pg-E2 pelas células epiteliais das vias aéreas ou reduzida produção e libertação de lipoxina A4 em leucócitos circulantes. (23)

Estudos celulares de tecidos, particularmente nos fenótipos de HRs tardias podem ter enorme interesse na monitorização da doença, mas os resultados são pouco consistentes face ao número reduzidos de trabalhos e de doentes incluídos. (54)

8.4. Prova de provocação

A prova de provocação específica persiste o *gold standard* no diagnóstico de HRs, mas é morosa necessita de monitorização continua, tem óbvios riscos clínicos, requer a realização obrigatoriamente em ambiente hospitalar, pelo que estes fatores a restringem apenas, a centros especializados e com elevada diferenciação. (1,2,8,23)

As provas de provocação específica consistem genericamente em 4 tipos, dependendo da via de administração: oral, brônquica, nasal e intravenosa, esta última sem aplicação na Europa. (23)

a. Prova de provocação oral

A prova de provocação oral específica (PPO) com os AINEs pode ser preconizada em 4 principais situações: confirmação de diagnóstico, confirmação ou exclusão de reatividade cruzada com outros AINEs, necessidade de empreender uma dessensibilização ou para testar a tolerância do fármaco alternativo. (1,2,8,20,21,23)

Para além disso, consideram-se indicações adicionais, estudos epidemiológicos para aferir a prevalência de HRs a AINE específico; investigação clínico-laboratorial de mediadores ou células no decurso de uma reação; estudo de fenótipos pouco frequentes, como seja o edema periorbitário isolado; estudos funcionais para caracterização patogénica; determinar e aferir reatividade cruzada entre distintas moléculas de classe ou de grupo. (23)

Naturalmente, mesmo que obrigatoriamente efetuada em ambiente hospitalar e altamente diferenciado existem situações que representam contra-indicações: patologia respiratória

grave; patologia infecciosa ativa; distúrbios psiquiátricos; indivíduos em que os AINEs condicional efeitos secundários não consentâneos com a sua situação clínica; história de anafilaxia grave (exceptuando situações muito especiais particulares); gravidez; e síndromes tardios (particularmente no SJS, TEM, DRESS). (1,2,20,21,23)

Na Figura 7 apresenta-se o algoritmo em doentes com clínica de HRs agudas a AINEs.

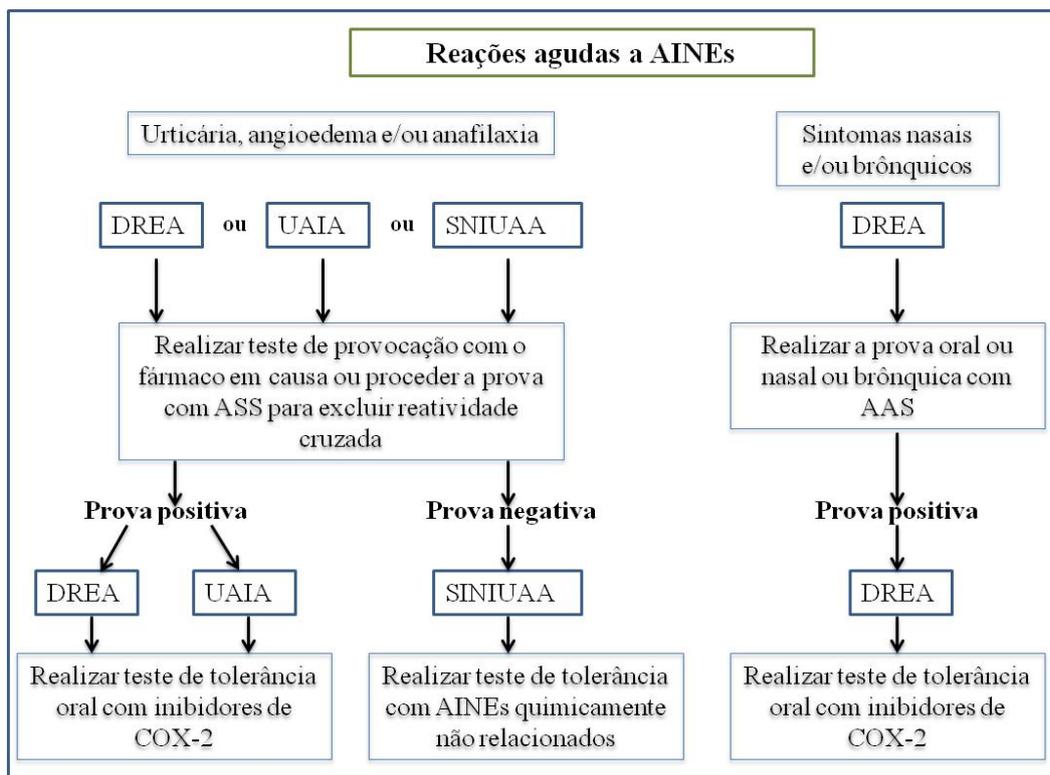


Figura 7. Algoritmo de enquadramento da PPO em doentes com reações de hipersensibilidade aguda a AINEs

A PPO apresenta um valor preditivo positivo de cerca de 100%, pelo que um resultado positivo confirma o diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs. O valor preditivo negativo é de 97.8%, possibilitando o uso de AINEs na maioria dos doentes com história suspeita de hipersensibilidade aos AINEs. (1,2)

Antes da realização da prova deverá atender-se à medicação crónica do doente e suspender, quando em curso os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, anti-colinérgicos, anti-

histamínicos H1 e beta-2 agonistas pelo menos por um período de 24 horas. Qualquer comorbidade ou doença de base devem estar controladas tanto quanto possível. Deve ser realizada uma prévia cateterização venosa para administração de fármacos em situação de agudização, o doente deve ter uma estrita monitorização dos seus parâmetros vitais e devem estar reunidas todas as condições para suporte avançado. (23)

Idealmente, a PPO deveria ocorrer em dupla ocultação, mas por motivos estritamente logísticos o tempo requerido é muito excessivo pelo que implicaria uma prova com uma duração de vários dias.

Dependendo do perfil clínico do doente, com ou sem expressão respiratória, a PPO vai determinar para além da avaliação clínica em sentido estrito e avaliação de sinais e sintomas compatíveis com uma HRs ao AINE em estudo, o controlo funcional com espirometria e/ou rinometria e/ou outros parâmetros mais grosseiros (Peak Flow Meter ou Nasal Peak Inspiratory Meter) terão de ser equacionados. (1,2,20,21,23)

Ø Fenótipo com expressão respiratória

Particularmente nos doentes com DREA, apesar de não existir um protocolo universalmente aceite na comunidade científica, todos os centros preconizam a garantia da indispensabilidade de estabilização funcional e requer 2 a 4 dias para execução. Na Tabela 8 apresentam-se os protocolos mais comuns para PPO com ácido acetil-salicílico e outros AINEs (23,57,58)

	AAS			AINEs					
	A	B	C	Diclofenac	Paracetamol	Meloxicam	Nimesulide	Celecoxib	Etoricoxibe
Dia 1	Placebo Placebo Placebo	Placebo Placebo	Placebo	Placebo Placebo	Placebo Placebo	Placebo Placebo	Placebo Placebo	Placebo Placebo	Placebo Placebo
Dia 2	30mg; 60mg; 100mg	50mg; 100mg	10mg; 27mg; 44mg; 117mg; 312mg; 500mg	5mg; 25mg;	50mg; 100mg; 200mg;	3,75mg; 7,5mg;	5mg; 25mg;	100mg	30mg
Dia 3	150mg; 325mg; 650mg	200mg; 400mg		50mg; 100mg	400mg; 800mg	15mg	100mg	100mg	30mg
Dia 4		800mg							

Tabela 8. Protocolos de provocação a AAS e outros AINEs. A (23); B (57); C (58); AINEs (57)

De forma comum a estes protocolos resulta que o primeiro dia o doente é sempre submetido à administração de placebo com intervalos a cada 2 a 3 horas e avaliação funcional a cada 30 a 60 minutos. A variabilidade do FEV1 nunca deve exceder os 10%. Nos dias em que se administra ativamente o fármaco a dose depende da sintomatologia e gravidade que determinou o estudo. A dose administrada de forma fracionada deverá atingir uma dose cumulativa próxima da dose terapêutica diária ajustada à idade/peso e idealmente deverá ser administrada no dia subsequente em dose única.

A prova é interrompida sempre que ocorram sintomas em qualquer órgão ou sistema e sempre que se observe uma queda de pelo menos 20% do valor do FEV1 relativamente ao valor basal.

Naturalmente, ocorrendo sintomas devem ser revertidos com o tratamento conveniente.

Uma PPO negativa, mas em que existe forte presunção clínica no AINE em estudo deverá ser repetida posteriormente.

Ø Fenótipo com expressão cutânea

Os princípios gerais são idênticos aos reportados anteriormente, em doentes com DREA, mas os protocolos de aumento de doses são menos complexos e mais rápidos, Tabela 9. O início da PPO com placebo, raramente é contemplado, reservando-se para doentes com enorme instabilidade psico-emocional. (23)

	Celecoxib	Paracetamol	Piroxican	Diclofenac	Dipirona	Ibuprofeno	AAS
Dia 1	100mg; 200mg	100mg; 250mg; 500mg; 1g	10mg; 20mg	25mg; 50mg	50mg; 100mg; 250mg	50mg; 100mg; 200mg; 400mg	50mg; 100mg
Dia 2	30mg; 60mg; 100mg	50mg; 100mg	10mg; 27mg; 44mg; 117mg; 312mg; 500mg	5mg; 25mg	575mg	600mg;	250mg; 500mg

Tabela 9. Protocolos de provocação oral em doentes com manifestações cutâneas

O intervalo de administração de doses é a cada 2 horas e deve ser requerida uma avaliação 24 horas depois, nos doentes com suspeita de HR a AAS com história prévia de urticária crónica. (23,59,60)

Em ambos os protocolos o objetivo poderá consistir em confirmar o diagnóstico definitivo para o AINE em estudo ou procurar uma molécula alternativa que o doente possa tolerar sem indução de reação.

Globalmente, muitos doentes com história de HRs a inibidores da COX-1 toleram inibidores seletivos da COX-2. Alguns estudos demonstram que crianças que apresentam anafilaxia a paracetamol toleram habitualmente inibidores da COX-1. (1,2,23) Em situações clínicas com

reações de HRs a todas as classes a anti-inflamação fica restrita aos corticosteroides, a serem prescritos quando necessário.

b. Prova de provocação nasal

A prova de provocação nasal com acetilsalicilato de lisina é um método alternativo para demonstração da sensibilização a AAS em doentes com clínica de DREA. (61) Esta molécula sob a forma liofilizada a dose de 1800mg corresponde a 1000mg de AAS. Em doentes com formas graves ou instáveis de asma é um método mais seguro e reprodutível, mas para além dos scores clínicos deverá ser monitorizada com rinometria acústica para demonstrar e avaliar a repercussão da função nasal. Pode, também, de forma complementar ser efetuada uma monitorização espirométrica em paralelo.

Neste método a dose inicial de provocação é de 29mg de acetilsalicilato de lisina (equivalente a 16 mg de AAS) aplicada no corneto inferior e a avaliação funcional realizada a cada 20 minutos, sendo considerado positiva se determinar uma queda de pelo menos 25% do volume nasal basal.

As provas de provocação brônquica e injectável têm enormes riscos pelo que não têm aplicabilidade, nem estão validadas. (23)

9. Enquadramento terapêutico

É importante definir as HRs a AINEs para que possa ser instituída medidas preventivas necessárias. Nos doentes com maior risco os polimedicados e os múltiplos fármacos e os que têm antecedentes de HRs a múltiplos fármacos de vários grupos farmacológicas. (8)

Todos os casos suspeitos ou confirmados devem ser sujeitos a um registo obrigatório no CPARA (Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas), independentemente do grupo etário bem como da identificação do agente causal, respeitando assim a norma “Registo de Alergias e Outras Reações Adversas, nº 002/2012, atualizada a 11/08/2015, DGS (62) e em caso de existir história de anafilaxia deve atender-se às Normas de Orientação Clínica da Direção Geral de Saúde/Ordem dos Médicos. (63,64)

Todos os doentes, uma vez diagnosticados, deverão ser portadores de cartão identificativo para minimizar riscos futuros.

Não existe um tratamento de fundo para além do controlo célere da reação aguda, com os meios e procedimentos específicos a cada situação clínica, pelo que a estratégia assenta genericamente em medidas preventivas.

9.1. Alternativa terapêutica

Uma vez identificados o fármaco ou fármacos indutores da HR a AINE deverão ser empreendidas medidas para definir um fármaco alternativo, muito dependente da reatividade antes mencionada.

Nos doentes com hipersensibilidade a AINES preponderantemente inibidores da COX-1 a nimesulida e o meloxicam são frequentemente fármacos alternativos bem tolerados em doentes adultos. De um modo geral os inibidores seletivos da COX-2 são alternativas habitualmente bem toleradas, mas é sempre exigida uma PPO em ambiente hospitalar para garantir a tolerabilidade. (2,23,48)

Porém, em crianças com idades inferiores a 12 anos não existem no mercado nacional alternativas terapêuticas. (20) Esta situação é particularmente relevante em crianças que apresentam HR a paracetamol. (1)

Naturalmente, uma vez identificado e comprovada a segurança do fármaco alternativo, o doente deve sempre acompanhar-se de cartão identificador com essa informação.

9.2. Dessensibilização

Nos doentes alérgicos a fármacos insubstituível no tratamento da sua doença, deve ser considerada a possibilidade de dessensibilização. Genericamente, são disso exemplo inúmeras situações clínicas em que esta situação se coloca: sulfonamidas em doentes HIV positivo; quinolonas em alguns doentes com fibrose quística; pacientes com patologia cardíaca ou patologia inflamatória crónica com necessidade de AINEs. (8)

Atualmente a dessensibilização oral com aspirina foi estabelecido como um método terapêutico eficaz e seguro (65-67), principalmente nos doentes com asma moderada a severa e/ou obstrução nasal que não respondem ao tratamento com corticosteróides tópicos e terapêutica com antagonistas dos recetores de leucotrienos. Além disso, a dessensibilização oral com aspirina pode ser realizada, também, em doentes com pólipos nasais que requerem múltiplas cirurgias e doentes que necessitam o controlo da doença com corticosteróides sistémicos a longo prazo. (33)

A dessensibilização oral com aspirina podem, ainda, beneficiar os doentes com DREA que necessitam de aspirina ou outros inibidores de COX 1 para a prevenção secundária de doenças cardiovasculares (doença da artéria coronária) tromboembólicas (67) ou reumáticas. Após a dessensibilização os doentes têm demonstrado melhorias sintomáticas significativas e reduções notáveis do uso de corticosteróides sistémicos e nasais, mas deverão manter, sem interrupções a dose diária preconizada e atingida em ambiente hospitalar. (65)

Vários estudos têm provado a eficácia da dessensibilização com aspirina e terapia contínua com aspirina em doentes com DREA, e melhorias significativas na sintomatologia e na qualidade de vida, com diminuição de incidência de pólipos nasais e sinusite, e consequente a redução do uso de corticosteroides orais e da necessidade de cirurgia sinusal. Os efeitos benéficos da dessensibilização com aspirina e terapêutica contínua com a aspirina são observados após 4 semanas de tratamento. (65,66)

Apesar de os mecanismo envolvidos na terapêutica contínua com a aspirina em doentes com DREA não ser conhecida, é sabido que existe uma melhoria imediata na desregulação do metabolismo da via do ácido araquidónico, com redução de níveis de cisteinil-leucotrienos e os seu receptores, bem como a diminuição de IL-4 indutores de expressão de leucotrienos por inibição de tradução de sinal do factor de transcrição e o ativador de transcrição. (66)

Os protocolos de dessensibilização devem estar restritos a Centros com elevada diferenciação técnico-científica e com experiência nesta técnica que requer elevados níveis de exigência e com a presença de toda uma equipa que possa intervir a qualquer momento.

Os procedimentos e os critérios de segurança são os anteriormente referidos nas PPO em doentes com patologia respiratória associada. As contraindicações formais são:

- História de anafilaxia grave induzida por AAS ou outro AINE
- Doença cardíaca, digestiva, hepática ou renal graves e/ou muito instáveis
- Infeção respiratória ativa ou nas últimas 4 semanas
- Gravidez
- Reações de HR tardias

A realização prévia e obrigatória em período anterior de PPO com AAS é mandatória para aferir a dose a que esse doente reagiu. (65)

Esse valor é determinante para a programação da dose inicial com que se inicia o tratamento.

O protocolo consiste na administração oral de doses crescentes de aspirina em 2 ou 3 dias, até

atingir a dose de 650mg ou aquela requerida para a situação clínica em função da idade e peso.

10. Conclusão

A hipersensibilidade a fármacos é uma reação adversa a um determinado fármaco, altamente variável no que diz respeito a frequência e a gravidade. Estas reações podem ser causa de grande preocupação para médicos e doentes, uma vez que algumas reações podem ser graves ou potencialmente fatais, de que são exemplo choque anafilático ou a necrose epidérmica tóxica. A tentativa do desenvolvimento de testes capazes de prever a susceptibilidade individual continua a ser uma das vias de investigação. Vários estudos revelaram um enorme espectro clínico das reações de hipersensibilidade induzidas por AINEs, que refletem provavelmente da existência de doentes específicos em determinadas populações, levando a grandes modificações na classificação dessas reações. A história clínica positiva não é o suficiente para fazer o diagnóstico de alergia aos fármacos.

As intervenções terapêuticas passam pela confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs, pela caracterização do tipo de reação, pela prevenção da exposição aos fármacos implicados na reação de hipersensibilidade e pela procura de alternativas terapêuticas, o que tem vindo a ser possibilitado pelo o desenvolvimento de novos fármacos. Em alguns casos seleccionados, está indicada a realização de protocolos de dessensibilização oral com a aspirina para terapêuticas de manutenção, um procedimento que se tem revelado eficaz e seguro quando realizado corretamente e sob controlo especializado.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço aos meus familiares, às pessoas próximas e amigos por todo o apoio, confiança e orgulho que sempre demonstraram por mim.

Queria também dirigir os meus sinceros agradecimentos ao Prof. Doutor Celso Pereira, por todas as suas orientações sugestões, acompanhamento, apoio e incentivos permanentes durante toda a realização deste trabalho.

Gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Frederico Regateiro, pela colaboração crítica dada desde sempre a este trabalho. Toda a disponibilidade, apoio, carinho e compreensão dispensados que contribuíram decisivamente para a concretização deste trabalho.

11. Bibliografía

1. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):259–69.
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*. 2013;68:1219–32.
3. Woessner KM, Castells M. NSAID Single-Drug-Induced Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):237–49.
4. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):126–38.
5. Kowalski ML. Classification of Reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs *Immunol Allergy Clin NA*. 2013;33(2):135–45.
6. Ayuso P, Blanca M, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Dona I, Salas M, et al. Variability in histamine receptor genes HRH1, HRH2 and HRH4 in patients with hypersensitivity to NSAIDs. *Pharmacogenomics*. 2013;14(15):1871–8.
7. Cornejo-García JA, Liou L-B, Blanca-López N, Doña I, Chen C-H, Chou Y-C, et al. Genome-wide association study in NSAID-induced acute urticaria/angioedema in Spanish and Han Chinese populations. *Pharmacogenomics*. 2013;14(15):1857–69.
8. Kevin Park, B; J Naisbitt, Dean; Demoly P. Drug Hypersensitivity. *Med Clin North Am*. 2012;90(1):233–60.
9. Vezir E, Erkocoglu M, Civelek E, Kaya A, Azkur D, Akan A, et al. The evaluation of drug provocation tests in pediatric allergy clinic: A single center experience. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):156–62.
10. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):156–62.
11. Asero R. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: What differentiates patients with and without underlying chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(2):114–8.
12. Blanca-López N, Doña I, Perkins JR, Canto G, Cornejo-García JA, Blanca M. Multiple Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Cutaneous Disease: Relevance, Natural Evolution and Relationship with Atopy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):147–8.
13. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respir Med*. 2013;107(7):967–74.
14. Calado G, Gaspar Marques J, Chambel M, Martins P, Leiria Pinto P. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides em doentes asmáticos com idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2012;20(4):273–80.
15. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, Faudel A, Parat S, Nicolas JF, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2013;110(4):263–6.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, Gómez F, Fernández J, Zambonino M a., et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: A 12-year follow-up study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(4):438–44.

17. Ariza, A; Fernandez, T D; Dona, I; Aranda, A; Blanca-Lopez, N; Melendez, L; Canto, G; Blanca, M; Torres, M J; Mayorga C. Basophil Activation after Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Stimulation in Patients with Immediate Hypersensitivity Reactions to These Drugs. *Cytom part A*. 2014;85A(6):400–7.
18. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):725–9.
19. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1097–109.
20. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy*. 2013;68(12):1555–61.
21. Zambonino M a, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):151–9.
22. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363–371.
23. Ortega Rodríguez NR, Enríquez JQ, Lázaro JF, Colom LP. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. In *Tratado de Alergología*. Eds A Peláez Hernández, IJ Dávila González. Ergon Editores, Madrid. 2007. 1461-81.
24. Blanca-Lopez N, Torres MJ, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):85–91.
25. Quiralte J, Avila-Castellano R, Cimbollek S. A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: New patients, new challenges. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(6):814–5.
26. Cornejo-Garcia JA, Blanca-López N, Doña I, Andreu I, Agúndez J a G, Carballo M, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):971–80.
27. Shahbaz-Samavi M, McKenna F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Immunology*. Third Edit. Elsevier; 2008. p. 1307–16.
28. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(2):48–53.
29. Um SJ, Lee SK, Kim YH, Kim KH, Son CH, Roh MS, Lee MK. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:556-62.
30. Tohyama M, Hashimoto K. Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:376-82.
31. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432–436.
32. Cho K-S, Soudry E, Psaltis AJ, Nadeau KC, McGhee SA, Nayak J V., et al. Long-term Sinonasal Outcomes of Aspirin Desensitization in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 2014;151(4):575–81.
33. Krouse HJ, Krouse JH. Samter's Triad to Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Historical Perspective and Current Clinical Practice. *ORL Head Neck Nurs*. 2015;33(4):14-8.
34. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, Barbaud A, Nakonechna A, Cernadas J, et al. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy* 2016;71(4):443-62

35. Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondon C, Campo P et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428–1433.
36. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245–51.
37. Patel MR, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:430.
38. Balta I, Simsek H, Simsek GG. Flurbiprofen-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(1):106–8.
40. Sopo SM, Giorgio V, Calvani M, Mistrello G, Onesimo R. Fixed drug eruption due to ibuprofen with patch test positive on the residual lesion Injection site reaction to adalimumab : 2012;203–4.
41. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Zulaica A. Multifocal fixed drug eruption probably induced by mefenamic acid. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jan;104(1):85-7
42. Ponce V, Muñoz-Bellido F, Moreno E, Laffond E, González A, Dávila I. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib. *Contact Dermatitis*. 2012. p. 107–8.
43. Arochena L, Zafra MP, Fariña MC, Del Pozo V, Fernández-Nieto M. Acute generalized exanthematic pustulosis due to ibuprofen. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2013;110(5):386–7.
44. Foti C, Cassano N, Vena GA, Angelini G. Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatitis* 2011;64:181–183.
45. Barbaud A. Contact dermatitis due to topical drugs. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:527–536.
46. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:206–213.
47. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917–924.
48. 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*. 2013;45(1):3–6.
49. Criado PR, Criado RFJ, Avancii JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An. Bras. Dermatol*. 2012;87(3):435-49.
50. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, Alvarez J, Romano A, Juarez C, Blanca M. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:155-61.
51. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209–216.
52. Hindsén M, Isaksson M, Persson L et al. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal objects. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:215–9.
53. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293–7.

54. Sanz ML, Mayorga C, Martínez-Aranguren R, Gamboa Pm. Drug Hypersensitivity. In *Allergic Diseases - Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment*. Celso Pereira (Ed.). Intech, Rijeca, Croatia. 2004; 261-78.
55. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809-20.
56. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, et al. In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy*. 2010;65(3):376-84.
57. Faria E. Diagnóstico de Alergia a Drogas: atualização. *Rev Bras Alerg. Imunopatol*. 2008; 31(4):133-8.
58. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111–1118.
59. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245–51.
60. Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D'Antonio C, Calamari AM, Poppa M, et al. Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with urticaria/angioedema reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(5):421–6.
61. Muñoz-Cano R, Bartra J, Sanchez-Lopez J, Picado C, Bissinger I, Valero A. Acoustic rhinometry and aspirin nasal challenge in the diagnosis of aspirin-intolerant asthma: clinical finding and safety aspects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(3):307-12.
62. Norma Orientação Clínica nº 002/2012, Registo de Alergias e Outras Reações Adversas. atualizada a 11/08/2015. www.dgs.pt; 1–4.
63. Norma Orientação Clínica nº 014/2012 DGS/OM, Anafilaxia: Abordagem Clínica. atualizada a 18/12/2014. www.dgs.pt; 1–20.
64. Norma Orientação Clínica nº 004/2012, Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. atualizada a 18/12/2014. www.dgs.pt; 1–12.
65. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180–6.
66. Burnett T, Katial R, Alam R. Mechanisms of Aspirin Desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):223–36.
67. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):25–30.