

Reações respiratórias agudas desencadeadas por AINEs nos pacientes com urticária crônica espontânea exacerbada por AINEs

Acute respiratory reactions triggered by NSAIDs in patients with NSAID-exacerbated chronic spontaneous urticaria

Mariele Morandin Lopes¹, Pamella Diogo Salles¹, Jorge Kalil¹,
Antonio Abilio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: Até 30% dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) exacerbam com anti-inflamatório não esteroidal (AINE). Estas são reações de hipersensibilidade não imunológicas atribuídas a propriedades farmacológicas destes medicamentos. A hipersensibilidade aos AINEs pode estar associada a uma urticária mais grave ou mais prolongada. Aproximadamente 10% dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs também apresentam sintomas respiratórios após a exposição aos AINEs (chamadas de reações mistas). **Objetivo:** Avaliar a presença de manifestações respiratórias após o uso de AINE nos pacientes com UCE exacerbada por AINEs. **Métodos:** Neste estudo retrospectivo, os prontuários eletrônicos de pacientes com UCE exacerbada por AINEs atendidos em um hospital terciário foram revisados. Os pacientes sem história de exacerbção ou que não sabiam referir o uso ou a piora dos sintomas com AINEs foram excluídos. Foram avaliados sintomas respiratórios agudos desencadeados pelos AINEs e sintomas respiratórios crônicos, concomitante a UCE. **Resultados:** Foram avaliados 92 pacientes, sendo 90% do sexo feminino, média de idade de 52 anos e tempo de doença de 12,9 anos. Os AINEs mais comuns foram a dipirona (65,2%) e o diclofenaco (33,7%). A história de sintomas respiratórios agudos associados ao quadro cutâneo, após a exposição ao AINE, estava presente em 13% dos pacientes. Quarenta pacientes (43,5%) apresentavam rinite crônica e, destes, 13 pacientes (32,5%) possuíam também diagnóstico de asma, e 2 (5%) apresentavam pólipos nasais. Os sintomas respiratórios agudos foram mais frequentes nos pacientes com rinite crônica (22,5%) quando comparados com os pacientes sem doença respiratória crônica (5,8%). **Conclusões:** O presente estudo mostrou que 13% dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs também apresentavam sintomas respiratórios agudos após o uso de AINEs, sendo denominados pacientes com reações de hipersensibilidade mista ou "blended reactions". Destes, 75% apresentavam doença respiratória crônica de base.

Descritores: Asma induzida por aspirina, urticária, angioedema.

ABSTRACT

Introduction: Up to 30% of patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) exacerbate with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These are non-immunological hypersensitivity reactions attributed to the pharmacological properties of these drugs. Hypersensitivity to NSAIDs may be associated with more severe or long-lasting urticaria. Approximately 10% of patients with NSAID-exacerbated CSU also present respiratory symptoms after exposure to NSAIDs (the so-called "blended reactions"). **Objective:** To evaluate the presence of respiratory manifestations after the use of NSAIDs in patients with NSAID-exacerbated CSU. **Methods:** In this retrospective study, the electronic medical records of patients with NSAID-exacerbated CSU seen at a tertiary hospital were reviewed. Patients without a history of exacerbation or who did not know whether they had used NSAIDs or whether their symptoms worsened after the use of NSAIDs were excluded. Acute respiratory symptoms triggered by NSAIDs and chronic respiratory symptoms coexisting with CSU were assessed. **Results:** A total of 92 patients were evaluated; 90% were female, mean age was 52 years, and disease duration was 12.9 years. The NSAIDs most commonly used were dipyrone (65.2%) and diclofenac (33.7%). History of acute respiratory symptoms associated with the cutaneous condition after exposure to NSAIDs was present in 13% of the patients. Forty patients (43.5%) had chronic rhinitis; of these, 13 patients (32.5%) also had a diagnosis of asthma, and 2 (5%) presented nasal polyps. Acute respiratory symptoms were more frequent in patients with chronic rhinitis (22.5%) when compared to patients without any chronic respiratory disease (5.8%). **Conclusions:** The present study showed that 13% of the patients with NSAID-exacerbated CSU also presented acute respiratory symptoms after the use of NSAIDs, i.e., they were patients with mixed hypersensitivity reactions or "blended reactions." Of these, 75% presented an underlying chronic respiratory disease.

Keywords: Asthma aspirin-induced, urticaria, angioedema.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submissão em 03/01/2018, aceite em 22/02/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):130-5.

Introdução

Urticária crônica espontânea (UCE) refere-se à urticária crônica em que o aparecimento das lesões não é desencadeado por fatores consistentes ou identificáveis, e exclui as urticárias induzidas¹. Até 30% dos pacientes com UCE mostram exacerbação dos sintomas após administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). As reações de hipersensibilidade não imunológica desencadeadas por AINEs são atribuídas a propriedades farmacológicas destes medicamentos, que inibem a ciclo-oxigenase, especificamente COX-1, e são caracterizadas por uma superprodução de cisteinil-leucotrienos (Cys-LTs). Estes são potentes mediadores pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico, através da via da 5-lipoxigenase²⁻⁴.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) representam os medicamentos mais frequentemente consumidos no mundo, são prescritos para diversas condições e são também uma das causas mais frequentes de reação adversa a medicamento⁵. Os AINEs induzem uma ampla variedade de reações adversas relacionadas às suas propriedades farmacológicas. Em indivíduos suscetíveis, os AINEs podem induzir reações de hipersensibilidade que variam no tempo de ocorrência (imediate e tardia), no envolvimento do órgão (pele, vias aéreas ou outros), na gravidade (de leve dispneia, rinorreia, exantema ou urticária, à anafilaxia e morte) e na participação de mecanismo imunológico ou não⁵. Foram descritos os fenótipos clínicos dessas reações, e cinco síndromes clínicas principais podem ser definidas: (a) doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA), (b) doença cutânea exacerbada por AINEs, (c) urticária/angioedema induzidos por AINEs, (d) reações IgE mediadas por único AINE, e (e) reação a um único AINE por resposta de células T⁵.

Na urticária crônica exacerbada por AINEs, o uso de aspirina ou outro AINE pode exacerbar ou reativar uma urticária de base e induzir ao aparecimento de urticárias e/ou angioedema. Os sintomas aparecem em 1 a 4 horas após a administração do AINE, embora possa ocorrer em até 24 horas. As urticárias podem desaparecer em poucas horas, ou mesmo persistir por alguns dias, apesar do tratamento apropriado⁶.

No entanto, são possíveis ainda outras classificações além destas cinco entidades principais. Aproximadamente 10% dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs irão apresentar manifestações respiratórias como broncoconstrição, lembrando

reações observadas nos pacientes com doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA). Estas associações são denominadas *blended reactions* ou reações mistas⁷. Do mesmo modo, pacientes com DREA submetidos à provocação com aspirina também podem apresentar manifestações extrapulmonares ou reações mistas, como urticária generalizada. Se estas manifestações são parte do espectro da DREA ou parte de uma reação anafilática, não está esclarecido⁵.

O presente estudo teve por objetivos avaliar a presença de manifestações respiratórias agudas com o uso de AINEs nos pacientes com UCE exacerbada por AINEs, como também o diagnóstico de doença respiratória crônica, rinite e asma alérgicas ou não, nestes pacientes com UCE exacerbada ao AINE.

Métodos

Estudo retrospectivo com análise de prontuários eletrônicos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que estavam em acompanhamento em um hospital terciário, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O diagnóstico de UCE foi baseado na história clínica segundo o consenso internacional de urticária de 2014⁸, ou seja, história de urticária na maioria dos dias da semana, há mais de 6 semanas, com ou sem angioedema concomitante. Neste estudo foram incluídos os pacientes em acompanhamento médico por mais de 6 meses.

Todos os pacientes haviam sido interrogados quanto ao uso de AINEs e sobre a história de exacerbação ou não da UCE com estes medicamentos, assim como sobre manifestações clínicas como sibilância ou rinite com o uso dos AINEs. Portanto, o critério de inclusão no estudo era a história de exacerbação da UCE com o uso de AINEs. Os pacientes que não sabiam referir o uso de AINE, ou que não sabiam referir se a UCE havia exacerbado ou não com o uso deste medicamento, foram excluídos.

Foram avaliados o tipo de estrutura química e o número de AINEs que desencadeavam os sintomas cutâneos, acompanhados ou não de sintomas respiratórios, nos pacientes com UCE. Do mesmo modo, foi avaliada a presença ou não de doença respiratória crônica – rinite (com ou sem polipose nasal) e asma – alérgica ou não, nos pacientes com UCE. Foi realizada a pesquisa de IgE sérica

específica para aeroalérgenos nos pacientes com UCE e sintomas respiratórios crônicos.

Posteriormente, os pacientes foram classificados conforme a presença de manifestações respiratórias desencadeadas por AINEs, nos grupos: (A) UCE exacerbada por AINE com manifestações respiratórias agudas (*blended reaction*) – (A.1) com doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma), e (A.2) sem doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma); e (B) UCE exacerbada por AINE sem manifestações respiratórias agudas – (B.1) com doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma) e (B.2) sem doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma) (Tabela 1).

Análise estatística

As médias foram comparadas por testes não paramétricos. As variáveis categóricas nos vários subgrupos foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$ para todos os testes, e intervalo de confiança 95% para comparação dos grupos.

Resultados

Foram avaliados 92 pacientes com UCE, sendo 90% do gênero feminino, com média de idade de 51,9 anos, média de idade de início da UCE de 38,8 anos, e tempo médio da doença de 12,9 anos. Todos os pacientes (100%) referiam exacerbação da urticária com o uso de AINEs, e 72,8% apresentavam também angioedema. Quarenta pacientes com UCE (43,5%) apresentavam também rinite crônica, sendo

que 14 (35,0%) deles também possuíam o diagnóstico de asma, e 2 pacientes (5,0%) apresentavam polipose nasal.

A média de IgE total em todo o grupo (92 pacientes) era de 330 UI/mL.

Os AINEs mais frequentemente associados às exacerbações nos pacientes com UCE foram dipirona (65,2%), diclofenaco (33,7%), ácido acetilsalicílico (AAS) (23,9%), ácido propiônico (12%), paracetamol (5,4%) e nimesulida (5,4%) (Figura 1). Destes pacientes, 44 (47,8%) referiam exacerbação a um único AINE, e o restante referia reações com duas a quatro classes diferentes de AINEs (Figura 2).

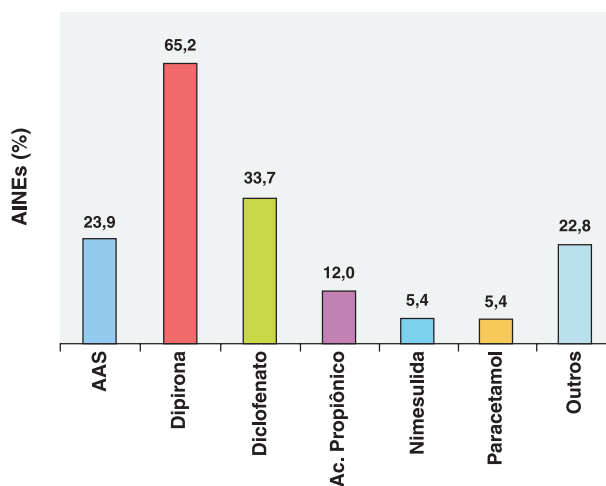


Figura 1
Frequência de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) associados à urticária crônica exacerbada por AINE

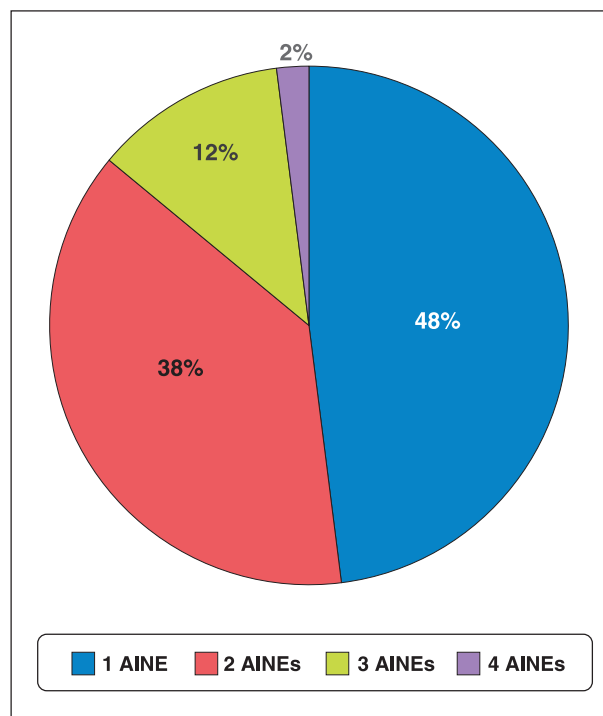
Tabela 1

Classificação dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs conforme a presença ou não de manifestações respiratórias desencadeadas por AINEs

A. Com manifestações respiratórias agudas por AINEs (<i>blended reactions</i>)	A.1 Com doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma)
	A.2 Sem doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma)
B. Sem manifestações respiratórias agudas por AINEs	B.1 Com doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma)
	B.2 Sem doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma)

Quando os pacientes foram classificados conforme a presença ou não de manifestações respiratórias agudas (*blended reactions*), observamos que 12 pacientes (13%) apresentavam esta associação. Este grupo apresentou maior prevalência de atopia (IgE sérica específica para aeroalérgenos positiva) do que o grupo com UCE exacerbada por AINE sem manifestação respiratória associada, embora sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p > 0,05$). Neste grupo, *blended reaction*, foi observada maior frequência de reação ao AAS ($p = 0,03$), como também aos AINES do grupo do ácido propiônico (porém, $p > 0,05$) quando comparado ao grupo sem manifestação respiratória associada; não houve diferença na frequência de reação à dipirona entre os dois grupos (Tabela 2).

Quando os pacientes foram subclassificados conforme a presença de doença respiratória crônica (rinite acompanhada de asma ou não), observou-se que dentre os 12 pacientes com *blended reaction* (grupo A), 9 pacientes (75%) apresentavam diagnóstico de rinite crônica (grupo A.1), sendo que no grupo sem manifestações respiratórias agudas (grupo B), a rinite crônica estava presente em 31 pacientes (38,8%) (grupo B.1), porém, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 3).



AINE = anti-inflamatório não esteroidal.

Figura 2

Número de AINEs associados às exacerbações cutâneas respiratórias nos pacientes com urticária crônica espontânea

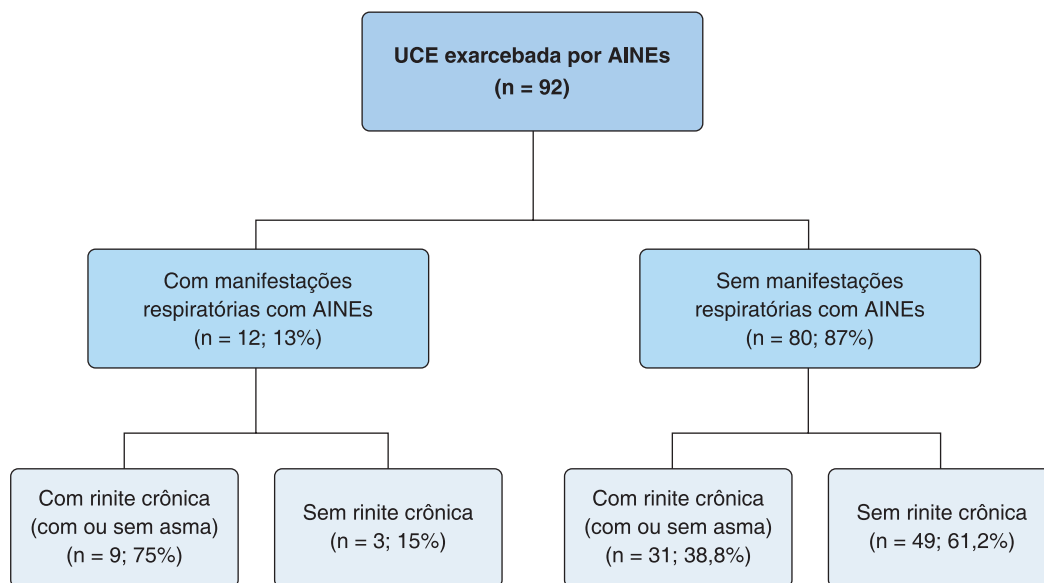
Tabela 2

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs associados ou não a sintomas respiratórios agudos (*blended reactions*)

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com UCE exacerbada por AINEs		Com manifestação respiratória aguda (n=12)	Sem manifestação respiratória aguda (n=80)	p
Doença respiratória crônica	Rinite	n = 9 (75%)	n = 31 (38,8%)	NS
	Asma*	n = 5 (41,7%)	n = 9 (11,3%)	0,017
	Pólipos*	n = 2 (18,2%)	n = 0	0,013
IgE	Total	386,3	322,4	NS
	Específica	75,0	52,2	NS
UCE exacerbada dipirona		66,7%	65,0%	NS
UCE exacerbada AAS*		50,0%	20,0%	0,033

UCE = urticária crônica espontânea, AINE = anti-inflamatório não esteroidal, IgE = imunoglobulina E, NS = não significativa, AAS = ácido acetilsalicílico.

* $p < 0,05$.



UCE = urticária crônica espontânea, AINE = anti-inflamatório não esteroidal.

Figura 3

Frequência de manifestações respiratórias desencadeadas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), agudas ou crônicas, nos pacientes com urticária crônica espontânea exacerbada por AINEs

Discussão

O presente estudo avaliou 92 pacientes com UCE e história de hipersensibilidade aos AINEs, ou seja, pacientes com “doença cutânea exacerbada por AINEs”, da classificação de hipersensibilidade aos AINEs proposta por Kowalski et al.⁵. No entanto, este estudo observou que 13% destes pacientes possuíam também comprometimento respiratório quando faziam uso de AINEs e, portanto, não se enquadravam especificamente em nenhum dos cinco grupos da citada classificação de hipersensibilidade aos AINEs. Eles foram considerados pacientes com reações mistas aos AINEs, manifestações respiratórias e cutâneas, denominado de *blended reactions* ou reações mistas. A frequência observada neste estudo foi semelhante à encontrada na literatura (10%)⁷.

O grupo de pacientes com UCE exacerbada por AINEs associada a manifestação respiratória desencadeada por AINEs (*blended reaction*) apresentavam prevalência de rinite crônica (com ou sem asma) e

de polipose nasal, além do valor da IgE sérica total, maior do que a observada no grupo de pacientes sem manifestações respiratórias agudas desencadeadas por AINEs.

Quando os pacientes com UCE exacerbada por AINE foram subclassificados conforme a presença de doença respiratória crônica (rinite com ou sem asma), observou-se que os pacientes que apresentavam sintomas mistos (*blended reactions*), mais frequentemente que o grupo sem manifestação respiratória aguda, possuíam diagnóstico de rinite crônica, 75,0% e 38,8%, respectivamente, porém, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,12$).

A pesquisa de atopia realizada apenas nos pacientes com UCE e história de doença respiratória crônica, sendo positiva em 60% destes pacientes. A literatura mostra que a história pessoal de atopia e média de idade maior que 8 anos representam um fator de risco para o desenvolvimento de reações a AINEs⁹⁻¹². Karakaya et al.¹³, em um estudo

retrospectivo, demonstraram que a urticária crônica, a asma e a rinite foram manifestações comuns entre os pacientes com reação de hipersensibilidade aos AINEs, algumas vezes precedendo e outras sucedendo a história de hipersensibilidade aos AINEs. Eles também observaram que os sintomas relacionados aos AINEs diminuía quando a doença de base (urticária, asma ou rinite) entrava em remissão¹³.

O angioedema (AE) está presente em 40% a 50% dos casos de urticária crônica¹⁴⁻¹⁶, entretanto, neste estudo, a frequência de AE foi bem elevada (72,8%). Talvez essa diferença possa ser explicada pelo fato de que apenas os pacientes com UCE e hipersensibilidade aos AINEs foram incluídos no estudo. Esta alta frequência poderia ser consequente à superprodução de cisteinil-leucotrienos (LTs-Cys) encontrada nos pacientes com hipersensibilidade aos AINEs³.

Neste estudo, os AINEs mais frequentemente associados aos quadros de exacerbação (cutânea e/ou respiratória) foram, em ordem decrescente: dipirona, diclofenaco, AAS, ácido propiônico, paracetamol e nimesulida. A hipersensibilidade ao AAS e aos AINEs do grupo do ácido propiônico foram mais prevalente nos pacientes definidos como *blended reactions*. Além disso, cerca de 50% dos pacientes apresentavam manifestações cutâneas e/ou respiratórias a apenas um AINE e o restante referia reações com duas a quatro classes diferentes de AINEs. Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em anotações de prontuário eletrônico e, portanto, a grande frequência de pacientes com reação a um único fármaco deveria ser revista em um estudo prospectivo.

Em conclusão, este estudo observou uma frequência elevada de manifestações respiratórias agudas desencadeadas por AINEs nos pacientes com UCE exacerbada por AINEs, como também alta frequência de sintomas respiratórios crônicos nestes pacientes. A maioria dos pacientes que apresentou manifestação respiratória aguda com a ingestão de AINE foi aquele com UCE exacerbada por AINE e história de doença respiratória crônica, principalmente rinite alérgica.

Referências

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.

2. Mastalerz L, Setkovic M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5:277-83.
3. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacol*. 2010;85:336-49.
4. Capra V, Thompson MD, Sala A, Cole DE, Folco G, Rovati GE. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev*. 2007;27:469-527.
5. 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.
6. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1097-109.
7. 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;136:245-51.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
9. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:101-6.
10. Ponvert C, Scheinmann P. Allergic and pseudoallergic reactions to analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Pediatr*. 2007;14:507-12.
11. Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. In: Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL. 6th ed. USA: Mosby and Co; 2003. p. 1695-710.
12. Varalda DB, Motta AA. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Rev bras alerg imunopatol*. 2009;32:27-34.
13. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respir Med*. 2013;107:967-74.
14. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:664-72.
15. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346:175-9.
16. Grattan CE. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29: 217-21.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
 Mariele Morandin Lopes
 E-mail: marieleml@hotmail.com