

Reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais

Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory

Daniela B. Varalda¹, Antônio A. Motta²

Resumo

Objetivo: rever as principais reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) publicadas nos últimos dez anos.

Fontes dos dados: artigos originais indexados nos bancos de dados Medline e Lilacs de janeiro de 1998 a dezembro de 2007, e livros textos selecionados.

Síntese dos dados: esta revisão enfocou: classificação, mecanismos de ação, principais manifestações clínicas, tratamento e dessensibilização à aspirina.

Conclusões: os AINEs são drogas amplamente usadas, por outro lado apresentam alta prevalência entre as reações adversas a drogas, as quais veem aumentando nos últimos anos. História clínica bem elaborada é a chave do diagnóstico. O diagnóstico pode ser estabelecido pela prova de provocação com ácido acetilsalicílico. As reações adversas aos AINEs podem ser fatais. As reações adversas devem ser notificadas para que se estabeleça o perfil de segurança desses medicamentos.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):27-34 antiinflamatórios não esteroidais, ácido acetilsalicílico, intolerância, hipersensibilidade, reações adversas a drogas, asma induzida por aspirina, urticária, eritema pigmentar fixo, anafilaxia, dessensibilização.

Abstract

Objective: to review the main adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) published in the last 08 years.

Data base: original papers indexed on Medline and Lilacs databases from January of 1998 to December of 2007 and select books.

Data synthesis: this review focuses on: classification, action mechanisms, clinical manifestations, treatment and aspirin desensitization.

Conclusion: NSAID are widely used nevertheless they have a high prevalence of drug reactions which is increasing in recent last years. A good clinical history is the key to diagnosis. The gold standard to diagnosis is the aspirin challenge. Adverse reactions to NSAID may be fatal. The adverse reactions to drugs should be notified to establish the drug safety profile.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):27-34 nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, intolerance, hypersensitivity, adverse drug reactions, aspirin-induced asthma, urticaria, fixed drug eruption, anaphylaxis, desensitization.

1. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI
2. Doutor em Medicina na área de Alergia e Imunopatologia pela FMUSP. Médico do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Artigo submetido em 24.08.2008, aceito em 20.12.2008.

Introdução

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são drogas amplamente usadas e em relação às reações adversas a drogas (RADs), após os antimicrobianos, são as principais causas de reações cutâneas a drogas. Na maioria das vezes os AINEs desencadeiam reações não alérgicas^{1,2}.

Reações cutâneas induzidas por ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs ocorrem na população geral em prevalência de 0,3% a 0,5% e cerca de 30% dos pacientes com urticária crônica apresentam exacerbação da urticária após uso de AINE^{3,4}. Baseado apenas na história do paciente, a incidência de asma induzida por aspirina (AIA) em adultos asmáticos é de 3 a 5%, mas esta porcentagem dobra ou triplica quando os pacientes adultos asmáticos são submetidos à prova de provocação com AAS⁵.

A intolerância aos AINEs em asmáticos pré-escolares é rara apesar de seu uso comum, e sua frequência parece aumentar paralelamente com a prevalência da doença atópica,² portanto, a história pessoal de atopia e idade média maior que 8 anos representam um fator de risco para o desenvolvimento de reações a estas drogas⁶⁻⁸.

Classificação dos AINEs

Os AINEs podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química, no quadro abaixo relacionamos os mais importantes (quadro 1).

Mecanismo de ação dos AINEs

O ácido araquidônico (AA) é encontrado nos fosfolípidos de membranas, na ativação celular e sob ação da fosfolipase A₂ é metabolizado por duas vias, a via cicloxigenase 1, 2 e 3 (COX-1, COX-2 e COX-3) e a via lipoxigenase (LO)^{5,8,9}.

As enzimas COX são codificadas por dois genes diferentes, sendo a COX-1 e COX-3 codificadas pelo gene 1 da COX e a COX-2 codificada pelo gene 2 da COX⁵.

A COX-1 está expressa constitutivamente nas células e regula ações fisiológicas. A COX-2, a qual é 60% homóloga à COX-1, é altamente expressa por qualquer célula em resposta aos mediadores pró-inflamatórios (citocinas, fatores de crescimento, lipopolissacáride), está presente na mucosa nasal de indivíduos normais. A COX-3 está expressa constitutivamente^{3,5}.

Quando o AA é metabolizado pela via cicloxigenase (COX), formam-se tromboxanos e prostaglandinas. A PGD₂ é vasodilatadora, broncoconstritora e quimiotática para eosinófilos. A PGE₂ é vasodilatadora, broncodilatadora e estabiliza os mastócitos. Pela ação broncodilatadora e por reduzir a síntese da 5-LO, a PGE₂ tem ação protetora na mucosa brônquica, prevenindo a broncoconstrição^{5,8,9}.

Quadro 1 - Classificação dos AINEs^(modificado de 8)

<p>1) Ácidos enólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oxicans <ul style="list-style-type: none"> Piroxicam Meloxicam Tenoxicam ➤ Pirazolonas <ul style="list-style-type: none"> Dipirona Azapropazona Fenilbutazona Oxifenilbutazona <p>2) Ácidos carboxílicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Salicilatos <ul style="list-style-type: none"> Ácido acetilsalicílico Salsalate Diflunisal Trisalicilato de magnésio colina ➤ Ácidos acéticos <ul style="list-style-type: none"> Diclofenaco Indometacina Etodolaco Sulindaco Tolmetin Zomepiraco ➤ Fenamatos <ul style="list-style-type: none"> Ácido mefenâmico Meclofenamato ➤ Ácidos propiônicos <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofeno Naproxeno Naproxeno sódico Benoxapropeno Fenoprofeno Cetoprofeno ➤ Pyrrolo-pyrrole <ul style="list-style-type: none"> Ketorolac <p>3) Para-aminofenol</p> <ul style="list-style-type: none"> Acetaminofeno/paracetamol <p>4) Coxibes de primeira geração</p> <ul style="list-style-type: none"> Rofecoxibe Celecoxibe <p>5) Coxibes de segunda geração</p> <ul style="list-style-type: none"> Etoricoxibe Valdecoxibe Lumiracoxibe Parecoxibe <p>6) Nimesulida</p>
--

Quando o AA é metabolizado pela via lipoxigenase (LO) (15-LO e 5-LO), formam-se lipoxinas e leucotrienos (LTs). A LO metaboliza o AA em leucotrieno A₄ (LTA₄), pela ação da enzima LTA₄ hidrolase (LTA₄H) no LTA₄ forma-se leucotrieno B₄ (LTB₄), o qual induz recrutamento de neutrófilos e eosinófilos, mas sua função na alergia não é bem definida. Pela ação da enzima LTC₄ sintase (LTC₄S) no LTA₄ formam-se leucotrieno C₄ (LTC₄), leucotrieno D₄ (LTD₄) e leucotrieno E₄ (LTE₄), denominados cisteinil leucotrienos (Cys-LTs), são quimiotáticos para eosinófilos, potentes vasodilatadores, aumentam a permeabilidade vascular, induzindo edema na mucosa nasal e brônquica, aumentam a secreção mucosa glandular e têm ação broncoconstritora, atuando na constrição da musculatura lisa brônquica. Os LTs são sintetizados principalmente pelos eosinófilos, mastócitos, basófilos e em menor quantidade pelos linfócitos T e células endoteliais^{5,8,9}.

Os AINEs inibem a enzima COX-1, levando à diminuição da PGE₂⁵.

Classificação dos AINEs quanto à inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2²⁻⁸

Os AINEs podem ser classificados quanto a sua capacidade de inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2:

1) Fortes inibidores da COX-1

➤ Ácido acetilsalicílico, dipirona, fenilbutazona, oxifenilbutazona, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, indometacina, etodolaco, sulindaco, tolmetin, ácido mefenâmico, meclofenamato, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, cetoprofeno, fenoprofeno, ketorolac

2) Fracos inibidores da COX-1

➤ Paracetamol, salsalate, meloxicam, nimesulida.

3) Inibidores seletivos da COX-2

➤ Rofecoxibe, celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe, parecoxibe

Tipos de reações causadas pelos AINEs

Os AINEs podem desencadear várias manifestações clínicas, como asma, rinite, reações cutâneas, anafilaxia, anafilaxia não alérgica, meningite asséptica, pneumonite de hipersensibilidade⁸.

1) Asma induzida por aspirina

A asma induzida por aspirina (AIA) é uma doença inflamatória das vias aéreas, adquirida, contínua e agressiva, associada à exacerbação da asma e rinite após ingestão de AAS e da maioria dos AINEs. Inicialmente foi descrita por Samter e denominada tríade de Samter (asma, pólipos nasais e reação à aspirina). Atualmente, a maioria das investigações clínicas inclui sinusite crônica nesta patologia, sendo também denominada como asma intolerante à aspirina, asma sensível à aspirina e doença respiratória exacerbada por aspirina. Uma vez desenvolvida AIA, estará presente por toda a vida, embora o desaparecimento esporádico da sensibilidade tem sido descrito^{5,9,10}.

A AIA é amplamente sub-diagnosticada na população asmática, as razões são a falta de reconhecimento de reações leves induzidas pelos AINEs pelos pacientes e a falta de conhecimento sobre AIA entre os profissionais da saúde⁵.

A AIA inicia-se com rinite persistente em média aos 30 anos de idade, seguida por asma, sensibilidade à aspirina, hiposmia ou anosmia e polipose nasal, podendo estar associada à sinusite recorrente e posteriormente crônica. A asma e a sensibilidade à aspirina manifestam-se em média de um a cinco anos após o início da rinite, a asma pode estar presente previamente desde a infância (usualmente IgE-mediada). Após ingestão de AAS ou outro AINE, uma crise aguda de asma ocorre geralmente em 30 a 60 minutos, podendo ocorrer em três horas, usualmente acompanhada de rinorréia profusa, congestão conjuntival, e ocasionalmente edema periorbital, dor abdominal e menos frequentemente urticária. Assumindo que as doses dos AAS/AINEs estão em doses terapêuticas, a reatividade cruzada entre os AINEs inibidores da COX-1 é de 100%^{5,9}.

Na AIA não há predisposição por raça ou etnia. História familiar de AIA é rara, sendo relatada em 6% dos pacientes em estudos Europeus e apenas em 1% dos pacientes em estudos dos Estados Unidos. Acomete mais o sexo feminino, na relação de 2,3:1, nas quais o início é significativamente mais precoce e a doença é mais progressiva e grave que no sexo masculino. A atopia ocorreu em um terço dos pacientes estudados^{5,9}.

A presença de AIA deve ser suspeitada nas seguintes situações: a) história de crise aguda de asma associada à ingestão de AAS ou outro AINE; b) rinite crônica e intratável com predomínio de obstrução e rinorréia aquosa, particularmente no paciente não atópico; c) polipose nasal; d) pansinusite; e) crise de asma grave sem causa aparente necessitando hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva⁵.

Patogênese da asma induzida por aspirina

A expressão e a ativação da COX-2 estão diminuídas no pólipso nasal, assim como a produção da PGE₂ também está diminuída no epitélio nasal. A produção de PGE₂ diminuída pelas células sanguíneas periféricas nos pacientes com AIA e/ou a diminuição de seus receptores E-prostanóide-2 ou E-prostanóide-3 diminui a ação de reduzir a síntese de 5-LO e FLAP e a de estabilizar os mastócitos. Esta menor estabilização dos mastócitos induz um aumento na liberação de histamina, triptase, PGD₂ e LTs. A ação farmacológica do AAS e dos AINEs inibidores da COX-1 é acelerar a depleção da PGE₂ protetora, já diminuída, associada à deficiência funcional da COX-2^{5,9}.

A inibição da COX-1 desloca a metabolização do AA para a via LO com consequente aumento dos Cys-LTs, os quais são os principais mediadores, e cuja biossíntese está aumentada na AIA, mesmo antes da exacerbação pelos AINEs. A síntese da enzima LTC₄S está aumentada na mucosa brônquica. O polimorfismo do promotor do gene do LTC₄S leva a dois alelos na população: A e C. O alelo variante -444 C parece ser marcador do fenótipo da AIA grave, corticóide dependente e estes podem iniciar asma na idade jovem⁵.

A mucosa da via aérea superior contém principalmente receptores Cys-LT₁, e parcialmente receptores Cys-LT₂, e a mucosa da via aérea inferior, contém apenas receptores Cys-LT₁. Somente os receptores Cys-LT₁ são seletivamente bloqueados pelos antagonistas dos Cys-LTs, como montelukaste, zafirlucaste e pranlucaste. Análises imunológicas revelaram que as células inflamatórias (macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos) dos pacientes com AIA expressam mais receptores Cys-LT₁, aumentando sua disponibilidade aos LTs⁵.

A síntese de lipoxina está diminuída nos pacientes com AIA, em comparação aos pacientes com asma tolerante à aspirina. A lipoxina atua como um antagonista funcional dos LTs, sua síntese diminuída contribui com a farmacodinâmica aumentada dos Cys-LTs colaborando com a auto-perpetuação e contínua inflamação na AIA^{5,9}.

Em biópsia brônquica de pacientes com AIA os eosinófilos encontram-se quatro vezes mais numerosos que em indivíduos com asma tolerante a aspirina e 15 vezes mais numerosos que em biópsia de mucosa normal. Há inflamação persistente das vias aéreas com intensa infiltração eosinofílica. Há crescente evidência que a ativação dos mastócitos ocorre não apenas após provocação com AAS, mas também num processo contínuo na AIA estável, sendo a PGD₂ o prostanóide predominante liberado na degranulação dos mastócitos. A liberação contínua e aumentada de PGD₂ induz broncoconstrição e congestão vascular nasal, colaborando com a obstrução nasal persistente. Na reação respiratória induzida pelo AAS, a histamina liberada pelos mastócitos e eosinófilos induz mais reação na via aérea superior, e pouco ou nenhum efeito na via aérea inferior. Durante prova de provocação oral com AAS, uma minoria dos pacientes com AIA apresentou manifestações extra-pulmonares, nos quais os níveis de histamina e de triptase sérica encontraram-se aumentados na circulação sistêmica^{5,9,9}.

Os estímulos iniciais e mantenedores do processo inflamatório crônico parece resultar de uma reação não IgE-mediada à antígenos endógenos ou exógenos, possivel-

mente à auto-antígenos ou a uma infecção viral do trato respiratório, iniciando uma cascata inflamatória induzindo AIA em indivíduos geneticamente susceptíveis. Outra possibilidade é a exposição às partículas da combustão do diesel e à fumaça de cigarro, ambos, contendo hidrocarbonos poliaromáticos, estimulam as células epiteliais respiratórias a sintetizar citocinas (IL-1, IL-6, IL-16, e GM-CSF), as quais conduzem à resposta Th2^{5,9}. Em um estudo epidemiológico, a prevalência significativamente aumentada de exposição passiva à fumaça de cigarro durante infância e início da vida adulta foi encontrada em pacientes com AIA, quando comparados com suas esposas assintomáticas, estas como grupo controle⁹.

O AAS e os AINEs não são os indutores iniciais da AIA, mas sim um fator de exacerbação da asma num paciente que já apresenta um processo inflamatório pulmonar crônico. Os AINEs não desencadeiam reação adversa com a mesma frequência, dependendo da potência em inibir a COX-1, da dosagem da droga e da sensibilidade individual de cada paciente^{5,9}.

A patogênese da AIA está parcialmente elucidada. Múltiplas alterações na via inflamatória podem ocorrer em diferentes pacientes com AIA, levando-os todos à vulnerabilidade ao AAS⁹. (figura 1)

Diagnóstico da asma induzida por aspirina

O diagnóstico da AIA é baseado na história clínica, mas há situações na qual o diagnóstico não está claro ou o diagnóstico específico é requerido. Atualmente, não há testes *in-vitro* fidedignos disponíveis para diagnóstico de sensibilidade ao AAS. O diagnóstico é estabelecido pela prova de provocação com AAS. Esta prova de provocação reproduz a doença e pode desencadear uma reação respiratória aguda grave. Deve ser realizada por profissional treinado, experiente em conduzir uma reação aguda e com material de emergência disponível^{1,5,8,11}.

Há quatro tipos de prova de provocação, dependendo da via de administração do AAS: oral, inalatória, nasal e intravenosa, esta última raramente utilizada no Japão^{5,10}. Detalhes em conduzir estas provas de provocação podem ser encontradas nas referências deste artigo^{8,11}.

A prova de provocação oral com AAS é realizada com doses progressivas desta droga e se houver reação, a prova deve ser suspensa e a reação tratada^{1,5,8}.

Na prova de provocação inalatória é administrado aerosol de AAS L-lysine, sendo completada em quatro horas. As reações geralmente são broncoespasmo leve, facilmente reversível com β₂ agonista e usualmente restrita ao trato respiratório inferior⁵.

As provas de provocação oral e inalatória apresentam especificidade semelhante, mas a prova oral é mais sensível. Ambas as provas devem ser realizadas em ambiente hospitalar, por médico treinado e com material de emergência disponível^{5,8,11}.

A provocação é considerada positiva se o VEF1 ou PFE diminuir em 15% acompanhado de sintomas de obstrução brônquica e irritação nasal ou ocular. Na ausência desses sintomas, a provocação é considerada positiva se houver queda maior de 20% no VEF1 ou PFE⁸.

Prova de provocação nasal pode ser realizada em ambiente extra-hospitalar, entretanto seu valor é limitado pela reduzida sensibilidade em comparação com as provas oral e inalatória e não identifica os pacientes com reação pura de broncoespasmo⁵. Nos pacientes com sintomas nasais predominantes, como polipose recorrente e ou rinosinusite, a provocação nasal pode ser realizada como método de escolha, por ser confiável e segura¹⁰.

Todas as provas devem ser precedidas por provocação com placebo para excluir variabilidade da responsividade brônquica⁵.

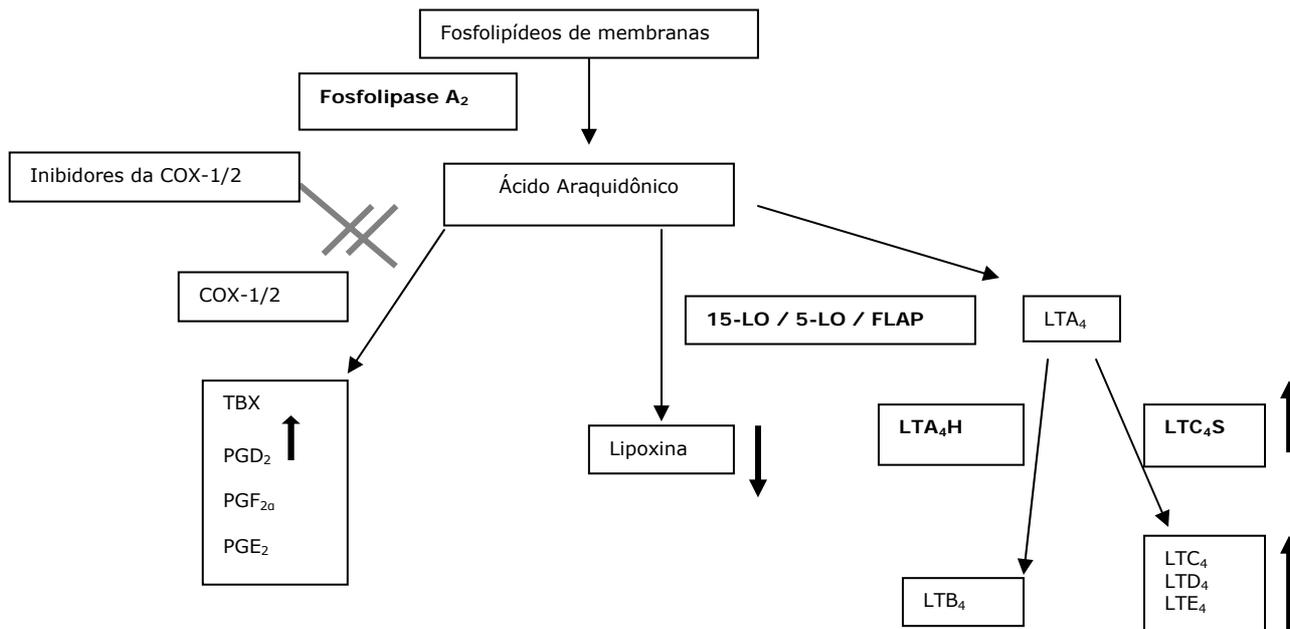


Figura 1 - Patogênese da asma induzida por aspirina.

AINH: Antiinflamatórios não hormonais; AA: Ácido araquidônico; COX: Ciclooxigenase; FA2: Fosfolipase A2; FLAP: Proteína ativadora da 5-LO; 5-LO: 5-lipoxigenase; 15-LO: 15-lipoxigenase; LTA,B,C,D: Leucotrieno A,B,C,D; LTA₄H: Leucotrieno A₄ hidrolase; LTC₄S: Leucotrieno C₄ sintase; LX: Lipoxina; PGD₂,E,F: Prostaglandina D,E,F; TBX: Tromboxano

As provas de provocação nasal e inalatória com AAS L-lysine não são realizadas nos EUA porque AAS L-lysine não é aprovada para uso em humanos pelos *United States Food and Drug Administration*, mas é realizada por vários centros Europeus⁹.

Tratamento da asma induzida por aspirina

O tratamento da AIA é o manejo próprio da asma e rinite, com corticóide inalatório e nasal, β -agonista de longa ação e corticóide oral. Na crise aguda, a despeito da gravidade da reação causada pelo AAS ou AINE, usa-se inalação de β -agonista de curta ação em altas doses, anti-histamínicos, corticóide sistêmicos, e se liberação sistêmica de histamina estiver presente, epinefrina intramuscular. Pacientes que apresentaram espasmo de laringe responderam rapidamente com epinefrina racêmica administrada por nebulização. Alguns pacientes podem precisar de intubação orotraqueal, ventilação mecânica e tratamento em Unidade de terapia intensiva⁹. Para prevenir reações com risco de morte, os pacientes sabidamente ou suspeitos em apresentar reações ao AAS e aos AINEs devem evitar o uso de AAS e de todos os AINEs inibidores da COX-1. Entretanto, evitando-se estes AINEs, a progressão do processo inflamatório não é impedida. Embora raro, existe caso relatado de broncoespasmo por hemissuccinato de hidrocortisona em pacientes com AIA^{1,8,9}.

Não há indicação de se evitar o uso de AAS e de todos os AINEs inibidores da COX-1 por todos os pacientes asmáticos, uma vez que esta posição nega o acesso de 80 a 90% dos pacientes asmáticos ao uso destas importantes medicações⁹.

Pacientes com AIA podem tomar com segurança salicilato sódico, salicilamida, trisalicilato de magnésio colina, benzidamina, cloroquina, azapropazone e dextropropoxifen, mas são todos analgésicos fracos e tem efeito antiinflamatório fraco⁵.

A nimesulida e o meloxicam, os quais inibem mais a COX-2 que a COX-1, podem induzir broncoespasmo leve quando usados em altas doses.⁵

O paracetamol é um fraco inibidor da COX-1 e da COX-2, inibe preferencialmente a COX-3. Quando é usado em altas doses, por inibir a COX-1, pode induzir reação. Em doses superiores a 1000mg, o paracetamol induz broncoespasmo em até 34% dos pacientes com AIA, não sendo usual quando usado em dose menor que 650mg, portanto, o desencadeamento do broncoespasmo depende da dose administrada⁵.

Há evidências que inibidores seletivos da COX-2 são bem tolerados pelos pacientes com AIA. Em estudo duplo-cego placebo-controlado, Stevenson and Simon¹² provocaram 60 pacientes com AIA com rofecoxibe 12,5 e 25mg, sem desencadear reação. Rofecoxibe foi retirado do mercado, assim como lumiracoxibe.

Woessner *et al*¹³ realizaram prova de provocação duplo-cego, placebo-controlado em 60 pacientes com AIA com celecoxibe 200mg, e nenhum apresentou reação. Gyllfors *et al*¹⁴ realizaram prova de provocação duplo-cego, randomizado, em 33 pacientes com AIA com celecoxibe 400mg, sem desencadear reação.

A despeito destes dados seguros e da falta de reatividade cruzada dos inibidores seletivos da COX-2, casos raros de reação respiratória com estes medicamentos foram relatados em literatura. Baldassarre *et al*¹⁵ descreveram uma mulher com 45 anos de idade com AIA que apresentou crise de asma por história após paracetamol (500mg), e por provocação oral após AAS (10mg) e celecoxibe (15mg). Casos semelhantes foram relatados com rofecoxibe¹⁶ e etoricoxibe¹⁷, confirmando que os coxibes podem induzir reação respiratória em pacientes com AIA.

Sugere-se realizar prova de provocação com os inibidores seletivos da COX-2 nos pacientes com AIA para liberar o seu uso⁶. O mesmo sugere-se para os fracos inibidores da COX-1, como paracetamol. Por serem as reações dose-

-dependentes é importante enfatizar o uso destes medicamentos na dose liberada, definida pela prova de provocação oral, uma vez que o uso inadvertido em dose maior poderá desencadear uma reação adversa.

Drogas modificadoras de leucotrienos

Drogas modificadoras de LTs consistem nos inibidores da LO como zileuton e nos antagonistas dos LTs, como montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste. Estes previnem asma induzida por AAS apenas em alguns pacientes, mas não em todos. Surpreendentemente, pacientes com AIA e asma tolerante a aspirina não parecem diferir na resposta clínica ao tratamento com montelucaste. A resposta aos antagonistas dos LTs é melhor em carreadores do alelo C variante do LTC₄S do que nos não carreadores e nos pacientes com o marcador HLA-DPB1*0301^{5,9}.

LTE₄ urinário não tem valor preditivo na resposta clínica, provavelmente porque apenas aproximadamente 10% dos Cys-LTs produzidos são excretados pelos rins⁵.

Entretanto, LTs exalados no condensado respiratório exalado (CRE) têm sido um indicador sensível da ação anti-inflamatória das drogas anti-leucotrienos e dos corticosteróides tópicos e sistêmicos. Os LTs podem ser facilmente quantificados no CRE, correlacionam-se com a eosinofilia da secreção brônquica, sendo um potente biomarcador da atividade da asma. O CRE é adequado para crianças e adulto, é uma técnica simples, segura e não invasiva, porém a coleta e a análise do CRE não estão padronizadas para uso na prática clínica¹⁸.

Dessensibilização ao ácido acetilsalicílico

A dessensibilização ao AAS é recomendada na AIA como tratamento adicional nos pacientes que necessitam altas doses de corticosteróides sistêmicos de uso contínuo ou intermitente para controle de sua asma, nos pacientes que necessitam de repetidas polipequitomia e/ou cirurgia dos seios faciais, mesmo sem o uso de corticosteróide sistêmico e nos pacientes que necessitam de AAS/AINE para tratamento de outras doenças, como artrite ou tromboembolismo^{5,8,9}.

Protocolos para dessensibilização de AAS/AINE são baseados na administração controlada e progressiva de AAS. Quando indicada, a dessensibilização ao AAS deve ser realizada em ambiente hospitalar sob supervisão do especialista e com material de emergência disponível^{5,8,13}. Dessensibilização ao AAS é a tolerância três horas após a ingestão de 650mg de AAS sem reação adversa⁸. Após, deve-se tomar AAS diariamente mantendo-se em dessensibilização prolongada, sem desencadear reações respiratórias mesmo se tomar outro AINE que faz reação cruzada com AAS^{8,13}. Se o AAS for suspenso, a dessensibilização persistirá por dois a cinco dias^{1,8}. Falência na dessensibilização, na qual não é possível o paciente atingir a dose terapêutica é rara e requer mudança no protocolo¹³. O mecanismo da dessensibilização não está esclarecido. Estudos de longa duração de dessensibilização com AAS em pacientes com AIA, como o realizado pela Scripps Clinic, demonstraram a eficácia desta no controle da asma, com melhora clínica e redução na dose do corticóide em seis meses, mantendo-se no 1º ano e no 5º ano do estudo⁵. A dessensibilização ao AAS não induz remissão da asma¹.

2) Reações cutâneas

Após os antimicrobianos, os AINEs são as principais causas de reações cutâneas a drogas². Estas reações podem incluir urticária, angioedema, eritema multiforme, eritema nodoso, erupções máculo-papulares, reações de fotossensibilidade, eritema pigmentar fixo, vasculite leucocitoclás-

tica bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epi-dérmica Tóxica⁸.

Urticária e Angioedema

Urticária e angioedema induzido por AINE único

Após prévia sensibilização por AAS ou por um AINE específico, indivíduos saudáveis podem desenvolver urticária e/ou angioedema em reexposição à mesma droga. Neste tipo de reação não ocorre reação cruzada entre AAS e AINE, as reações são provavelmente mediadas por mecanismo imunológico e a atopia parece ser uma fator de risco⁸.

Urticária de hipersensibilidade isolada foi descrita por derivados pirazolonas, paracetamol, AAS, ketorolac, celecoxibe e nimesulida⁴.

Urticária induzida por AAS e AINEs com reatividade cruzada em indivíduos normais

O desenvolvimento de urticária e angioedema após tratamento com os diferentes AINEs inibidores da COX-1 em indivíduos sem história de urticária crônica não é usual. Sensibilidade aos AINEs pode preceder em anos o início de uma urticária crônica, portanto indivíduos reatores a múltiplos AINEs e urticária induzida por AAS parecem ser de alto risco para desenvolverem urticária crônica^{4,8,20}.

Urticária e angioedema induzida por AINEs em pacientes com urticária crônica

Cerca de 30% dos pacientes com urticária crônica apresentam exacerbação da urticária com AINEs⁴. Muitos pacientes com urticária crônica referem que tiveram o primeiro episódio de urticária após o uso de um AINE, funcionando como um fator desencadeante, um "gatilho" da urticária crônica⁴. A urticária pode ocorrer em 15 minutos até 24 horas, em média duas a quatro horas, após a dose terapêutica do AAS/AINE. A maioria dos casos melhora em um ou dois dias, mas a urticária pode persistir por uma a duas semanas após a ingestão. Seu desencadeamento depende da potência e da dosagem do AAS/AINE e é mais intensa na atividade da urticária^{8,21}.

A maioria (92%) dos pacientes suspeitos em ter urticária sensível ao AAS pela história tiveram a prova de provocação com AAS positiva, enfatizando a importância da história clínica no diagnóstico²¹.

Patogênese

Em contraste com a AIA, o progresso no esclarecimento da urticária/angioedema sensível ao AAS tem sido lento²⁰. Os eventos celulares e bioquímicos que ocorrem durante as reações adversas cutâneas ao AAS permanecem incertos²¹.

Níveis sanguíneos de triptase e histamina estavam elevados após provocação com AAS em dois pacientes com asma e rinite que desenvolveram reação respiratória com *flushing*, rash e sintomas gastrointestinais. Estudos similares não foram relatados em urticária, mas a observação de que pacientes com urticária sensível ao AAS respondem aos anti-histamínicos, implica ser a histamina um mediador²¹.

A PGE₂ e PGD₂ inibem a degranulação dos mastócitos peritoneais de rato *in vitro*. É possível que a inibição da PGE₂ e da PGD₂ pelo AAS facilitem a degranulação cutânea dos mastócitos em humanos *in vivo*.

Mastalerz L *et al*²⁰ sugerem que a urticária crônica sensível ao AAS caracteriza-se por alterações dos eicosanóides, similar ao presente na AIA. Nota-se associação com aumento da produção de Cys-LTs, refletido pelo aumento

basal da excreção do LTE_4 , sugerido pela melhora da urticária aos antagonistas dos LTs em parte dos pacientes. AIA acomete populações diferentes, reação cutânea e reação respiratória por AAS podem ser combinadas, mas parece ser raro²¹.

Quanto à distribuição do polimorfismo genético da LTC_4S , a frequência do alelo C variante do LTC_4S é significativamente maior nos pacientes sensíveis ao AAS que nos não sensíveis²⁰.

Diagnóstico

Em geral, a história clínica faz a maioria dos diagnósticos das reações adversas aos AINES por seu valor preditivo²¹.

A provocação oral é desnecessária, assim como na AIA, há situações na qual o diagnóstico não está claro ou o diagnóstico específico é requerido¹.

O diagnóstico da urticária/angioedema induzida por AAS/AINE é estabelecido pela prova de provocação oral com doses progressivas destas drogas. Esta prova reproduz a doença, podendo desencadear reação grave, e por isto ser realizada em ambiente hospitalar sob supervisão do especialista e com material de emergência disponível. A provocação oral é contra-indicada em pacientes com história de reação grave, como síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), síndrome de hipersensibilidade a droga com eosinofilia (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), erupção fixa a droga bolhosa generalizada, vasculite sistêmica, história de envolvimento de órgãos (citopenia sanguínea, hepatite, nefrite, pneumonite), doença auto-imune induzida por droga (lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, etc), reação anafilática ou anafilaxia não imunológica grave^{1,8,11}.

Tratamento

Deve-se evitar indefinidamente o uso de AAS e AINES inibidores da COX-1, a não ser que tolerância seja demonstrada por prova de provocação supervisionada, se clinicamente necessário²¹. Isto elimina exacerbações agudas da urticária desencadeada pelo seu uso, mas parece não haver efeito no curso da urticária crônica. Quiralte *et al*²² concluíram que os inibidores da COX-2 parecem seguros para pacientes com reações cutâneas induzidas por AINES que toleraram a prova de provocação oral com rofecoxibe 25mg.

Há aumento de relatos de eficácia de antagonistas dos leucotrienos na urticária crônica sensível ao AAS, isolados ou associados aos anti-histamínicos²¹.

Diferente da AIA, a urticária e o angioedema sensível ao AAS parecem não responder à dessensibilização^{1,19}. Protocolo de dessensibilização ao AAS é indicado nos pacientes que necessitam de AAS/AINE para tratamento contínuo de outras doenças, como artrite ou tromboembolismo¹.

Eritema pigmentar fixo

O eritema pigmentar fixo (EPF) ou erupção fixa a droga é uma reação à droga que caracteristicamente recorre na mesma região cutânea ou mucosa. É caracterizada por lesão eritematosa bem delimitada única ou lesões em pequeno número. Estas lesões acometem preferencialmente os membros, região sacral, genitália e face. Embora a reação inflamatória aguda se resolva prontamente com a retirada da droga desencadeante, permanece uma hiperpigmentação local residual^{23,24}.

No estudo de Mahbbob A e Haroon TS²⁵ com 450 casos de EPF, cotrimoxazole foi a causa mais comum. As drogas mais comumente implicadas variam em relação aos hábitos

medicamentosos de cada país e de cada época, porém AINES estão entre as causas mais comuns de EPF²⁶ e foram descritos por ácido acetilsalicílico, diflunisal, diclofenaco sódico, indometacina, ácido mefenâmico, paracetamol, ibuprofeno²⁵, naproxeno²⁷, pirazonas²⁷, nimesulida²⁴, rofecoxibe²⁸, piroxicam^{29,30}.

O EPF induzido por piroxicam apresenta reação cruzada com tenoxicam, o que não ocorre na reação de fotossensibilidade, pois no EPF, o fotoproduto do piroxicam antigênico e estruturalmente análogo ao ácido tiossalícílico parece não ser importante. Há a possibilidade, ainda que com menor probabilidade, de extensão desta reação cruzada a outros oxicans, como o meloxicam²⁷.

A etiologia medicamentosa do EPF é difícil, principalmente nos pacientes polimedicados. Os testes de contato após o período refratário, são frequentemente positivos nas lesões residuais do EPF e negativos na pele normal não envolvida, mas carecem de melhor padronização. Gonçalo M *et al*²⁷ realizaram testes de contato em 14 pacientes com história de EPF a feprazona, piroxicam e nimesulida e concluíram que o teste epicutâneo é um método seguro, sensível e específico com estes AINES, sendo de utilidade no EPF por AINE, substituindo a necessidade de provocação oral, o qual é considerado teste de referência ainda que passível de desencadear reações mais extensas^{27,18}.

Reações de fotossensibilidade

Sensibilidade a fotoquímico exógeno é um termo usado para descrever doenças cutâneas causadas pela interação da radiação ultravioleta (fótons) e de um agente químico exógeno. Em todas as respostas de fotossensibilidade química exógena, ambas, a química e a radiação são necessárias para a resposta ser produzida^{31,32}. A via de exposição pode ser tópica ou sistêmica e o mecanismo de resposta pode ser alérgico ou irritante (tóxico). A fotossensibilidade resulta em quatro entidades possíveis: dermatite de contato fotoalérgica ou fototóxica e fotoalergia ou fototoxicidade a agente sistêmico³¹.

Os AINES podem induzir reações fotoalérgicas ou fototóxicas, os que mais provocam este tipo de reação são os AINES do grupo do ácido enólico³³. As reações fotoalérgicas necessitam sensibilização prévia do paciente ao AINE com o consequente desencadeamento de hipersensibilidade tardia específica. As reações fototóxicas não necessitam de sensibilização prévia do paciente, sendo sugestivas em reações após primeiro uso do AINE²³.

A aplicação tópica dos AINES derivados dos ácidos propiônicos pode induzir dermatite de contato fotoalérgica¹⁷. Há relatos de fototoxicidade com baixa dose eritematosa mínima a UVA (MED-A) induzida por ibuprofeno, um derivado do ácido propiônico, entretanto, considerando que este composto não absorve comprimento de onda maior que 310 nm e é amplamente usado, a fototoxicidade induzida por ibuprofeno é rara. Em decorrência da indução de hepatite colestatática pelo benoxapropeno, potente fototóxico deste grupo, foi retirado do mercado em 1982²³.

Foi relatado dermatite de contato fotoalérgica por cetoprofeno, associada a uma alta frequência de dermatite de contato à fragância mix nestes pacientes³⁴.

O piroxicam pode induzir fotoalergia através de um fotoproduto, antigênico e estruturalmente análogo ao ácido tiossalícílico presente na fórmula do timerosal. Não há evidência de reação cruzada entre o piroxicam e o tenoxicam, pois este fotoproduto não se forma após irradiação do tenoxicam, portanto os pacientes com fotossensibilidade ao piroxicam podem utilizar o tenoxicam²⁷.

O diagnóstico de reação de fotossensibilidade a droga é realizado pela história de ingestão de um agente fotossensibilizante e pela apresentação clínica da reação cutânea em área foto-exposta. Dermatite de contato fotoalérgica é

diagnosticada pela história, morfologia clínica e foto-teste de contato^{31,32}. Dermatite de contato fototóxica é diagnosticada pela história e morfologia clínica. O foto-teste de contato em pacientes com fototoxicidade é contra-indicado porque o resultado do teste será provavelmente falso positivo, sendo esperado ocorrer na população geral e poderá reproduzir a quadro clínico anterior³¹.

Dermatite de contato

A dermatite de contato por AINEs pode ser desencadeada pela via tópica ou sistêmica. A via tópica dos AINEs é uma forma de apresentação relativamente recente, por isso a sensibilização tópica a estes AINEs ainda é pouco prevalente, porém tende a aumentar com os lançamentos de novas formulações de uso tópico pela indústria farmacêutica.

Jaeger C e Jappe U³⁵ relataram casos de dermatite de contato sistêmica induzida por valdecoxibe, confirmada por teste de contato, foi demonstrada reatividade cruzada com celecoxibe pelo teste de contato, mas não com o rofecoxibe. Foi relatado dermatite de contato por uso tópico do diclofenaco³⁶ e do cetoprofeno³⁴.

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

Entre as reações graves mais comuns que afetam a pele e as mucosas estão a síndrome de Stevens-Johnson e a NET, essas duas últimas fazem parte das síndromes febris mucocutâneas que em 1/3 dos casos são atribuídas a processos infecciosos e em 2/3 a drogas³⁷.

Foi relatado eritema multiforme por celecoxibe com reação cruzada a glyburide (glibenclamida)³⁸, síndrome de Stevens-Johnson por celecoxibe³⁹, NET por valdecoxibe em um paciente alérgico a sulfa⁴⁰, e NET por celecoxibe^{41,42}.

3) Reações sistêmicas

Anafilaxia e anafilaxia não alérgica induzida por AINE

Caracteristicamente ocorre por AINE único, reatividade cruzada com uma classe inteira de inibidor da COX é rara. Isto sugere a possibilidade de reação IgE-mediada, mas IgE específica ao AAS ou outro AINE não foi demonstrada. Os derivados pirazolônicos são os mais comumente envolvidos. Outras classes de AINEs foram relatadas como desencadeantes de anafilaxia não alérgica como paracetamol, piroxicam, diclofenaco, indometacina, sulindaco, naproxeno, ibuprofeno, entre outros^{1,3,8}.

A prevalência é desconhecida. Mais da metade das anafilaxias induzidas por drogas são atribuídas ao AINEs^{1,8}.

Nofech-Mozes e Hummel⁴³, relataram um caso de anafilaxia a naproxeno, o qual também apresentou anafilaxia com rofecoxibe durante prova de provocação oral, duplo cego, placebo controlado. Foram relatados dois casos de reação anafilática a meloxicam⁴⁴.

Como tratamento deve-se evitar a ingestão do AINE envolvido e dos AINEs estruturalmente relacionados. Realizar prova de provação oral com AINE de outra classe estrutural é uma estratégia para liberar uma alternativa segura⁴³.

4) Outras manifestações clínicas

A meningite asséptica por AINE específico é rara, sendo diagnóstico de exclusão, deve-se descartar meningite infecciosa e auto-imune. Há relato de meningite asséptica por ibuprofeno, sulindaco, tolmetin e naproxeno. Reatividade cruzada entre os AINE não ocorre e não há relato de caso por AAS⁸.

A pneumonite de hipersensibilidade por AINE único é rara, sendo relatado por naproxeno. Não há relato de caso de pneumonite de hipersensibilidade por AAS nem por reação cruzada entre os AINE⁸.

Outras manifestações clínicas de reações adversas aos AINEs foram relatadas, como vasculite fatal por celecoxibe⁴⁵, síndrome lupus-like por celecoxibe⁴⁶, pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) por nimesulida⁴⁷, dermatose bolhosa linear por IgA por ibuprofeno⁴⁸, erupção liquenóide a droga por salsalate⁴⁹, crise convulsiva tônico clônica generalizada por diclofenaco⁵⁰.

Conclusão

O aumento da longevidade, o crescente consumo de medicamentos, os lançamentos de novas drogas pela indústria farmacêutica e a polimedicação estão levando a um aumento da incidência de reações adversas à drogas. Os AINEs são amplamente usados, sendo o segundo responsável pelas reações cutâneas adversas a drogas.

A asma induzida por aspirina (AIA) e a urticária/angioedema por AINEs em geral são suspeitados pela história clínica, porém há situações em que o diagnóstico não está claro e o diagnóstico específico é requerido. O diagnóstico é estabelecido pela prova de provocação com AAS ou outro AINE. A prova de provocação oral com AAS/AINE é contra-indicada em pacientes que tiveram reações graves, como: Síndrome de Stevens-Johnson, NET, síndrome de hipersensibilidade a droga com eosinofilia (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), erupção fixa a droga bolhosa generalizada, vasculite sistêmica, história de envolvimento de órgãos (citopenia sanguínea, hepatite, nefrite, pneumonite), doenças auto-imune induzidas por droga (lupus eritematoso sistêmico, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, etc), reação anafilática ou anafilática não alérgica grave.

A prova de provocação oral com AAS/AINE e a provocação inalatória com AAS L-lysina devem ser realizadas em ambiente hospitalar, por médicos treinados, com material de emergência disponível pela possibilidade de reações graves, visto que a provocação reproduz a reação adversa.

Sugerimos a realização de prova de provocação oral com inibidores seletivos da COX-2 e fracos inibidores da COX-1 (paracetamol) nos pacientes com AIA ou urticária/angioedema desencadeadas por AAS, para liberar uma alternativa segura para uso.

Os pacientes devem receber lista com quais os AINEs a serem evitados e quais os AINEs permitidos, enfatizando os riscos relacionados ao uso de dose maior que a recomendada.

A notificação das reações adversas incomuns aos AINEs é importante e contribui para o monitoramento do perfil de segurança do medicamento comercializado. As notificações devem ser enviadas ao site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_u su.htm).

Referências

1. Grammer LC, Greenberger PA. Patterson's Allergic Diseases. In Greenberger PA, ed Part B: Allergic Reactions to Individual Drugs: Low Molecular Weight. 6ª ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002:295-300.
2. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Allergy 2002; 32:397-400.
3. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID Hypersensitivity in the COX-2 Inhibitor Era. ACI International 2001; 13:211-218.

4. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticária. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1095-1098.
5. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913-21.
6. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:101-106.
7. Ponvert C, Scheinmann P. Allergic and pseudoallergic reactions to analgics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Pediatr* 2007; 14:507-512.
8. Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy Principles & Practice. In Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL, ed Sensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. 6 ed. USA: Mosby and Co; 2003. p. 1695-1710.
9. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:773-786.
10. Pfaar O, Klimer L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:161-166.
11. Aberer W for ENDA, and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Position paper. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854-863.
12. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:47-51.
13. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in aspirin exacerbated respiratory disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2201-2206.
14. Gyllfors BG, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, *et al*. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1116-1121.
15. Baldassarre S, Schandene L, Choufani G, Michils A. Asthma attacks induced by low doses of celecoxib, aspirin and acetaminophen. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:215-217.
16. Passero M. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors in aspirin sensitive asthma. *Chest* 2003; 123:2155-2156.
17. Morias-Almeida Marinho S, Rosa S, Rosado-Pinto JE. Multiple drug intolerance, including etoricoxib. *Allergy* 2006; 61:144-145.
18. Failla M, Crimi N, Vancheri C. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:25-31.
19. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:476-481.
20. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:771-75.
21. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exper Dermatol* 2002; 28:123-127.
22. Quiralte J, San Pedro BS, Florido JF. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002; 89:63-66.
23. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In Lim HW, ed Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Photosensitivity Induced by Exogenous Agents. 5ª ed. USA: McGraw-Hill; 1999. p.1589-1598.
24. Kumaran S, Sandhu K, Saikia UN, Handa S. Nimesulide induced bullous fixed drug eruption of the labial mucosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70:44-45.
25. Zedlitz S, Linztach L, Kaufmann R, Boehncke W-H. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002; 46:352-353.
26. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:833-838.
27. Gonçalves M, Oliveira HS, Fernandes B, Robalo-Cordeiro M, Figueiredo A. Testes epicutâneas no eritema pigmentado fixo por anti-inflamatórios não esteróides. *Boletim Informativo do Grupo Potuguês de Estudos de Dermatite de Contato (GPEDC)* 2001; 5:34-38.
28. Nedorost ST, Florentino FT, Gilliam AC. Fixed drug eruption to rofecoxib. *Cutis* 2002; 70:125-126.
29. Oliveira HS, Gonçalves M, Reis JP, Figueiredo A. Fixed drug eruption to piroxicam. Positive patch tests with cross-sensitivity to tenoxicam. *J Dermatol Treatment* 1999; 10:209-212.
30. Tanaka S. Fixed drug eruption from piroxicam with positive lesional patch test. *Contact Dermatitis* 2002; 46:174.
31. Marks Jr JG, Elsner P, DeLeo V. Contact & Occupational Dermatology. Ed Photoallergens. 3ª ed. USA: Mosby; 2002. p. 217-260.
32. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes Cutâneos. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2005; 28:71-83.
33. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 6:424-31.
34. Matthieu L, Meuleman L, Van Hecke E, Blondeel A, Dezfoulian B, Conastandt L, Goossens A. Contact and photocontact allergy to ketoprofeno. The Belgian experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55:126-128.
35. Jaeger C, Jappe U. Valdecoxib-induced systemic contact dermatitis confirmed by positive patch test. *Contact Dermatitis* 2005; 52:47-48.
36. Kerr OA, Kavanagh G, Horn H. Allergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. *Contact dermatitis* 2002; 47:175.
37. Dunant AA. Correlations between clinical patterns and causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1019-1024.
38. Ernst EJ, Egge JA. Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity. *Pharmacotherapy* 2002; 22:637-640.
39. Gill S, Hermlin R-H. Case report of a Stevens-Johnson type reaction to celecoxib [abstract]. *Can J Hosp Pharm* 2001; 2;54:146.
40. Glasser DL, Pharm D, Burroughs SH. Valdecoxib-induced toxic epidermal necrolysis in a patient allergic to sulfa drugs. *Pharmacotherapy* 2003; 23:551-553.
41. Berger P, Dwyer D, Corallo CE. Toxic epidermal necrolysis after celecoxib therapy. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1193-1195.
42. Friedman B, Orlet HK, Still JM. Toxic epidermal necrolysis due to administration of celecoxib (Celebrex). *South Med J* 2002; 95:1213-1214.
43. Nofech-Mozes Y, Hummel DB. Cross-Reactivity Between Rofecoxib and Naproxen. *J Allergy Clin Immunol* 2004; S312.
44. Baybek S, Erkekol FÖ, Dursun B, Misirligil Z. Meloxicam-Associated Anaphylactic Reaction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:317-320.
45. Schneider F, Meziani F, Chartier C. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxibe. *Lancet* 2002; 359:852-853.
46. Poza-Guedes P, González-Pérez R, Canto G. Celecoxib-induced lupus-like syndrome. *Rheumatology* 2003; 42:916-917.
47. Teixeira M, Silva E, Selores M. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by nimesulide. *Dermatol Online J* 2006 Oct 31; 12:20.
48. From the World Literature. Cutaneous Drug Reaction Case Reports. In Au S, Tullis GD, Crawford RI. Linear IgA bullous dermatosis associated with ibuprofen therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 361-369.
49. Powell ML, Ehrlich A, Belsito DV. Lichenoid drug eruption to salsalate. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:616-619.
50. Tanno LK, Ensina LF, Kalil J, Motta AA. Grand Mal-Type Seizure Induced by Isolated Use of Diclofenac. *Allergy* 2007; 62(s83): iii-594.

Correspondência:
 Antônio Abílio Motta
 Rua Hugo Cacuri nº 148 - Butantã
 05578-030 - São Paulo - SP
 Fone: 0XX-11-3721.9997