



Faculdade
de Ciências e Tecnologias
da Saúde



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
de Humanidades e Tecnologias
Humani nihil alienum

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Reacções imunológicas associadas aos anti-inflamatórios não - esteróides

Monografia de Mestrado

Orientador: Professor Doutor Filipe Inácio

Carolina Gomes Domingues

Novembro 2013

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Reacções imunológicas associada aos anti-inflamatórios não - esteróides

Monografia de Mestrado

Carolina Gomes Domingues

Contactos:

- +351 96 363 69 98
- Carolinadomingues2@gmail.com

2013

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Filipe INÁCIO, pela orientação que me deu ao longo da realização deste trabalho de Mestrado.

Agradeço também:

À Dr. Elza TOMAZ, pela disponibilidade que mostrou em me receber no serviço de imunoalergologia do Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.

À Manuela BERNARDES, pela ajuda na revisão desta monografia

Finalmente, gostaria de agradecer à Maria Manuela GOMES e José DOMINGUES, pais e mentores, pela paciência e compreensão durante estes meses de elaboração do trabalho.

Resumo

As reacções de hipersensibilidade relacionadas com os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são muito comuns na população, sendo consideradas como a segunda causa para o aparecimento deste tipo de reacções. Os AINEs podem desencadear reacções de hipersensibilidade alérgicas (imediatas e tardias) e reacções não alérgicas. Clinicamente, esta hipersensibilidade pode ser manifestada a nível respiratório, cutâneo e sistémico. O diagnóstico, in vivo (testes cutâneos e testes de provocação oral, nasal e de inalação) ou teste in vitro (BAT, CAST, ASPIteste e TTL), é um passo importante para prevenir o aparecimento de novas reacções e encontrar uma terapêutica alternativa para o paciente. Quando o paciente apresenta hipersensibilidade a um único AINE pode ser prescrito um AINE de outra família. Enquanto que se a hipersensibilidade for cruzada é mais seguro optar-se pelos inibidores selectivos da COX-2.

Abstract

The hypersensitivity reactions related to anti-inflammatory drugs are very common . They are even considered the second cause of this type of reaction. The AINEs may provoke allergic hypersensitivity reactions as well as non-allergic reactions. Clinically, this hypersensitivity may usually begin with respiratory, skin and systemic problems. The diagnosis in vivo (skin tests and oral, nasal and inhalation challenge tests) or test in vitro (BAT, CAST, ASPI test and TTL), is an important step to stop the appearance of new reactions and get an alternative therapy for the patient. When the patient shows hypersensitivity just to a single NSAID, an NSAID of another family may be prescribed. If the hypersensitivity is crossed, it is safer to choose cox-2 selective inhibitors, specifically the Coxibs.

ABREVIATURAS e SIGLAS

AINEs: Anti-Inflamatórios Não-Esteróides

PG: Prostaglandinas

IL: Interleucinas

COX: Ciclooxygenase

AA: Ácido Araquidónico

AAS: Ácido Acetilsalicílico

IgE: Imunoglobulinas E

IgM: Imunoglobulina M

RAM: Reacções Adversas a Medicamentos

WAO: World Allergy Organization

LT: Leucotrienos

TC: Testes cutâneos

TPO: Testes de Provocação Oral

PAF: Factor de Agregação das Plaquetas

AERD: Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina

AIA: Asma Induzida pela Aspirina

LO: Lipooxygenase

CysLTS: Leucotrienos Cisteínicos

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Ag: Antígeno

Ac: Anticorpo

T_H: Linfócitos T-Helper

T_c: Linfócitos T- citotóxicos

VEF: Volume de Expiração Forçado

BAT: Teste de Activação de Basófilos

CAST: Teste de Estimulação Celular Antigénio

ASPI Teste: Teste de Identificação da Sensibilidade à Aspirina

PBL: Peripheral Blood Leukocytes

L-AAS: Lisina- Apirina

TTL: Teste de Transformação linfoblástica

Índice

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
ABREVIATURAS E SIGLAS	6
ÍNDICE DE TABELAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	10
I. EPIDEMIOLOGIA	12
II. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES	14
II.1. Considerações históricas	14
II.2. Grupo Farmacológico.....	15
II.3. Acção Terapêutica e Mecanismo de Acção.....	16
II.4. Acções adversas e interacções com os AINEs	17
II.5. Famílias dos AINEs	18
III. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS REACÇÕES A FÁRMACOS	21
III.1. Reacções imunológicas.....	21
III.1.1. Mecanismos imunológicos	21
III.2. Classificação de Gell e Coombs (1963):	23
III.2.1. Tipo I: Hipersensibilidade imediata.....	23
III.2.2. Tipo II: Anticorpos Citotóxicos.....	24
III.2.3. Tipo III: Reacções por Imunocomplexos.....	24
III.2.4. Tipo IV: Hipersensibilidade mediada por células.....	25
IV. REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOS	27
IV.1. Reacções de Hipersensibilidade não-alérgica	28
IV.1.1. Mecanismos responsáveis pelas reacções não-alérgicas	28
IV.1.1.1. Reacções não alérgicas por activação dos mastócitos.....	28

IV.1.1.2. Reacções não alérgicas activadas pelo complemento.....	29
IV.1.1.3. Reacções não alérgicas desencadeadas por AINEs.....	29
IV.1.2. Manifestações clínicas mais comuns.....	29
IV.2. Reacções Alérgicas.....	31
IV.2.1. Reacções Imediatas.....	32
IV.2.2. Reacções Tardias.....	35
IV.3. Reacções de Órgãos.....	41
V. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	44
V.1. Testes de diagnóstico <i>in vivo</i>	45
V.2. Teste de diagnóstico <i>in vitro</i>	46
VI. TERAPÊUTICAS	49
VII.CASUÍSTICA	51
VIII. CONCLUSÃO.....	54
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

Índice de tabelas

Tabela 1: Fármacos derivados dos ácidos carboxílicos

Tabela 2: Fármacos derivados dos ácidos enólicos

Tabela 3: Fármacos derivados do Para-aminifenol

Tabela 4: Outros

Tabela 5: AINEs fortes inibidores da COX-1:

Tabela 6: AINEs fracos inibidores da COX-2

Tabela 7: AINEs Inibidores selectivos da COX-2

Tabela 8: Resumo da classificação de Gell e Coombs

Tabela 9: Dados casuísticos

Índice de figuras

Figura 1: Activação da cascata do Ácido araquidónico

Figura 2: Efeitos relacionados com a activação da COX 1 e 2

Figura 3: Mecanismo da reacção tipo I

Figura 4: Mecanismo da reacção anafilática do tipo I

Figura 5: Mecanismo da reacção tipo II

Figura 6: Manifestações cutâneas das reacções de tipo III

Figura 7. Manifestações cutâneas das reacções tipo IV

Figura 8: Mecanismo de acção envolvido na asma induzida pela Aspirina

Figura 9: Tabela de reacções alérgicas a fármacos

Figura 10: Classificação de reacções de hipersensibilidade a AINES

Figura 11: Urticária

Figura 12: Edema facial

Figura 13: Eritema fixo induzido por fármaco

Figura 14: Exantema Máculo-papular

Figura 15: Manifestações cutâneas ao DRESS

Figura 16: Necrólise Epidérmica Tóxica

Figura 17: Dermatite de Contacto

Figura 18: Resumo das manifestações clínicas das reacções

Figura 19: Procedimento de diagnóstico para AINEs

Figura 20: Protocolo do teste de provocação oral

I. EPIDEMIOLOGIA

As reacções de hipersensibilidade a medicamentos representam 20 a 30% das reacções adversas. As reacções adversas a medicamentos (RAM), são uma causa importante da morbilidade e mortalidade da população mundial.

A World Allergy Organization (WAO) propôs algumas alterações na nomenclatura das reacções alérgicas. Segundo a proposta da WAO, denomina-se de hipersensibilidade a descrição de sinais e sintomas objectivamente reprodutíveis, desencadeados pela exposição a um estímulo definido em doses toleradas pela maioria das pessoas. A alergia é uma forma de hipersensibilidade, mediada por mecanismos imunológicos, podendo ser mediadas por anticorpos ou por células. Existem reacções de hipersensibilidade a medicamentos que não se enquadram nesta categoria, uma vez que não são desencadeadas por mecanismo imunológico, sendo designadas de reacções não-alérgicas. [1]

As reacções aos anti-inflamatórios não-esteróides têm sido reportadas como a segunda causa mais comum de reacções de hipersensibilidade induzidas por fármacos, com maior prevalência nos adultos do que nas crianças. Os AINEs são responsáveis por 21-25% das reacções adversas, incluindo reacções imunológicas e não-imunológicas. Dentro dos AINEs, a Aspirina é responsável por causar 0,5 a 1,9% deste tipo de reacções na população em geral.

As manifestações cutâneas aos AINEs podem afectar 0,3% da população geral e a prevalência de hipersensibilidade à Aspirina pode rondar os 27-35% em pacientes com urticária crónica e 4,3-11% em pacientes asmáticos.

Os AINEs têm sido relatados como um dos principais grupos responsáveis por reacções anafiláticas. Estas reacções de hipersensibilidade têm sido observadas, independentemente da estrutura química ou da actividade anti-inflamatória ser maior ou menor. Os AINEs pertencentes ao grupo do ácido propiónico (como Naproxeno, Diclofenac, Ibuprofeno) são os que representam maior risco de desencadear reacções anafiláticas. O AINE que é mais prescrito, independentemente da faixa etária é o Ibuprofeno. As Pirazolonas são as que induzem com maior facilidade reacções imediatas. O grupo mais recente dos inibidores da ciclooxigenase 2 também pode induzir reacções de hipersensibilidade, mas como a incidência é só de 0,008%, isso torna-os a opção ideal quando algum doente tem histórico de hipersensibilidade a AINEs. As reacções cutâneas graves, como eritema multiforme, Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou reacções medicamentosas

com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) são raras. A incidência deste tipo de reacção foi estimada entre 0,4-1,2%. No caso do SJS, existem entre um a seis casos por milhão de pessoas por ano. [2], [3]

Dos pacientes com historial de reacção de hipersensibilidade aos AINEs, cerca de 30% apresentaram hipersensibilidade a um único AINE. [4]

II. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

II.1. Considerações históricas

Ao longo da história da humanidade os medicamentos à base de plantas foram usados para aliviar sintomas de dor. A sua actividade foi provada e ainda hoje são usados nas terapêuticas convencionais. Os mais amplamente aceites são os extractos de plantas que proporcionam o tratamento de vários sintomas inflamatórios, tais como dor, edema e febre. O Papiro Egípcio de Ebers registou, há 3500 anos, que extractos secos de murta aplicados à volta do abdómen foram benéficos para as dores reumáticas. Mil anos depois, Hipócrates recomendou o sumo da casca de salgueiro para diminuir a febre e aliviar dores no parto. Similares efeitos curativos foram atribuídos às espécies de *salix* (*Salgueiro*) e *spirea*, por habitantes da América do Norte e da África do sul. Os efeitos benéficos da casca do salgueiro foram mais tarde comprovados de forma científica, após um ensaio feito pelo reverendo Edward Stone de Chipping Norton, em Oxfordshire. O reverendo reuniu um quilo de casca de salgueiro, secou-a no forno e triturou-a. Concluiu que doses de 1,8g eram suficientes para diminuir a febre a um grupo de cinquenta pacientes. A quantidade de casca de salgueiro disponível era limitada, devido à sua grande utilização para outros fins. Para solucionar esta limitação, recorreu-se ao cultivo de *Espirea ulmaria*, a qual foi bastante usada no tratamento de malária. Em meados do século XIX, os avanços na química estabeleceram que o constituinte comum extraído da planta que levava à redução da febre e da dor por inflamação era o salicilato. O ácido de salicilato, sintetizado na Alemanha em 1860, começou a ser produzido em grande escala, iniciando-se a sua utilização para o tratamento da febre, dores reumáticas e como anti-séptico externo. O valor do salicilato como medicamento era limitado, o seu sabor era desagradável e causava náuseas com grande frequência. Numa tentativa de fazer uma preparação menos desagradável, Felix Hoffman, um químico que trabalhava para a empresa Bayer, sintetizou a Aspirina. A Aspirina foi testada em animais e na prática clínica e em 1899 foi introduzida no mercado, como antipirético, anti-inflamatório e analgésico. A aspirina tornou-se então um dos medicamentos mais utilizados. Em 1938, através de estudos endoscópicos, foi comprovado que a aspirina era então responsável por erosões e ulcerações da mucosa gástrica, ou seja, produzia uma gastrotoxicidade. Muitos dos compostos com diferentes estruturas químicas foram produzidos e comercializados a partir de 1940, mas todos possuem algum grau de gastrotoxicidade. Como um grupo, estes fármacos foram então designados de anti-inflamatórios não-esteróides. [5]

II.2. Grupo Farmacológico [6], [7]

Os anti-inflamatórios não-esteróides, frequentemente designados por AINEs, são os fármacos mais usados na terapêutica de doenças que evoluem com dor, febre e inflamação.

Estes fármacos actuam principalmente em situações de inflamação. A inflamação caracteriza-se como uma resposta do organismo a uma lesão ou invasão por agentes patogénicos (infecção), que tem como finalidade a destruição do agente infectante e a reparação da área lesada. A inflamação é então um mecanismo de defesa/protecção, que por vezes pode ser inapropriado ou exacerbado. É caracterizada por rubor, calor, dor, edema e incapacidade funcional.

A inflamação pode ser dividida em três fases distintas: aguda, subaguda e crónica. Na fase aguda ocorre a vasodilatação local e o aumento da permeabilidade capilar. Na fase subaguda, inicia-se a infiltração dos leucócitos, macrófagos e mastócitos, sendo que estes últimos são responsáveis pela libertação de mediadores, como por exemplo, histamina, prostaglandinas (PG) e interleucinas (IL). Finalmente, na fase crónica ocorre a degeneração das zonas afectadas originando fibrose dos tecidos.

A síntese de prostaglandinas ocorre pela via ciclooxigenase, que tem início na cascata do Ácido Araquidónico. Os fosfolípidos da membrana celular libertam o Ácido araquidónico (AA), por acção da fosfolipase A2. Este pode seguir duas vias: a via da lipooxigenase, que leva à produção de leucotrienos e a via da ciclooxigenase, que leva à produção de prostaglandinas, que são potentes mediadores da inflamação.

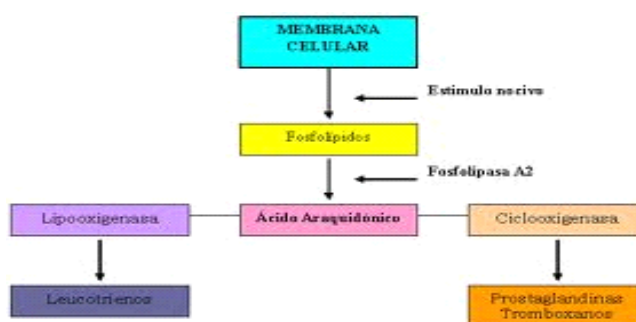


Figura 1: Activação da Cascata do Ácido araquidónico (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5ª Edição, Porto Editora, Porto, 2006)

II.3. Acção Terapêutica e Mecanismo de Acção ^[5]

Os anti-inflamatórios não-esteróides possuem três tipos de efeitos: anti-inflamatório, anti-pirético e analgésico. Estes três efeitos ocorrem devido à inibição da via da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), levando à diminuição da síntese de prostanóides e consequente diminuição de prostaglandinas. Estes três efeitos podem variar consoante a dose administrada.

O efeito analgésico é usado para o alívio da dor, resultando da estimulação dos receptores periféricos que transmitem os impulsos que são percebidos no cérebro. Como os AINEs actuam a nível periférico, estes vão diminuir a síntese de PG, dessensibilizar os nociceptores, inibindo deste modo, a resposta no local do trauma.

Em relação ao controlo da temperatura corporal, os AINEs inibem a síntese das PGs pela inibição da ciclooxigenase (COX) nos tecidos periféricos, tendo assim uma acção antipirética.

As ciclooxigenases têm duas isoformas: COX-1 e a COX-2. A COX-1 está expressa constitutivamente nas células de vários tecidos e regula as acções fisiológicas. A COX-2 é 60% homóloga à COX-1, é altamente expressa em qualquer célula em resposta aos mediadores pró-inflamatórios (citocinas, factores de crescimento e endotoxinas).

Na via da COX ocorre a produção de prostaglandinas, que são conhecidos mediadores da inflamação, podendo esta via ser inibida pelos AINEs. Quando ocorre o bloqueio desta via, é utilizada então a via da lipooxigenase. Quando o AA é metabolizado pela via da lipooxigenase (LO), formam-se os leucotrienos (LTs), que induzem o recrutamento de neutrófilos e eosinófilos para o local da lesão. Vai ocorrer um aumento da permeabilidade vascular, que induz o edema na mucosa nasal e brônquica, aumentando assim a secreção mucosa glandular e a broncoconstrição. Esta via é responsável pelo aparecimento de reacções de hipersensibilidade.

Existem anti-inflamatórios que inibem a COX inespecificamente e os que inibem mais ou menos selectivamente a COX-2. A COX-1 é responsável pela inibição da formação de tromboxano, estando a sua inibição associada a um risco aumentado de hemorragias e de efeitos adversos a nível do tracto gastrointestinal. Foram então desenvolvidos inibidores selectivos e específicos da COX-2, para diminuir a incidência dos efeitos adversos por inibição da COX-1.

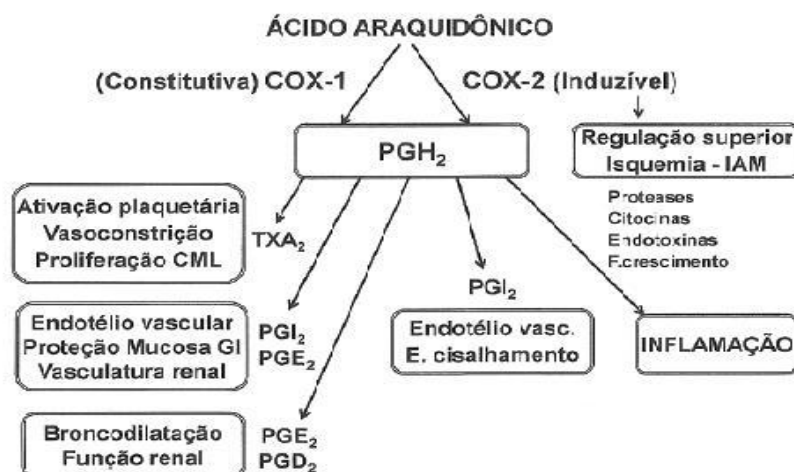


Figura 2: efeitos relacionados com a activação da COX 1 e 2 (Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/abc/v94n4/a19fig01.gif>, consultada a 12 de Maio de 2013)

II.4. Acções adversas e interacções com os AINES [6], [7]

Os AINES, como analgésicos, são eficazes no alívio da dor, sendo mais vantajosos que os opiáceos pois não causam nem depressão respiratória nem dependência física. Todos têm acção antipirética, no entanto, em alguns AINES as reacções adversas são significativas devido à sua potente acção. Os anti-inflamatórios são frequentemente usados para o tratamento da maioria das doenças reumáticas.

Os anti-inflamatórios não-esteróides, são frequentemente responsáveis pelo aparecimento de doenças iatrogénicas e muitas reacções adversas dependem da inibição da síntese de prostaglandinas.

As reacções adversas mais comuns dos AINES são a nível da mucosa gastrointestinal, como por exemplo: hemorragia assintomática, erosões da mucosa e úlceras. O risco é mais elevado em alguns grupos específicos tais como doentes idosos, portadores de úlcera péptica e no uso concomitante de corticosteróides. Os que são melhor tolerados são os derivados Para-aminofenólicos (Acetaminofeno/ Paracetamol) e os inibidores da COX-2, pois apresentam uma melhor tolerância digestiva, uma vez que a agressão gastroduodenal é menor. No entanto, os inibidores da COX-2, devem ser usados com precaução em doentes com elevado risco de hiperagregação plaquetária.

Os AINES não interferem com a função renal. No entanto, quando há um abuso crónico da associação de analgésicos, aumentam o risco de nefropatias. [8]

É necessário ter alguma atenção na selecção dos AINEs. Pela acção analgésica ou antipirética, os derivados Para-aminofenólicos devem, sempre que possível, ser os escolhidos. Já a nível da acção anti-inflamatória a selecção é um pouco mais complexa e na maioria das vezes empírica. O uso de AINEs em crianças é mais arriscado do que nos adultos, mas normalmente o Ácido acetilsalicílico, a Tolmetina, o Ibuprofeno e o Naproxeno são bem tolerados. No entanto, o uso de Ácido acetilsalicílico só é aconselhado a partir dos doze anos, pois é responsável por induzir o desenvolvimento da síndrome de Reye.

O risco de teratogénese deve ser ponderado sempre que se utilizem AINEs em mulheres grávidas. O AAS é o que comporta menor risco para o feto, no entanto, tem efeito sobre a motilidade uterina.

II.5. Famílias dos AINEs [6]

Os anti-inflamatórios não-esteróides podem ser classificados consoante a sua estrutura química, como acontece nas tabelas 2,3,4 e 5 ou então pela sua potência de inibição da COX 1, como está esquematizado nas tabelas 6 e 7.

Tabela 1: Fármacos derivados dos ácidos carboxílicos (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Derivados salicílicos	Ácido acetilsalicílico Diflunisal Salicilato de Sódio
Derivados heteroarilacéticos	Diclofenac Acclofenac Tolmetina
Derivados indólicos	Indometacina Sulindac
Derivados propiónicos	Ibuprofeno Cetoprofeno Naproxeno Flurbiprofeno
Derivados fenâmicos	Ácido mefenâmico Ácido meclofenâmico Ácido niflúmico

Tabela 2: Fármacos derivados dos ácidos enólicos (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Pirazolónicos	Fenilbutazona Aminopirina Azapropazona Dipirona
Oxicams	Piroxicam Tanoxicam Meloxicam
Alcanonas	Nabumetona

Tabela 3: Fármacos derivados do Para-aminifenol (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Para-aminofenol	Paracetamol
	Acetaminofeno

Tabela 4: Outros (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Derivados das Furanonas	Rofecoxib
Derivados do Pirazol	Celecoxib
Derivados do Ác. Indol acético	Etodolac
Derivados das Sulfanilinas	Nimesulida

Tabela 5: AINEs fortes Inibidores da COX-1 (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Ácido Acetilsalicílico	Dipirona	Fenilbutazona
Oxifenilbutazona	Piroxicam	Diflunisal
Diclofenac	Indometacina	Etodolac
Sulindaco	Tolmetin	Ácido mefenâmico
Meclofenamato	Ibuprofeno	Naproxeno
Naproxeno sódico	Cetoprofeno	Fenoprofeno
Cetorolac	-	-

Tabela 6: AINEs fracos inibidores da COX-1 (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Paracetamol	Salsalate
Meloxicam	Nimesulide

Tabela 7: AINEs Inibidores selectivos da COX-2 (Fonte: GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º ed, Porto Editora, Porto, 2006)

Rofecoxibe	Celecoxibe	Etoricoxibe
Valdecoxibe	Lumiracoxibe	Parecoxibe

III. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS REACÇÕES A FÁRMACOS

III.1. Reacções imunológicas ^[9]

III.1.1. Mecanismos imunológicos ^[10]

A principal função do sistema imunitário é a protecção do organismo contra infecções. Para a resposta imunitária existir é necessário, em primeiro lugar, a presença de um agente invasor e, em segundo lugar, a formação de uma reacção imunológica, de modo a eliminar esse agente invasor.

A imunidade inata é a defesa natural do nosso organismo. As células efectoras da resposta são principalmente, as células fagocitárias, proteínas do sangue e células natural killer. Têm como estratégia o reconhecimento de estruturas moleculares típicas, que são comuns a diferentes agentes patogénicos. Os mecanismos da imunidade inata estabelecem-se poucas horas após o organismo ser invadido por agentes patogénicos.

Os Leucócitos são células, que têm uma grande importância na defesa do organismo e podem ser classificadas em dois grupos: granulócitos e agranulócitos. Os granulócitos são os neutrófilos, os eosinófilos e os basófilos. Os agranulócitos são os monócitos e os linfócitos. Os monócitos e os macrófagos são ainda, designados de células fagocitárias. Estas células interceptam os agentes patogénicos e de seguida destroem-nos. Este tipo de células actuam na primeira linha de defesa contra as infecções. São responsáveis pelo processamento de antígenos, por duas vias diferentes do Complexo Major de Histocompatibilidade, Classe I e II, o qual vai originar a estimulação das células T para uma defesa mais eficiente.

O processamento é um processo que ocorre no interior da célula e que resulta na fragmentação de proteínas, associação dos fragmentos com moléculas do CMH e expressão das moléculas formadas na superfície das células, onde poderão ser reconhecidas pelo receptor dos linfócitos T. As moléculas do CMH de classe I, apresentam produtos de degradação derivados de proteínas intracelulares no citosol. As moléculas do CMH de classe II, apresentam fragmentos derivados de proteínas extracelulares, que estão localizadas num compartimento intracelular.

A imunidade adaptativa é mediada por moléculas presentes no sangue, os anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B. Os anticorpos reconhecem especificamente os antígenos (agente patogénico), permitindo assim que estes sejam neutralizados e

eliminados. Este tipo de imunidade confere uma resposta mais específica. Além disso, a resposta adaptativa melhora cada vez que o nosso organismo é exposto ao mesmo agente patogénico, aumentando a rapidez de resposta e impedindo a evolução da doença. Este processo pode demorar de dias a semanas.

Os linfócitos são as células responsáveis pela resposta imune adaptativa. Existem dois tipos de linfócitos, os linfócitos T e os linfócitos B.

Todos os linfócitos têm a sua origem nas células estaminais da medula óssea, no entanto, os linfócitos T desenvolvem-se no timo, enquanto os linfócitos B se desenvolvem na medula óssea.

Cada linfócito B consegue reconhecer a superfície de um antígeno específico. Após o reconhecimento, os linfócitos B multiplicam-se e diferenciam-se em plasmócitos que dão origem a anticorpos. Os anticorpos são glicoproteínas, que estão na circulação sanguínea e ligando-se, posteriormente, aos antígenos que inicialmente activaram os linfócitos B. Existem diferentes tipos de linfócitos T, que têm diferentes funções. Um grupo interage com os linfócitos B e ajuda-os a dividirem-se, diferenciar-se e a formar os anticorpos. Outro grupo interage com os fagócitos mononucleares, ajudando-os a destruir agentes patogénicos intracelulares. Estes dois grupos de linfócitos são designados por linfócitos T-Helper (T_H). O terceiro grupo de células T é responsável pela destruição de células hospedeiras, que foram infectadas por um vírus ou outro agente intracelular. Este tipo de acção é chamada de citotoxicidade e este tipo de linfócitos T são designados de linfócitos T citotóxicos (T_c). Em cada caso, os linfócitos T reconhecem os antígenos, mas apenas associados as moléculas do complexo de histocompatibilidade (MCH). Usam um receptor específico, que é denominado de receptor do antígeno da célula T (TCR). Os anticorpos (Ac), também designados de imunoglobulinas, são um grupo de moléculas do soro produzidas pelos linfócitos B. Todos os anticorpos possuem a mesma estrutura, diferindo apenas na região que se liga ao antígeno (Ag). Deste modo, cada anticorpo pode ligar-se especificamente a apenas um antígeno.

Durante muito tempo, o antígeno era apenas reconhecido como uma molécula capaz de induzir os linfócitos B à produção de anticorpos específicos. Actualmente, sabe-se que o antígeno é usado como indicador da presença de um agente patogénico, que pode ser reconhecido especificamente pelo sistema imunitário adaptativo, isto é, células B ou células T. Cada molécula de anticorpo liga-se a um antígeno presente na superfície do microorganismo. O anticorpo vai ligar-se a uma superfície específica do antígeno, que tem como nome epítopo, sendo que cada antígeno pode ter então

diferentes epítomos. Deste modo, podem existir diferentes anticorpos para o mesmo agente patogénico.

III.2. Classificação de Gell e Coombs (1963): [9], [11], [12]

Gell e Coombs classificaram as reacções adversas em quatro tipos distintos: Hipersensibilidade imediata, Reacção citotóxica mediada por anticorpos, Reacção mediada por imunocomplexos e Reacção de hipersensibilidade mediada por células.

III.2.1. Tipo I: Hipersensibilidade imediata

Esta reacção resulta da síntese anticorpos IgE específicos, depois do contacto com o antigénio. Os anticorpos IgE ligam-se, via receptores Fc, aos mastócitos (sensibilização). Se o indivíduo for exposto novamente ao alergénio, ocorre a ligação cruzada da IgE ligada à membrana, resultando daí a libertação dos mediadores químicos, os mediadores pré formados (histaminas) e neo-formados (prostaglandinas, leucotrienos, PAF). Estas reacções ocorrem vinte a trinta minutos após a administração do fármaco e podem manifestar-se por urticária, edema da laringe, broncoespasmos, hipotensão e colapso cardiovascular.

As lesões são constituídas por pápulas eritoedematosas, pruriginosas, cujo eritema desaparece à digitopressão, normalmente desaparece em 24 horas. O angioedema, pode acompanhar frequentemente a urticária ou ser uma manifestação exclusiva ao fármaco. [13] Os AINE não são frequentemente responsáveis por reacções IgE mediadas. Só se admite este mecanismo nas hipersensibilidades selectivas de fármaco ou de grupo, que são uma minoria.



Figura 4: Mecanismo da Reacção anafilática do tipo I (Fonte: SILVA, L., ROSELINO, A., *Reacções de Hipersensibilidade a drogas*, Simpósio: Urgência e Emergência Dermatológicas e Toxicologia, Cap II, 38-160-171 (2002))

III.2.2. Tipo II: Anticorpos Citotóxicos

As reacções de tipo II ocorrem quando determinados antígenos, por exemplo antígenos B-lactâmicos, se ligam à superfície das células sanguíneas ou do interstício renal, alterando-a, e sendo identificados por anticorpos específicos IgG ou IgM. Esses anticorpos específicos, ao interagirem com estes antígenos, determinam a activação do sistema do complemento, desencadeando a lise celular. Estas reacções ocorrem em pacientes com uso prolongado de penicilinas. As manifestações clínicas incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia ou nefrite induzida por fármacos.

[13]

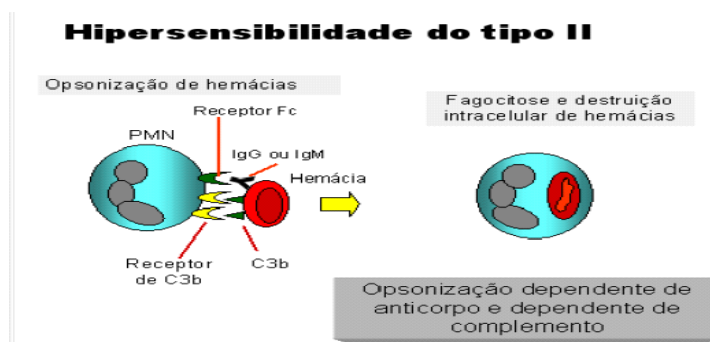


Figura 5: Mecanismo da Reacção tipo II (Fonte: SILVA, L., ROSELINO, A., *Reacções de Hipersensibilidade a drogas*, Simpósio: Urgência e Emergência Dermatológicas e Toxicologia, Cap.II, 38:460-471 (2003))

III.2.3. Tipo III: Reacções por Imunocomplexos

Podem formar-se complexos antígeno-anticorpo (complexos imunes) durante uma resposta imunológica. Estes imunocomplexos podem depositar-se nas paredes vasculares, na membrana basal dos pulmões e/ou rins e nas articulações sinoviais. Podem induzir processos inflamatórios nestas estruturas, pela ligação com factores do complemento C3a e C5a (anafilotoxinas). Clinicamente estas reacções, manifestam-se por linfadenopatia e artralgia que tipicamente surgem no espaço de uma a três semanas após a última administração do fármaco.



Figura 6: Manifestações Cutâneas das reacções de Tipo III (Fonte: SILVA, L., ROSELINO, A., *Reacções de Hipersensibilidade a drogas*, Simpósio: Urgência e Emergência Dermatológicas e Toxicologia, Cap.II, 38:460-471 (2003))

III.2.4. Tipo IV: Hipersensibilidade mediada por células

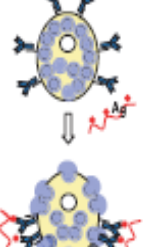
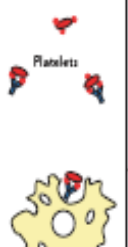
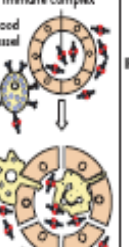
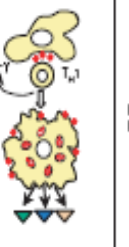
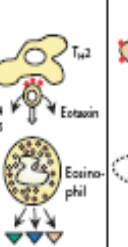
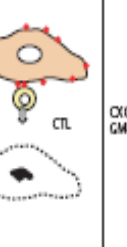
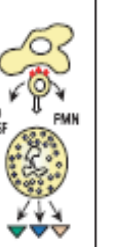
Os haptenos são moléculas de peso molecular muito pequeno (menos que 1kDa). São demasiado pequenas para se comportarem como antígenos mas podem penetrar na epiderme e ligar-se a proteínas transportadoras (carrier). O complexo hapteno – transportador é fixado por células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans), que migram então para os gânglios linfáticos. É então nos gânglios linfáticos que ocorre a estimulação dos linfócitos T, podendo esta fase demorar entre dez a catorze dias. Se houver uma reexposição ao hapteno, os linfócitos T antígeno-específicos migram para a pele onde se acumulam e proliferam, podendo levar à formação de edema e inflamação local devido à libertação de citocinas. Uma das apresentações clínicas mais clássicas é a dermatite de contacto alérgica.

Alguns fármacos podem ligar-se de forma não covalente, directamente ao receptor de linfócitos T e desencadear uma reacção imunológica; este fenómeno foi denominado de conceito “p - i” (*pharmacological interaction*) ou interacção farmacológica com o receptor imune. Este conceito pode explicar as reacções, que ocorrem após primeira exposição ao fármaco. [13]



Figura 7: Manifestações cutâneas das reacções Tipo IV (Fonte: SILVA, L., ROSELINO, A., *Reacções de Hipersensibilidade a drogas*, Simpósio: Urgência e Emergência Dermatológicas e Toxicologia, Cap.II, 38:460-471 (2003))

Tabela 8: Resumo da classificação de Gell e Coombs ((Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz)

	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema, Hepatitis	AGEP, Behçet's disease

IV. REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOS

As reacções adversas aos medicamentos podem ser classificadas como: previsíveis e imprevisíveis. As reacções previsíveis ou tipo A, são comuns e dependem da dose do fármaco, incluem os efeitos colaterais e secundários, toxicidade e interacções medicamentosas. As reacções imprevisíveis ou tipo B, são aquelas que são inesperadas e não dependem da dose administrada de fármaco, estando associadas a susceptibilidades individuais, como por exemplo, intolerância a fármacos, idiossincrasia e hipersensibilidade. Usa-se a denominação reacção alérgica a um medicamento quando existem anticorpos e linfócitos associados à reacção ao fármaco. As reacções não-alérgicas, podem apresentar um quadro clínico semelhante às das reacções alérgicas, mas não apresentam uma resposta mediada imunologicamente. Este tipo de reacções representa 15% das RAMs.

As reacções adversas a fármaco podem ainda ser classificadas em cinco categorias: reacções do tipo A (reacções aumentadas, dependentes do efeito farmacológico), reacções do tipo B (reacções bizarras ou de hipersensibilidade, que são dose-independentes), reacções do tipo C (reacções químicas, relacionadas com a estrutura química/metabolismo), reacções do tipo D (“Delayed reactions”, que aparecem anos após tratamento) e reacções do tipo E (“end of treatment”, que ocorrem por suspensão do fármaco). [14]

As reacções do tipo A ou reacções aumentadas, conduzem a uma resposta farmacológica exagerada, mas normal para os efeitos do fármaco em dose terapêutica. Este tipo de reacção é comum quando falamos em reacção adversa a fármacos. Têm como consequência uma morbilidade significativa, mas são raramente graves, como por exemplo: hemorragia por anticoagulantes ou bronco-espasmo com administração de beta-bloqueantes. As reacções do tipo B ou reacções Bizarras, são imprevisíveis uma vez que são independentes da dose. Este tipo de reacções engloba as reacções de hipersensibilidade, em que podemos englobar dois tipos, as alérgicas (com mecanismo imunológico) e as intolerâncias (com mecanismo não imunológico). Estas podem ser graves, causando mortalidade. Um exemplo são as reacções anafiláticas à penicilina e a intolerância aos AINEs. As reacções do tipo C ou chemical reactions, estão relacionadas com a estrutura química e o metabolismo. Temos como exemplo: hepatotoxicidade pelo Paracetamol e as interacções medicamentosas. As Delayed reactions ou reacções do tipo D são aquelas que ocorrem após tratamento. São exemplo, o carcinoma da bexiga, após Ciclofosfamida e o linfoma em doentes transplantados e sob imunossupressão. E finalmente as reacções do Tipo E ou End of

Treatment, são as que ocorrem por suspensão do fármaco. Como exemplos são temos as convulsões após paragem de Hidantina e Síndrome de abstinência a opiáceos. [14]

IV.1. Reacções de Hipersensibilidade não-alérgica

O comité de nomenclatura da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica declarou que as reacções de hipersensibilidade são aquelas em que os sintomas e/ou sinais são reprodutíveis quando há exposição a um dado estímulo (agente alergénico, fármaco), numa dose tolerada por indivíduos saudáveis. Considera-se alergia quando se comprova que existe um mecanismo imunológico envolvido, sendo as reacções não alérgicas, aquelas em que não há envolvimento de qualquer agente imunológico. [15]

Alguns fármacos induzem reacções anafiláticas a partir da desgranulação directa de mastócitos e basófilos circulantes com a libertação de leucotrienos e activação do complemento através de mecanismos não imunológicos. Estas reacções são denominadas de reacções não-alérgicas, que levam ao aparecimento de sintomas clínicos semelhantes aos que ocorrem quando há activação por IgE (hipersensibilidade imediata) do sistema imune, no entanto, ocorrem na ausência destas imunoglobulinas.

As reacções não-alérgicas podem ocorrer através de vários mecanismos, como: activação directa dos mastócitos (codeína, morfina), alteração do metabolismo do Ácido araquidónico (AAS, dipirona), activação do sistema complemento (soros heterólogos, sulfas, contrastes radiológicos) e por acumulação de bradicinina (inibidores da enzima conversora de angiotensina). [1]

IV.1.1. Mecanismos responsáveis pelas reacções não-alérgicas

IV.1.1.1. Reacções não alérgicas por activação dos mastócitos [16]

Os mastócitos são activados através de diversos mecanismos, sendo um deles a via clássica do complemento. Após activação dos mastócitos, ocorre a reacção de desgranulação dos mediadores armazenados em grânulos que, posteriormente, são libertados (histamina, triptase, heparina e serotonina). Os mediadores são responsáveis pela maior parte dos sintomas agudos causados pelos mastócitos. Os derivados lipídicos são mediadores recém sintetizados, tal como as prostaglandinas D2 (PGD2), os leucotrienos e o factor de agregação de plaquetas (PAF) e finalmente a citocinas e quimiocinas.

Os derivados opióides como a morfina, codeína e hidroclorato de meperidina vão ser responsáveis pela indução de reacções não-alérgicas por activação dos mastócitos. Estas reacções são provocadas pela activação dos receptores opióides presentes nos mastócitos. Contudo, provou-se que a activação através opióides está associada à fosfolipase C-ligada, uma vez que esta é responsável por um dos principais mecanismos de desgranulação dos mastócitos.

IV.1.1.2. Reacções não alérgicas activadas pelo complemento ^[16]

O sistema do complemento desempenha uma papel fulcral na defesa do nosso organismo contra infecções e na reparação de tecidos danificados. Quando ocorre um desequilíbrio no sistema de regulação do complemento, surge o aparecimento de doenças relacionadas com a ocorrência de reacções não-alérgicas. O sistema do complemento pode ser activado tanto por fármacos como por excipientes, o que leva à produção de anafilatoxinas C3a, C4a e C5a. Estas anafilatoxinas ligam-se à superfície da membrana, estimulando a desgranulação tanto dos mastócitos como dos basófilos, que se encontram na circulação sanguínea. O sistema do complemento tem três vias de activação: a via clássica, a via da lectina de ligação à manose e a via alternativa, tendo como diferença a forma de activação do componente C3.

IV.1.1.3. Reacções não alérgicas desencadeadas por AINEs ^{[2],[3],[15],[16], [17], [18]}

Como já foi referido, os AINEs controlam a síntese das PG por inibirem a acção das COX-1, essenciais na conversão do Ácido araquidónico em PG. Quando ocorre um bloqueio desta via, é utilizada a via da lipooxigenase, levando a um aumento da síntese de leucotrienos, que são mediadores inflamatórios potentes. ^[16] Estes actuam sobre os vasos, promovendo uma vasodilatação importante com extravasamento de fluido intravascular, contracção intensa e sustentada da musculatura lisa brônquica e hiperprodução de muco pelas glândulas seromucosas. ^[2] As enzimas COX exercem um papel fundamental no mecanismo de sensibilidade aos AINEs, existindo em duas isoformas: COX-1 e COX-2, que são codificadas por agentes distintos. A COX-1 é a forma constitutiva e a mais abundante em todo o organismo, estando envolvida na homeostase. A COX-2 é induzida durante a inflamação e aumenta a síntese de prostanóides inflamatórios. ^[16]

IV.1.2. Manifestações clínicas mais comuns

As manifestações clínicas, que aparecem como resultado de reacções não-alérgicas a analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, são normalmente cutâneas (urticária e/

ou angioedema) ou respiratórias (rinite e /ou asma); no entanto, também podem ocorrer, em casos mais extremos, reacções anafiláticas.

IV.1.2.1. Asma

A asma é uma das manifestações clínicas mais comuns induzidas por AINEs, mais especificamente pela Aspirina (AAS). Neste caso, podemos dar a esta manifestação o nome de doença respiratória exacerbada pela aspirina (AERD) ou Asma induzida pela Aspirina (AIA). [19]

Como já foi referido anteriormente, o mecanismo que leva ao aparecimento de hipersensibilidade a esta família de fármacos não é de carácter imunológico, estando unicamente relacionado com o mecanismo de acção. A aspirina inibe a COX-1, desviando os metabolitos do Ácido araquidónico para a via da LO. Há um aumento da síntese dos leucotrienos cisteínicos (CysLTS) e diminuição da prostaglandina E₂, sendo esta uma PG com acção anti-inflamatória. A AERD é caracterizada pelo aparecimento de rinosinusite eosinofílica, polipose nasal e asma. [20]

A rinorreia e a obstrução nasal são os primeiros sintomas a surgir, em média aos trinta anos de idade. Nos pacientes que apresentam AERD, quando tomam algum tipo de AINE ou mais especificamente a Aspirina, após 30 a 120 minutos da toma começam a aparecer os primeiros sintomas. Estes são a obstrução nasal e rinorreia aquosa, que rapidamente pode evoluir para uma obstrução brônquica. Os sintomas respiratórios são normalmente, acompanhados de outros sintomas, incluído oculares, cutâneos (rubor, urticária e/ou angioedema) e sintomas gástricos. [2]

A AERD é uma intolerância que depois de adquirida permanece para toda a vida; contudo, já foram relatados alguns desaparecimentos esporádicos desta intolerância.

[19]

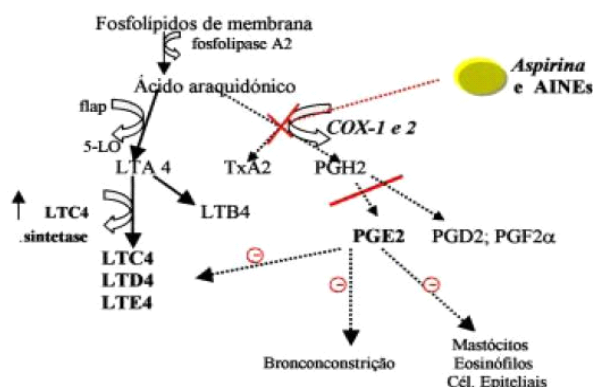


Figura 8: Mecanismo de acção envolvido na Asma induzida pela Aspirina (Fonte: FARIA, E., *Asma brônquica e Rinite induzidas por Anti-inflamatórios não-esteróides*, Revista Portuguesa de Imunologia, XII: 7-19 (2004))

IV.2. Reacções Alérgicas

As reacções alérgicas ou imunologicamente mediadas podem envolver qualquer órgão ou sistema. Normalmente a pele é o órgão mais afectado e sabe-se que um mesmo fármaco pode estar envolvido em diferentes reacções cutâneas. Temos como reacções cutâneas: urticária, erupções máculo-papular, erupções bulhosas e dermatite esfoliativa. Outro tipo de reacções comuns que aparecem na alergia aos medicamentos são as reacções anafiláticas, que para além de reacções cutâneas também são caracterizadas por complicações cardio-respiratórias e/ou gastrointestinais. No entanto, reacções sistémicas mais intensas podem atingir as mucosas, gânglios linfáticos, rins, fígado, pleura, pulmões, articulações, entre outros.

[21]

Lesões	Fármacos Relacionados
ERUPÇÕES MÁCULO-PAPULARES	AAS, AINES, β -lactâmicos, Anti-convulsivantes, Barbitúricos, Isoniazida, Fenotiazinas, Quinolonas, Sulfonamidas, Tiazídicos
ERUPÇÕES VÉSICO-BULHOSAS	AAS, AINES, Barbitúricos, Furosemida, Griseofulvina, Penicilina, Sulfonamidas, Tiazídicos
FOTOSENSIBILIDADE	Amiodarona, Clorpromazina, Furosemida, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina, Tiazídicos, Piroxicam
ERITEMA FIXO	Acetaminofen, Anti-convulsivantes, Barbitúricos, Anti-concepcionais orais, Dipirona, Metronidazol, Fenofaleína, Penicilina, Gingko biloba
VASCULITE	Alopurinol, Cimetidina, Sais de ouro, Fenitoína, Quinolonas, Propiltiuracil, Tiazídicos, AINES
STEVENS-JOHNSON OU Necrólise Epidérmica Tóxica	Sulfonamidas, Tetraciclina, Barbitúricos, Fenitoína, Carbamazepina, Fenilbutazona
DERMATITE DE CONTATO	Neomicina, Benzocaína, etilenodiamina
DERMATITE ESFOLIATIVA	Sulfas, Penicilinas, anti-convulsivantes, dipirona, alopurinol

AAS = ácido acetilsalicílico
AINES = anti-inflamatórios não-esteroidais

Figura 9: Tabela de Reacções alérgicas a Fármacos (Fonte: ENSINA, L., et al., *Reacções de hipersensibilidade a medicamentos*, Revista brasileira de alergologia e imunopatologia, 3: 42-47 (2009))

Alguns estudos realizados analisam a incidência de cada tipo de manifestação clínica nos pacientes. Por exemplo, no estudo de Schubert et al.,^[22] foram analisados duzentos e sessenta pacientes de todas as faixas etárias e que tinham alguma suspeita de alergia ou intolerância a AINES; destes 61,5% apresentaram urticária e /ou angioedema, 24,2% rinite e/ ou asma, 10,8% reacções cutâneas mal identificadas e 3,5% reacções anafiláticas. ^[2]

Segundo o estudo realizado por Dona et al.,^[23] numa população de seiscentos e cinquenta e nove pacientes de todas as faixas etárias, concluiu-se que as reacções mais graves (anafilaxia, urticária/angioedema) resultam do contacto com um ou mais AINES devido a reacções de hipersensibilidade específicas, enquanto que, as

reacções menos graves (edema facial, rinite, conjuntivite) resultam de reacções não-alérgicas. [18]

As reacções alérgicas aos AINEs podem ser divididas em dois tipos, as reacções imediatas e as reacções tardias. A sua classificação vai depender do tempo, sintomatologia e mecanismo da reacção. [2]

Timing of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Acute (immediate to several hours after exposure)	Rhinitis/asthma	Cross-reactive	Asthma/rhinosinusitis/nasal polyps	Inhibition of COX-1
	Urticaria/angioedema	Cross-reactive	Chronic urticaria	Inhibition of COX-1
	Urticaria/angioedema	Multiple NSAIDs-induced	No underlying chronic disease (in some patients, the reaction to NSAIDs may precede development of chronic urticaria)	Unknown Presumably related to COX-1 inhibition
	Urticaria/angioedema/anaphylaxis	Single drug-induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE-mediated
Delayed (more than 24 h after exposure)	Fixed drug eruptions. Severe bullous skin reaction Maculopapular drug eruptions Pneumonitis Aseptic meningitis Nephritis Contact and photocontact dermatitis	Single drug or multiple drug-induced	Usually no	T-cell-mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

Figura 10: Classificação de Reacções de hipersensibilidade a AINES (Fonte: Kowalski, ML., Makowska, JS., Blanca, M., et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management*, Allergy, 66:818-29 (2011))

IV.2.1. Reacções Imediatas

As reacções imediatas/agudas, enquandram-se nas reacções do Tipo I da classificação de Gell e Coombs, desenvolvem-se imediatamente após a administração do fármaco. [17] No entanto, só ocorre reacção após prévia sensibilização por um AINE específico, ou seja, indivíduos saudáveis podem desenvolver urticária e angioedema em reexposição ao mesmo fármaco. Este tipo de reacções de hipersensibilidade foi descrito com derivados das Pirazolonas, Paracetamol, AAS, Cetorolac, Celecoxibe e Nimesulida. Também existem relatos com o Diclofenac e Ibuprofeno. Estas reacções têm uma prevalência de 30% no total de todas as reacções a AINEs e são observadas em doentes que tenham histórico de doenças atópicas, alergia a alimentos ou a

medicamentos. As manifestações mais comuns neste caso são: urticária, angioedema, edema da laringe, anafilaxia, prurido generalizado, rinite ou broncoespasmo. [15]

O Metamizol, é um fármaco bastante usado para o alívio da dor. Tem uma acção similar a todos os outros AINEs, pelo que se deve ter em atenção o seu uso em pessoas com histórico de reacções adversas a fármacos deste grupo. Este fármaco é responsável pelo aparecimento de reacções imediatas em indivíduos que desenvolvem hipersensibilidade depois de algumas administrações. Um estudo de Couto M. et al. [24] relata seis casos de hipersensibilidade ao Metamizol em pacientes entre os vinte e sete e cinquenta e seis anos em que todos desenvolveram reacções imediatas após administração do fármaco, sendo que três doentes desenvolveram anafilaxia e outras três urticária e angioedema. Normalmente as reacções de hipersensibilidade causadas são manifestações cutâneas, sendo a reacção de maior importância, embora rara, a agranulocitose. [25] Em casos isolados também pode dar origem ao Síndrome de Steven-Johnson ou Síndrome de Lyell, mas somente após uso prolongado. [26]

O Diclofenac, também origina com certa frequência reacções de hipersensibilidade como, angioedema, edema da laringe e da faringe e urticária. Hadar A et al [27] descrevem um caso de um paciente do sexo feminino de trinta e nove anos, que desenvolve angioedema e um choque hemodinâmico dez minutos após administração de Diclofenac, ao qual já tinha sido exposta sem qualquer efeito colateral. Este fármaco também é responsável por causar hepatotoxicidade. [28]

Embora não seja muito comum, têm-se observado algumas reacções de hipersensibilidade envolvendo os inibidores selectivos da COX-2. Uma das manifestações é a reacção anafilática associada a toma de Celecoxibe. O Meloxicam e Nimesulida também podem induzir manifestações a nível respiratório e cutâneo (urticária e angioedema). Bavbek S et al., [29] reporta dois casos de anafilaxia após toma de Meloxicam.

Estas reacções raramente ocorrem por administração, tanto de AAS como Paracetamol. Estes são os dois anti-inflamatórios mais utilizados para o alívio de sintomas de dor e febre. Poucos casos de hipersensibilidade ao Paracetamol têm sido reportados. No entanto, em relação ao AAS as reacções alergias são mais raras e a hipersensibilidade mais frequente. O Paracetamol é um fármaco antipirético e analgésico, que como disse anteriormente, é largamente usado, uma vez que está disponível para a população, sem necessidade de prescrição médica. Enquanto a hepatotoxicidade associada a este fármaco está bem descrita na literatura, com as

reacções de hipersensibilidade ocorre o contrário, uma vez que se verifica um número reduzido de reacções de hipersensibilidade. As reacções de hipersensibilidade a este fármaco incluem a rinoconjuntivite, urticária/angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema fixo e anafilaxia. Na revisão bibliográfica, apenas são relatados seis casos clínicos que descrevem reacções alérgicas (IgE mediadas) ao Paracetamol (detectadas pela realização de testes cutâneos e/ou de IgE específica sérica), o que demonstra a raridade da situação. Santos A et al.,^[30] relata um caso de uma paciente do sexo feminino de trinta anos de idade, sem antecedentes de hipersensibilidade medicamentosa anterior. Após 10-20 minutos da administração de uma grama de Paracetamol, desenvolveu-se um episódio de urticária generalizado e angioedema na laringe. Dias J., et al., ^[31] relata um caso de uma menina de oito anos, que apresentava urticária generalizada e dificuldade respiratória, 30 a 45 minutos depois da toma de Paracetamol.

As manifestações clínicas mais comuns quando estamos perante reacções imediatas são as cutâneas (angioedema e urticária) e a anafilaxia.

IV.2.1.1. Urticária e Angioedema ^{[2], [21]}

A urticária manifesta-se pelo aparecimento de pápulas, que apresentam um tamanho variável. Esta reacção cutânea pode durar minutos ou mesmo horas, atingindo com mais frequência o tronco e extremidades proximais e, raramente, aparece no rosto, palmas das mãos ou plantas dos pés.

No angioedema, os mediadores inflamatórios condicionam um aumento da permeabilidade cutânea, com consequente edema da derme, do tecido subcutâneo e das mucosas, afectando principalmente o rosto, os lábios, a língua, as pálperas e o tracto respiratório superior (laringe, faringe) e mais raramente os órgãos genitais masculinos e a mucosa gastrointestinal. Pode demorar vários dias o seu desaparecimento por completo. A urticária está associada ao prurido, enquanto o angioedema provoca uma sensação de pressão ou dor nas áreas afectadas. Ambos podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. ^[32]

A urticária e/ou angioedema aparecem uma a quatro horas após administração do AINE, sendo que as manifestações imediatas demoram 15 minutos a ocorrer e as tardias podem levar 24 horas a manifestar-se. As manifestações cutâneas tendem a durar duas horas, podendo persistir até cinco dias. Alguns pacientes podem desenvolver sintomas respiratórios.



Fig.11. Urticária



Fig.12. Edema Facial

(Fonte figuras 11 e 12: Ponvert, C., *Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prevention*, Pédiatrie au quotidien, 19: 556-560 (2012))

IV.2.1.2. Anafilaxia

A anafilaxia é um tipo de reacção aguda, que pode ser fatal. Ocorre a libertação maciça de mediadores inflamatórios de mastócitos que levam ao surgimento abrupto de manifestações cutâneas, respiratórias, gastrointestinais e cardiovasculares. Este tipo de reacções pode ser desencadeado por sensibilização alérgica verdadeira (reacção mediada por IgE) ou ocorrer por mecanismos não dependentes de IgE (reacção não-alérgica). Os AINEs que causam com maior frequência este tipo de reacções são derivados das Pirazolonas. [21]

Os sintomas aparecem poucos minutos após contacto com o agente desencadeante. A urticária e o angioedema são manifestações frequentes em 90% dos pacientes. O edema na laringe pode provocar dispneia. Algumas pessoas apresentam cólicas abdominais, náuseas e vômitos. Em quadros de maior gravidade existe perda do controlo de esfíncteres e perda de consciência em consequência da vasodilatação periférica e diminuição abrupta da pressão arterial. [33]

IV.2.2. Reacções Tardias

Este tipo de reacções inclui as reacções de tipo IV, que são mediadas por células, envolvendo órgãos e sistemas específicos. Normalmente, aparecem 24-72 horas após exposição ao fármaco administrado. Estas podem ser induzidas por um único ou múltiplos AINEs através de reacções cruzadas, sendo estas manifestações expressas num órgão específico ou através de uma doença multisistémica. Pode atingir a pele, pulmão, sistema nervoso central e rins.

As lesões cutâneas podem apresentar-se como: exantema macúlo-papular, eritema fixo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), dermatite de contacto e fotodermatite de contacto. No pulmão pode ocorrer pneumonite, no sistema nervoso central, meningite asséptica e nos rins, nefrite. [15]

As manifestações clínicas mais comuns deste tipo de reacção são as seguintes:

IV.2.2.1. Eritema fixo [2], [21], [34]

É um tipo de toxicidade cutânea causada exclusivamente por fármacos e agentes químicos. Estas lesões constituem cerca de 10% de todas as reacções a AINEs. São lesões cutâneas pápulo-eritematosas que aparecem na pele ou mucosas oral e/ou genital, têm uma forma redonda ou oval, que pode conter uma bolha central e normalmente é acompanhada pela sensação de ardor e prurido. Numa fase seguinte transforma-se numa mácula acastanhada (hiperpigmentação pós inflamatória). Surge nas mãos, pés, entre outras zonas na pele, língua, pénis e zona perianal. No caso de nova utilização do mesmo fármaco, as lesões reapareceram no mesmo local, algumas horas após a sua administração. Raramente pode levar ao aparecimento de reacções sistémicas, caracterizadas por febre, mal-estar e sintomas abdominais. Os AINEs que mais estão associados ao eritema fixo são: Pirazolonas, Piroxicam, Fenilbutazona, Paracetamol, Aspirina, Ácido mefenâmico, Diclofenac, Indometacina, Ibuprofeno, Diflunisal, Naproxeno e Nimesulida.



Figura 13: Eritema fixo induzido por fármaco (Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz)

IV.2.2.2. Exantema maculo-papular [2], [21]

É a manifestação clínica mais frequente e pode surgir subitamente, uma semana ou duas após o início do tratamento, mas também pode ocorrer depois da interrupção do tratamento, por isso são classificadas de reacções tardias. Esta reacção é caracterizada pelo aparecimento de pequenas máculas-pápulas eritematosas, principalmente no tronco e membros. Os AINEs normalmente envolvidos são: Ibuprofeno, Pirazolonas, Flurbiprofeno, Diclofenac e o Celecoxib.



Figura 14: Eritema maculo-papular (Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz).

IV.2.2.3. DRESS “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms” [35]

O DRESS ou síndrome reacção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecido por hipersensibilidade induzida por fármacos, é uma reacção adversa grave, que pode pôr em risco a vida do doente. Esta síndrome é visto em crianças e adultos, sendo caracterizado por um eritema generalizado, com edema subcutâneo, que origina a descamação da epiderme e é acompanhado por febre, linfadenopatia, alterações hematológicas e manifestações multiorgânicas. A fisiopatológico do DRESS ainda não é bem definida, no entanto, a ausência de relação entre dose e a severidade da reacção, indicam que se trata de uma reacção imunológica. Uma das hipóteses é que a patologia surja em indivíduos predispostos (com antecedentes de familiares de indivíduos acetiladores lentos), em que ocorre a acumulação de metabolitos tóxicos do fármaco. Outras das hipóteses, baseiam-se no défice de hidrolase epóxida e na activação de linfócitos, que desencadeiam uma reacção de hipersensibilidade. O DRESS tem um início mais tardio e uma duração maior do que as outras reacções do tipo IV, tendo um período de latência de duas a seis semanas. Este tipo de reacção pode envolver vários órgãos e sistema endócrino,

hematológico, hepático, renal, pulmonar, cardíaco, neurológico e gastrointestinal. No grupo dos anti-inflamatórios não-esteróides, o Piroxicam é AINE que causa, mais frequentemente, DRESS.



Figura 15: manifestações cutâneas ao DRESS (Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz).

IV.2.2.4. Síndrome de Stevens-johnson/ Necrólise Epidérmica Tóxica [36], [37], [38], [39]

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são patologias mucocutâneas pouco frequentes e potencialmente fatais, que se caracterizam pela necrose dos queratinócitos, expressa clinicamente por descolamento epidérmico.

Quando relacionados com fármacos, tanto o SSJ como a NET surgem em média sete a vinte e um dias após o início da administração do fármaco. Ambas são caracterizadas pelo aparecimento de febre, mal-estar, mialgias, artralgias e tosse, com intensidade e duração variáveis, persistindo não mais do que uma semana. De seguida, surge uma erupção cutânea, geralmente não pruriginosa e que é caracterizada por máculas eritematosas, com áreas de confluência, principalmente ao nível do tronco. A erupção cutânea tem geralmente início no tronco, atingindo de seguida todo o corpo. No entanto, as palmas da mão e as plantas dos pés são frequentemente poupadas. Em horas ou dias o quadro progride, com descolamento da epiderme. As máculas eritematosas tornam-se violáceas, a epiderme destaca-se da derme, dando origem a bolhas flácidas, que confluem e que facilmente se rompem, deixando áreas erosionadas de extensão variável. Há atingimento das mucosas em cerca de 90% dos casos em ambas as patologias, principalmente da mucosa oral, ocular e genital. Em relação ao deslocamento da pele, a NET afecta mais de 30% da pele, enquanto SSJ

afecta menos de 10%; no entanto, o SSJ pode evoluir para NET. Cerca de 50% dos casos são associados a medicamentos, sendo o Piroxican um dos principais. [39],[40]

No entanto, Raval A., et al., [39] reporta um caso de um paciente do sexo masculino de vinte e dois anos, internado no hospital, que tinha como principais queixas o congestionamento ocular, eritema, edema, descamação e úlceras. O doente teve múltiplas lesões maculares-purpúricas no rosto, pescoço, membros superiores e membros inferiores. Após análise do histórico da medicação tomada, o paciente revelou a ingestão de Ibuprofeno nos últimos cinco dias. Confirmou-se que o paciente desenvolveu o Síndrome de Stevens-Johnson após tomas de Ibuprofeno.



Figura 16: Necrólise epidérmica Tóxica (Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz)

IV.2.2.5. Dermatite de contacto [2], [42]

A dermatite de contacto por AINEs pode ser desencadeada por via tópica ou sistémica. A ocorrência de dermatite de contacto por via tópica através da aplicação de AINEs é recente, daí que a sensibilização tópica a estes fármacos seja ainda pouco prevalente. Um dos fármacos responsáveis por este tipo de reacção é o Cetoprofeno. A Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema ou Síndrome das flexuras, segundo casos relatados, é induzida por Valdecoxibe e Celecoxibe. [42]

Normalmente, a reacção ocorre dois a sete dias após o contacto com o fármaco. As manifestações clínicas caracterizam-se pelo aparecimento de rubor e formação de lesões pápulo-vesiculares, que provocam um prurido intenso. [21]



Figura 17: Dermate de Contacto (Fonte: Apresentação power point da Aula sobre Reacções alérgicas a Fármacos dada pela Dr. Elza Tomaz)

IV.2.2.6. Fotodermatite de Contacto

Os AINEs podem induzir reacções fotoalérgicas ou fototóxicas. Os derivados do Ácido enólico são os principais desencadeadores deste tipo de manifestação. Esta reacção pode estar associada à conversão do fármaco num fotoalergénio, por intermédio da radiação UV, desencadeando desta maneira uma fotoalergia. As reacções fotoalérgicas necessitam de sensibilização prévia do paciente ao AINE com consequente desencadeamento de hipersensibilidade tardia específica. Já as reacções fototóxicas não necessitam de sensibilização prévia, aparecendo após o início da terapêutica com AINEs. A aplicação tópica de AINEs derivados do Ácido Propiónico pode induzir uma dermatite de contacto fotoalérgica. Foi relatado um caso de dermatite de contacto fotoalérgica por utilização de Cetoprofeno tópico. [42]

Gracia Bara MT., et al., [43] relatam um caso de uma menina de catorze anos de idade, que após ter aplicado uma pomada tópica com Cetoprofeno e ter submetido a zona do corpo onde fez a aplicação a exposição à luz solar, desenvolveu eritema, edema, hipertermia local e pequenas lesões maculares com prurido e ardor na área de aplicação.

REACÇÃO	MECANISMO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FÁRMACOS IMPLICADOS
Exantema máculo-papular	Reacção de tipo IVb ou c	Início nas primeiras 1 a 2 semanas; descamação 2 a 10 dias após interrupção do fármaco; bom prognóstico	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, trimetoprim, antiepiléticos e AINE
Eritema fixo a fármacos	Células T CD8+ intraepiteliais	Início meses a anos após início do tratamento com exacerbação 2h após toma do fármaco; lesão única nas extremidades (placa eritematosa-livida, por vezes bolha central), lábios e genitais; recorrência na mesma localização em exposições subsequentes	Sulfonamidas, tetraciclina, pirazolonas, carbamazepina, AINE
Pustulose exantemática aguda generalizada	Reacção de tipo IVd	Início 48h; febre e pústulas estéreis sobretudo nas pregas; neutrofilia e eosinofilia (1/3 dos casos)	Aminopenicilinas e cefalosporinas, antifúngicos, AAS, allopurinol e BCC
Síndrome de DRESS	Reacção de tipo IVb	Início nas primeiras 12 semanas; febre, linfadenopatia, hepatite aguda (50%), pancreatite, colite, doença intersticial pulmonar, envolvimento renal com nefrite (10%), enantema raro; eosinofilia (90%); mortalidade 10%	Antiepiléticos (raro com ácido valpróico), cotrimoxazol, minociclina, AINE, hidroclorotiazida, nevirapina, allopurinol, dapsona
Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica	Reacção de tipo IVc	Início nas primeiras 4-8 semanas; fase prodrómica com sintomas inespecíficos (febre, toxicidade sistémica); fase aguda com bolhas, descolamento cutâneo (sinal de Nikolski), necrose epidérmica generalizada (>30% da superfície corporal na NET ou < 10% no SSJ) e erosões da mucosa, leucopénia e linfopénia; fase de recuperação (1-3 semanas); mortalidade elevada (SSJ<NET)	Sulfonamidas (1/3 dos casos em adultos), antiepiléticos, allopurinol, nevirapina e AINE (nomeadamente os derivados da pirazolona ou oxícam, com semi-vidas mais longas – maior risco no início do tratamento)

Figura 18: Resumo das manifestações clínicas das reacções tardias (Fonte: ANTUNES J., et al., *Alergia a Fármacos com manifestações cutâneas - Abordagem clínica*, Revista SPDV, 70 (3) (2012)

IV.3. Reacções de Órgãos

IV.3.1. Pneumonite / alveolite alérgica extrínseca

A administração de alguns AINEs como Sulindac, Ibuprofeno e Naproxeno foi relacionada com o desenvolvimento de pneumonite. A pneumonite por hipersensibilidade ou alveolite alérgica extrínseca provoca uma inflamação a nível pulmonar, mais especificamente nos alvéolos. Apresenta como manifestações clínicas febre, tosse, dispneia e infiltrações pulmonares. No entanto, esta patologia desaparece após suspensão da administração do fármaco. [3],[4], [38], [42]

IV.3.2. Meningite Asséptica [40]

O desenvolvimento deste tipo de hipersensibilidade a fármacos é frequente em pacientes com historial clínico de doenças autoimunes, em particular lúpus eritematoso sistémico. Os sinais clínicos incluem febre, dor de cabeça, fotofobia, rigidez da nuca, náuseas, vómitos, artralgia, mialgia, prurido e dor abdominal. Os AINEs associados ao aparecimento de meningite asséptica podem ser: Ibuprofeno (mais comum), Sulindac, Naproxeno, Tolmetina, Diclofenac, Cetoprofeno, Piroxicam, Indometacina e, mais recentemente, Rofecoxib e Celecoxib. [3], [42]

No entanto, de todos é o Ibuprofeno que apresenta maior quantidade de casos reportados, com aparecimento de meningite algumas horas após a sua administração. Casas-Rodriguez et al.,^[44] observaram que 61% das meningites relacionadas com Ibuprofeno ocorreram em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistémico, por exemplo. O mecanismo fisiopatológico deste tipo de meningite difere consoante o fármaco em causa. Um dos mecanismos propostos é a irrigação meníngea directa pela exposição intratecal do agente sobre a meninge. Outro mecanismo proposto seria uma reacção de hipersensibilidade do tipo III ou IV ao fármaco administrado. Sabe-se que nas reacções de tipo III ocorre formação de imunocomplexos com activação do sistema do complemento; já nas reacções do tipo IV, as células T helper CD4+, após uma sensibilização primária, são recrutadas para a área da inflamação. ^{[45],[46]}

IV.3.3. Nefrite

Em pacientes idosos com função renal normal, os AINEs provocam uma alteração súbita na função renal, relacionada com a nefrite intersticial imunologicamente mediada. Os sintomas clínicos desenvolvem-se cerca de duas a três semanas após o início do tratamento. Os AINEs são responsáveis pelo aparecimento de nefropatias, tais como, glomerulonefrite membranosa e esclerose focal. ^[3]

Como sabemos as PG mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. As PG sintetizadas no próprio rim causam vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex para a região justamedular. Os AINEs têm como mecanismo de acção inibir a via da COX e, deste modo, ocorre a diminuição da produção de PGs. Os AINEs selectivos para a COX-2 afectam menos os indivíduos com uma função renal normal e afectando de modo semelhante os pacientes com alterações renais prévias, no entanto, tanto os AINEs específicos para a COX-1 como os específicos para a COX-2 (Rofecoxib e Valdecoxib) foram relatos como responsáveis por induzir nefrite.

^{[2], [47]}

IV.3.4. Hepatite

Raramente uma reacção alérgica induzida por AINEs é responsável pelo desenvolvimento deste tipo de patologia, mas pode ocorrer pela toma de Ácido Niflúmico, Ácido Tolfenâmico, Diclofenac, Fenoprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, Piroxicam, Pirprofen e Sulindac. É normalmente observada em mulheres idosas polimedicadas. Herdeg et al ^[48] relataram um caso em que a toma de Metamizol

induziu hepatite colestática alérgica, caracterizada por exantema generalizado e aumento das enzimas do fígado. A sensibilização ao fármaco foi confirmada por meio de ensaios de transformação de linfócitos. [38]

V. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Existem diversos mecanismos responsáveis pelo aparecimento de reacções de hipersensibilidade a AINEs, podendo estes ser imunológicos ou não imunológicos. Para estabelecer-se um diagnóstico de hipersensibilidade a um determinado fármaco ou a um grupo de fármacos é necessário ter em conta: a historia clínica do paciente e a realização de testes *in vitro*/*in vivo*. Quando já se conhece ou se desconfia de um grupo farmacológico, começa-se por analisar detalhadamente o quadro clínico dos sintomas adversos e o tempo de reacção, história de reacções cruzadas ou tolerância a outros AINEs e presença ou não de doenças crónicas. Só depois de se avaliar a historia clínica, é que se decide qual o melhor procedimento de diagnóstico a realizar. O quadro abaixo resume o procedimento a realizar-se para diagnosticar a hipersensibilidade ao grupo dos AINEs. [2]

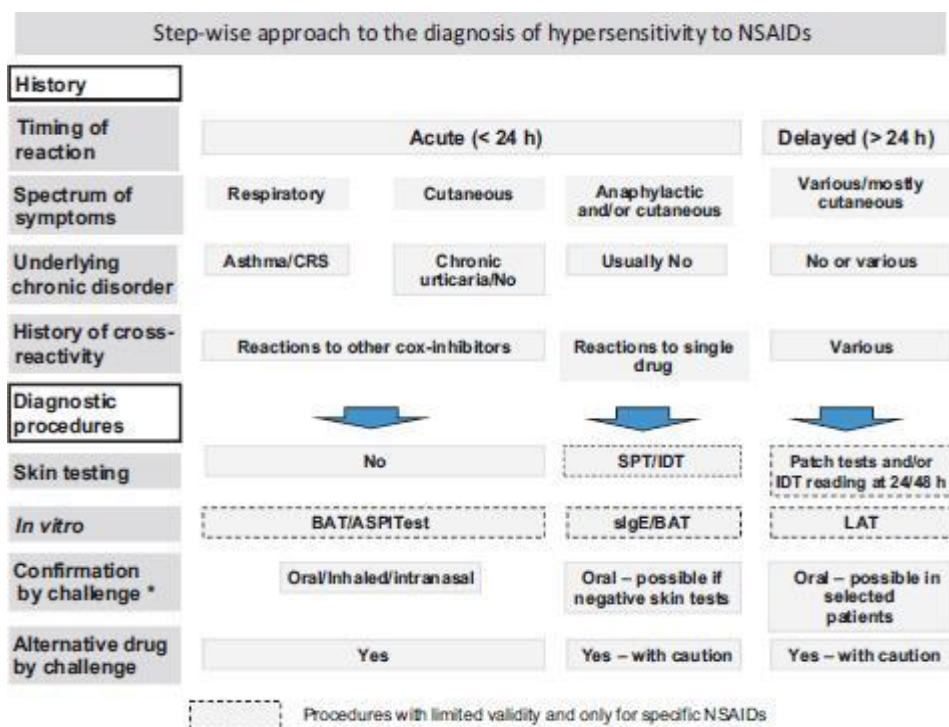


Figura 19: Procedimento de diagnóstico para AINEs (Fonte: Kowalski, ML., Makowska, JS., Blanca, M., et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management*, Allergy, 66:818-29 (2011))

V.1. Testes de diagnóstico *in vivo*

V.1.1. Testes cutâneos

Os testes cutâneos de leitura imediata (pricks, intradérmicos) e tardia (testes intradérmicos ou de patch) não são indicados se não suspeitarmos de uma reacção alérgica a anti-inflamatórios não esteróides, pois existe uma variabilidade significativa na sensibilidade e especificidade para diferentes AINEs. De acordo com Del Pozo et al.,^[18] a sensibilidade de leitura dos teste cutâneos é de 16,6% para os Ácidos aril-carboxílicos.^{[18], [49]}

Os testes cutâneos de leitura tardia são realizados com a Pirazolona, Paracetamol e Diclofenac, em pacientes que têm uma suspeita de hipersensibilidade isolada a um único fármaco; no entanto, este testes não estão estandardizados para todos os AINEs.^[15]

V.1.2. Teste de provocação oral

Este teste, é feito por via oral, ficando o doente sob supervisão de especialistas durante 24 a 48 horas. A escolha do fármaco a usar no teste de provocação (DPT) está directamente ligada com a história clínica do paciente. Todos estes testes são precedidos da administração de uma dose de placebo, sem o conhecimento do paciente. Os fármacos são então diluídos e administrados por via oral, a cada vinte minutos. A primeira dose equivale a 10% da dose terapêutica. As doses seguintes equivalem a 20%, 30% e 40%, até atingir uma dose cumulativa total equivalente à dose terapêutica do fármaco. ^[17] Alguns autores utilizam teste de provocação inalatória ou nasal em doentes com rinite e /ou asma relacionada ou agravada pela toma de AINEs.

Quadro II - Protocolos de provocação oral com ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs no Serviço de Imunoalergologia dos H.U.C	
Estudo aberto, hospitalização, cateterismo de veia periférica e vigilância 24 horas. Administração crescente do fármaco cada 2 horas. Avaliação funcional ventilatória cada 30 minutos até à 4 hora e registo de DEMI 24 horas.	
AAS	1º dia - placebo 2º dia - AAS: 50, 100, 200 mgs 3º dia - AAS: 400, 600 mgs
Outros AINEs	1º dia - placebo 2º e 3º dias - diclofenac – 25, 50, 100 mgs - paracetamol – 100, 200, 400, 600 mgs - meloxicam - 3,75 e 7,5 mgs - nimesulide – 25, 50, 100 mgs - rofecoxibe – 12,5 e 25 mgs - celecoxibe – 100 e 200 mgs

Figura 20: Protocolo do teste de provocação oral (Fonte: FARIA, E., *Asma brônquica e Rinite induzidas por Anti-inflamatórios não-esteróides*, Revista Portuguesa de Imunologia, XII: 7-19 (2004)

V.1.3. Teste de provocação por inalação

Este teste é utilizado quando existe uma suspeita de AERD. Doses de Lisina-Aspirina (L-AAS) são administradas a cada trinta minutos, sendo o VEF (Volume de Expiração Forçado) medido a cada dez minutos. O teste é interrompido quando o VEF diminui 20% ou mais em relação ao valor da linha de base ou se o doente desenvolver algum tipo de dificuldade respiratória. Se for administrada a dose máxima de Lisina-Aspirina e não ocorrer nenhum efeito adverso, então o teste é negativo. O teste de inalação é mais seguro e mais rápido mas é menos sensível. [50]

V.1.4. Teste de provocação nasal

Este teste é indicado em pacientes que não podem submeter-se a testes de inalação oral por causa da obstrução brônquica e asma grave. Este teste é altamente específico e seguro e raramente produz reacções sistémicas. [50],[51]

V.2. Teste de diagnóstico *in vitro*

Com a finalidade de evitar o TPO, vários autores utilizaram teste *in vitro* para diagnosticar a hipersensibilidade aos AINEs. Alguns baseiam-se na libertação de mediadores, como a histamina e sulfidoleucotrienos (CAST), e outros na observação microscópica directa da desgranulação dos basófilos (BAT). A sensibilidade destes testes varia para cada AINE e principalmente com o tipo de reacção em estudo. [49]

V.2.1. Teste de activação de basófilos (BAT)

É utilizado em pacientes que desenvolvem reacções de hipersensibilidade imediata dependentes de IgE. Este tipo de teste pode contribuir para o diagnóstico de reacções anafiláticas aos AINEs. [21] Esta técnica baseia-se na detecção, por citometria de fluxo, de CD63 e CD203c em basófilos estimulados, que funcionam como indicadores de activação induzida em presença de alergénios ou fármacos. Actualmente, o BAT com CD63 é mais utilizado, uma vez que o teste com o marcador CD203c ainda se encontra em estudo. Na quantificação de basófilos activados por citometria de fluxo pode ser utilizado sangue total ou a separação de basófilos por centrifugação buffy coat. O buffy coat é um componente sanguíneo preparado por centrifugação de uma unidade de sangue total e que contém uma fracção considerável de leucócitos e das plaquetas. No entanto, existe uma maior preferência pelos ensaios com sangue total, que preservam os basófilos em maior extensão, sendo mais eficiente. [52] A sensibilidade neste teste é de 75% e a especificidade varia entre 45 a 95%. Segundo

Sanz et al., o TAB é um método com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de reacções de hipersensibilidade aos AINES. [52], [53], [54]

V.2.2. Teste de estimulação celular com antígenos (CAST)

Este teste tem sido usado para o diagnóstico de AERD, uma vez que a aspirina induz os leucócitos a libertar LTC₄ em pacientes sensíveis. São úteis na análise retrospectiva de reacções que se supõem que sejam mediadas por células, como por exemplo: em exantemas maculo-papulares ou erupções bolhosas. [2],[21]

O CAST vai depender da exposição de interleucina 3 (IL-3) aos basófilos preparados com diferentes concentrações do alérgeno/fármaco. Os basófilos que são sensíveis ao fármaco vão libertar sulfidoleucotrieno. A quantidade de sulfidoleucotrienos libertados vai ser medida através do teste ELISA. O teste de ELISA baseia-se numa reacção antígeno-anticorpo que é detectável através de reacções enzimáticas. O CAST mede tanto a libertação de leucotrienos mediados por IgE ou não mediados por IgE. [55]

V.2.3. Ensaio Geração 15-HETE

A Aspirina desencadeia, a formação de um metabolito do Ácido araquidónico, o Ácido-hidroieicosatetraenóico (15-HETE), a partir das células epiteliais dos pólipos nasais e dos leucócitos em pacientes sensíveis ao ASA, mas não em indivíduos asmáticos ou saudáveis. Em alguns pacientes a libertação de 15-HETE pode ser desencadeada por outros inibidores da ciclo-oxigenase não selectivos, Naproxeno ou Ibuprofeno, mas não por inibidores da COX-2 selectivo, o Celocoxib. Este é então um teste de identificação da sensibilidade à aspirina (ASPI-Test), com base na medição da libertação de 15-HETE a partir de PBL. Este teste pode ser sensível e específico e confirmam assim a história da intolerância à Aspirina. A utilidade clínica deste teste não foi ainda confirmada. [56]

V.2.4. Teste de Transformação dos linfoblástica (TTL):

Outro dos testes in vitro, é o teste de transformação de linfócitos, que tem como objectivo, detectar se ocorre a sensibilização dos linfócitos T, a algum fármaco, através de uma resposta proliferativa aumentada de células mononucleares do sangue periférico. Neste teste, os linfócitos anteriormente sensibilizados, sofrem uma regressão blástica e proliferam quando expostos novamente ao estímulo antigénico. É utilizada uma cultura de linfócitos, com os antígenos suspeitos de causar a reacção de

hipersenibilidade. A avaliação da transformação dos linfócitos é feita, pela medição da timidina radioactiva incorporada. Este teste, tem uma enorme sensibilidade para a avaliação da hipersensibilidade a fármacos. [63]

VI. TERAPÊUTICAS

O tratamento passa pela suspensão da terapêutica com o fármaco em causa e prescrição de terapêutica anti-inflamatória preconizada para essa situação. Os anti-histamínicos antagonistas dos receptores dos leucotrienos apresentam grande interesse quando se fala no controlo deste tipo de reacções; temos o caso do Montelukaste, Zafirlucaste e Pranlucaste, tal como os Corticosteróides. Após o controlo dos sintomas deve-se analisar qual a melhor alternativa e a mais segura para substituir o AINE responsável pela reacção de hipersensibilidade.^[20]

Doentes que apresentam hipersensibilidade a um único AINE, podem continuar a sua terapêutica com um AINE de um grupo químico diferente, evitando assim o aparecimento de reacções cruzadas. ^[38]

Dentro dos AINEs o Paracetamol é o que apresenta maior segurança em pacientes com este tipo de hipersensibilidade. O Paracetamol é um inibidor fraco da COX, o que o torna um analgésico pouco potente, sem efeito anti-inflamatório significativo em doses baixas.

Em reacções tardias aconselha-se a interrupção do tratamento e iniciação de uma terapêutica à base de corticosteróides e anti-histamínicos. Em doentes que desenvolveram TEN, tem sido utilizada uma terapêutica baseada na administração de imunoglobulinas intravenosa. A terapia sistémica com Infliximab tem mostrado uma melhora rápida em paciente que apresenta lesões cutâneas desenvolvidas pelo TEN.

^[38]

Na doença respiratória exacerbada pela Aspirina os pacientes devem evitar todos os inibidores da COX-1. Podem recorrer ao tratamento farmacológico à base de corticosteróides tópicos e sistémicos e de antagonistas dos receptores de leucotrienos e inibidores da 5-lipoxigenase, antibacterianos e antifúngicos. No entanto, podem usar outros AINEs, como por exemplo, o Acetaminofeno.

É recomendada a toma destes AINEs em doses baixas, uma vez que se a dose for alta pode ocorrer algum tipo de reacção adversa respiratória. Muitas vezes, existem doentes que necessitam de tomar o medicamento causador da reacção alérgica e nesse caso pode recorrer-se a dessensibilização. ^[25]

A dessensibilização baseia-se na administração regular do medicamento, em doses crescentes. ^[20] Em pacientes que desenvolvem anafilaxia não alérgica e reactividade cruzada urticária/angioedema deve ter-se em especial atenção a toma de qualquer

inibidor da COX-1. Os medicamentos alternativos para este tipo de paciente são os mesmos mencionados para a doença respiratória exacerbada pela Aspirina. O uso de AINEs inibidores somente da COX-2 é seguro para a maioria dos pacientes, no entanto, o uso prolongado de coxibs não é recomendado devido ao forte risco cardiovascular a eles associado. Neste tipo de manifestações clínicas não é recomendada a dessensibilização. [38]

Os inibidores selectivos da COX-2 foram apontados como uma alternativa segura em pacientes que desenvolveram reacções cruzadas de hipersensibilidade aos AINEs. O primeiro a ser aconselhado foi o Nimesulida. Mais tarde chegou-se a conclusão que os coxibs eram mais seguros, Rofecoxib; no entanto, a toma deste fármaco está relacionada com o aparecimento de problemas cardiovasculares. Após terem sido reportados casos de problemas cardíacos e a retirada do mercado do Rofecoxib, outros inibidores da COX-2 foram apontados como seguros: Meloxicam, Valdecoxibe, Etoricoxibe and Parecoxibe. [57],[58],[59]

VII.CASUÍSTICA

Seleccionou-se para o estudo os pacientes que frequentaram a consulta de alergia a fármacos, no Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E, no primeiro trimestre de 2013. Os dados foram recolhidos, através do acesso ao histórico das consultas de alergia a fármacos, tendo sido registados por idade, sexo, motivo que levou paciente a dirigir-se à consulta e resultados de testes realizados no âmbito da consulta. Foram então encontrados vinte e seis pacientes que recorreram à consulta de alergia a fármacos, sendo diagnosticada alergia/intolerância a AINES em nove doentes.

Tabela 9: Dados casuísticos

Pacientes	Sexo	Idade	Motivo	Intolerância	Alergia
1	F	56	Prurido Alteração Função hepática	Etoricoxib N.C	
2	F	39	Angioedema Labial Reacção anafilática	AINES	
3	F	49	Reacção anafilática no pós-operatório	-	Metamizol N.C
4	M	22	Reacção anafilática pós-operatória	-	Metamizol N.C
5	M	40	Exantema máculo- papular	AINES	
6	F	57	Reacção Anafilática	-	Metamizol
7	M	56	Angioedema na face	Ibuprofeno	
8	M	56	Urticária 30-60 minutos após toma	AINES	
9	F	59	Rinite Angioedema na face e laringe	-	Metamizol

O paciente número um apresentava prurido e alterações da função hepática. Suspeita-se que possa ser devido à toma de Etoricoxib; no entanto, devido a falta de comparência na consulta, esta suspeita não pode ser confirmada.

Os pacientes dois, cinco e sete apresentaram intolerância aos anti-inflamatórios não-esteróides, exibindo manifestações clínicas típicas deste tipo de reacção de hipersensibilidade, o angioedema e prurido.

O paciente oito referiu o aparecimento de urticária trinta minutos após a toma do AINE, manifestação comum.

Os pacientes três, quatro, seis e nove foram direccionados à consulta devido a reacções anafiláticas ao Metamizol. Destes quatro, só os pacientes seis e nove foram confirmados após realizarem a prova de tolerância oral à Aspirina, que uma vez negativa exclui a hipótese de intolerância.

Podemos então afirmar que dos vinte e seis pacientes que frequentaram as consultas de alergia a fármacos apenas dois tinham alergia ao AINE, mais especificamente ao Metamizol, e três apresentam intolerância ao grupo dos AINEs, sendo as restantes situações alérgicas não confirmadas. É de realçar que os doentes que manifestam alergia, apresentam-na apenas a um AINE em específico, enquanto a intolerância abrange vários grupos de AINEs.

Através destes dados podemos dizer que o fármaco que causou mais alergia nesta população foi o Metamizol, pertencente a família das Pirazolonas. O Metamizol causou a este grupo reacções de anafilaxia, angioedema facial e da laringe, urticária e apenas num caso rinite. Estas manifestações clínicas não são de estranhar uma vez que são comuns para este tipo de AINEs, sendo as Pirazolonas as principais causadoras de reacções imediatas mediadas por IgE, na idade adulta, particularmente a partir da meia-idade. [33]

De todas as manifestações clínicas a reacção anafilática foi a que esteve mais presente quando se trata de alergia ao AINE. [24], [60]

O Etoricoxib é um AINE do grupo dos inibidores selectivos da COX-2 e normalmente é muito bem tolerado. No entanto, entre os nove pacientes com queixas, um manifestou prurido e alterações hepáticas, que não foram confirmados. A literatura refere que existe uma pequena percentagem de reacções cutâneas mas poucos casos foram reportados. [38] Contudo, o prurido é reconhecido como um efeito adverso quando se trata de hipersensibilidade a AINEs. [61]

Outro fármaco também presente nesta análise foi o Ibuprofeno, que pertence à família dos derivados do Ácido propiónico, sendo por sua vez um forte inibidor da COX-1, responsável normalmente pelas reacções não alérgicas, o que nos indica que se trata

de uma intolerância e não uma alergia. Nesta situação o fármaco provocou angioedema na face, sendo esta uma manifestação clínica comum quando estamos perante reacções não alérgicas.^[62]

VIII. CONCLUSÃO

Os anti-inflamatórios não-esteróides, vulgarmente conhecidos como AINEs, pertencem ao grupo dos fármacos que são mais usados na terapêutica. Possuem três tipos de efeitos: anti-inflamatório, anti-pirético e analgésico. Estes três efeitos ocorrem devido a inibição da via da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), levando à diminuição da síntese prostaglandinas e por sua vez ao aumento da síntese de leucotrienos pela via da lipooxigenase. Consoante a sua estrutura química e a sua afinidade para cada COX, assim se formam as sub-famílias do grupo dos AINEs.

Estes fármacos são responsáveis por um grande número de reacções de hipersensibilidade. Estas subdividem-se em reacções não-alérgicas e alérgicas. As reacções não-alérgicas, são as que ocorrem sem mediação imunológica. Devido ao mecanismo de acção dos AINEs, a síntese de leucotrienos é aumentada e estes, como mediadores da inflamação, podem levar ao surgimento de manifestações clínicas idênticas às que ocorrem quando estamos perante uma reacção alérgica. A Aspirina é responsável por desencadear as reacções não alérgicas, manifestando-as através de manifestações respiratórias, AERD.

As reacções de hipersensibilidade, segundo Gell e Coombs, podem ser classificadas em quatro categorias: tipo I, II, III, IV. Os AINES estão envolvidos em reacções do tipo I ou Imediatas e reacções do tipo IV ou tardias. As reacções imediatas ocorrem depois de uma re-exposição ao fármaco em questão, e traduzem-se em alguns sintomas como urticária e angioedema e reacções de anafilaxia. Os AINEs que apresentam maior tendência para este tipo de reacção são: Metamizol, Diclofenac, Inibidores da COX-2, Ibuprofeno, Nimesulida e mais raramente o Paracetamol.

As reacções tipo IV ou Tardias, são aquelas que podem ocorrer, no mínimo, vinte e quatro horas após a toma do fármaco, causando, no entanto, manifestações mais graves. O eritema fixo, o DRESS e o Síndrome de Stevens-johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica são provocados, maioritariamente, por Oxicams, mais especificamente o Piroxicam. No entanto, em crianças já foi relatado, o aparecimento do Síndrome de Stevens-johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica após a toma de Ibuprofeno. O Ibuprofeno também é responsável pelo aparecimento de exantema máculo-papular, juntamente com as Pirazolonas, Diclofenac e Celecoxib. O Cetoprofeno de uso tópico é responsável pelo desenvolvimento de dermatite e fotodermatite de contacto.

Existem também reacções a nível dos órgãos, como por exemplo, pneumonite por hipersensibilidade causada por Sulindac, Ibuprofeno e Naproxeno; meningite asséptica normalmente causada por Ibuprofeno e nefrite que aparece após o uso prolongado de quase todos os AINEs. Mais raramente pode-se vir a desenvolver hepatite, depois da administração de Metamizol.

O diagnóstico é um passo muito importante quando estamos perante uma suspeita de reacções de hipersensibilidade, uma vez que permite identificar a causa, possibilitando a descoberta de uma nova terapêutica eficaz para o paciente. Existem os testes in vivo e in vitro. Os testes in vivo, são os testes de provocação oral, nasal e de inalação, sendo utilizados quando existe uma suspeita de hipersensibilidade aos AINEs. Os testes in vitro mais usados são: o BAT, CAST, o ensaio de geração 15-HETE e o TTL que são utilizados, quando estamos perante uma suspeita de alergia a algum tipo de AINE.

Para poder concluir toda a minha pesquisa, foi-me possível aceder ao histórico das consultas de alergia a fármacos, do centro hospitalar de Setúbal, no primeiro trimestre deste ano. Dos vinte e seis doentes somente nove apresentaram alergia a algum AINE. Os AINEs que foram responsáveis por essas queixas foram: Metamizol, Ibuprofeno e Eterocoxib. Todos apresentaram reacções imediatas, caracterizadas pelo aparecimento de reacções anafiláticas e angioedema. De todos, o Metamizol foi aquele que apareceu com maior frequência, sendo este resultado esperado, uma vez que este fármaco é um dos que causa mais vulgarmente reacções de hipersensibilidade.

IX. Referências Bibliográficas

1. SOUZA, Andriane, Hipersensibilidade a Medicamentos, Faculdade Feevale, Novo Hamburgo, 2011
2. KOWALSKI, ML., MAKOWSKA, JS., BLANCA, M., et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management*, Allergy, 66:818-29 (2011)
3. JOHANSSON SG, et al. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy;56:813–824. (2001)
4. WOESSENER, Katharine M., CASTELLS, Mariana, NSAID Single-Drug-Induced Reactions, Immunol Allergy Clin N Am, 33: 237-249 (2013)
5. NIJKAMP, F.P., PARNHAM, M.J., Principles of Immunopharmacology, 3º ed., Springer, 2011
6. GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5º Edição, Porto Editora, Porto, 2006
7. LEE, Anne, *Adverse Drug Reactions*, 2º Edição, Pharmaceutical Press, 2006
8. R. Douglas Collins, M.D, *Atlas of DRUG REACTIONS*, Elsevier Health Sciences, London, 1986, pp. 223-233.
9. SILVA, L., ROSELINO, A., *Reacções de Hipersensibilidade a drogas*, Simpósio: Urgência e Emergência Dermatológicas e Toxicologia, Cap.II, 38:460-471 (2003)
10. ROITT, I., BROSTOFF, J., et al., *Immunology*, 5º edição, Mosby, Uk, 1998
11. Aparecida, T., et al, *Reacções alérgicas a medicamentos*, Jornal de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria, 80: 260-263 (2004)
12. OSBORNE, A.B., GOLDSBY R.A., KINDT, T.J, *IMMUNOLOGY*, 6º Edição, W. H. Freeman and Company, New York, 2007,
13. Burmester G.R., Pezzutto A., *Imunologia: Texto e Atlas*, 1º Edição, Lidel, Lisboa, 2005, p.66
14. EDWARDS,I.R., ARONSON J.K., *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management*, Lancet, 356:1255-1254 (2000)
15. Borges, MS., et al., *Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs: An Update*, pharmaceuticals, 3: 10-18 (2010)
16. WANG, H., LIU, Z., *Agents that induce pseudo-allergic reaction*, Drug Discoveries and Therapeutics, 5: 211-219 (2011)
17. MALHEIRO, D., et al., *NSAIDs hypersensitivity: role of Cox-2 inhibitors as alternative drugs*, Rev Port Imunoalergologia, 3: 243- 250 (2005)

18. PONVERT, C., SCHEINMAM, P., *Les réactions allergic et pseudoallergiques aus antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroidiens*, Pédiatrie au quotidien, 14:507-512 (2007)
19. GOHIL, U., MODAN, A., GOHIL, P., *Aspirin Induced Ashma- a Review*, Global Journal of Pharmacology, 4: 19-30 (2010)
20. FARIA, E., *Asma brônquica e Rinite induzidas por Anti-inflamatórios não esteróides*, Revista Portuguesa de Imunologia, 12: 7-19 (2004)
21. ENSINA, L., et al., *Reacções de hipersensibilidade a medicamentos*, Revista brasileira alergologia e imunopatologia, 3: 42-47 (2009)
22. SCHUBERT B, GROSSE-PERDEKAMP, MT, PFEUFFER, P, et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable ou reality?*, Eur J Dermatol, 15: 164-167 (2005)
23. DONÃ, I, BLANCA-LOPEZ, N., CORNEJO-GARCIA, JA, et al., *Characteristic of subjects experiencing hypersensitivity to non- steroidal anti-inflammatory drugs: patterns response*, Clin exp Allergy, 41:86-95 (2011)
24. COUTO, M., et al, *IgE- mediated metamizol allergy and the usefulness of cellular allergen stimulation test*, European annals of allergy and clinical immunology, 44(3): 113-6, (2012)
25. <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/38448/reacoes-adversas-do-dipirona> , consultado a 23 de Maio de 2013
26. http://www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20%20Desmistificando%20Oo%20Uso%20da%20Dipirona.pdf , consultado a 23 de Maio de 2013
27. Hardar A., et al., *Anaphylatic Shock after Diclofenac Sodium (Voltaren)*, Division of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center, Beer Sheba, 138 (3):211-212 (2000)
28. AITHAL, GP., *Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity*. Expert Opin Drug Saf. 2004 Nov;3(6):519-23 (2004)
29. BAVBEK, S. et al., *Meloxicam Associated Anaphylatic Reaction*, J Investig allergol Clin Immunol, 16 (5): 317-320 (2006)
30. SANTOS AS., et al., *Hipersensibilidade mediada por IgE ao Paracetamol*, Revista Portuguese de Imunoalergologia, 18(5): 459-466 (2010)
31. DIAS, JG., et al., *Anafilaxia Recorrente numa criança*, Revista portuguesa de imunoalergologia, 20(4): 291-295 (2012)
32. BIRCHER, A.J., *Drug-induced urticária and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms*, European Journal of Dermatology, 9: 657-63 (1999)
33. BERND, L.A.G., *Alergia a Medicamentos*, Revista Brasileira de alergologia e imunopatologia, 28: 125-132 (2005)

34. SOARES, M.A., SANTOS, D., *Reacções Adversas Cutâneas – Eritema Fixo*, Guia de Reacções adversas a medicamentos, 2011
35. HUSAIN, Z., REDDY, BY., SCHWARTZ, RA., *DRESS syndrome: Part. I Clinical Perspectives*, American Academy of Dermatology, 2013
36. SOARES, MA., SANTOS, D., *Reacções adversas cutâneas: Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica*, Guia de Reacções adversas a medicamentos, 2011
37. <http://www.manualmerck.net/?id=221&cn=1802>, consultado a 15 de Maio de 2013
38. BORGES, Mario S., *Clinical Management of Nosteroidal Anti-inflammatory Drug hypersensitivity*, WAO Journal , 1: 29-33 (2008)
39. OLIVEIRA A., SANCHES M., SELORES M., *O espectro clínico Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica Tóxica*, Acta Medica Portuguesa, 24: 995-1002 (2011)
40. ENSINA, L., et al., *Reacções de hipersensibilidade a medicamentos- Parte III*, Revista brasileira alergologia e imunopatologia, 32 (5) :178-183(2009)
41. RAVAL A., e tal., *Ibuprofen induced stevens Johnson syndrome: case report*, Indian Journal of Pharmacy Practice", 3(2): 50-53 (2010)
42. VARALDA, DB., MOTA, AA., *Reacções adversas aos Anti-inflamatórios não-esteróides*, Revista Brasileira de alergologia e imunopatologia, 32:27-33 (2009)
43. GARCIA, Bara MT., et al., *Contact photodermatitis due to ketoprofen and piketoprofen*, Alergol Inmunol Clin, 14 (3): 148-150 (1999)
44. CASAS-RODRIGUEZ, S., et al.: *Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen. Report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature*, Medicine, 85:214-220 (2006)
45. DAMIANI D., et al., *Meningite Asséptica*, Revista Brasileira de Clínica Médica, 10(1): 46-50 (2012)
46. CANO, E., et al., *Recurrent aseptic meningitis secondary to taking ibuprofen and ketorolac*, revista de neurologia, 42(4) 217-219 (2006)
47. MELGAÇO S., et al., *Nefrotoxicidade dos Anti-inflamatórios não esteróides*, medicina (Beirão Rodrigues), 43 (4): 382-390 (2010)
48. HERDEG, C., et al.: *Allergic cholestatic hepatitis and exanthema induced by metamizole: verification by lymphocyte transformation test.*, liver, 22: 507-513 (2002).
49. PONVERT, C., *Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques at anti-inflammatoires non stéroïdens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prevention*, Pédiatrie au quotidien, 19: 556-560 (2012)

50. BOCHENEK, G., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E., Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Clinical Disease and Diagnostic, *Immunol Allergy Clin N AM* 33: 147-161 (2013)
51. BALDAÇARA, R.P.C., *Teste de provocação nasal em rinite de etiologia indeterminada*, *Revista brasileira de imunoalergologia e imunopatologia*, 30: 21-26 (2007)
52. STURM, G. J., et al., *The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors*, *John Wiley and Sons A/S Allergy*, 64:1319-1326 (2009)
53. WILMOL, P. et al., *The values of nasal provocation teste and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity*, *allergologia et immunopathologia*, 40 (3): 156-163 (2010)
54. CARRAPATOSO, I., CADINHA, S., SANZ, M.L., *Aplicação do teste de activação dos basófilos no estudo das reacções de hipersensibilidade a alimentos e a fármacos*, *Revista portuguesa de imunoalergologia*, 13(2): 153-164 (2005)
55. POTTER, PC., Clinical indications and interpretation of the CAST, *Current Allergy and Clinical Immunology*, 19 (1):14-17 (2006)
56. CHANG, Hiok Hee, *Practical Approaches to aspirin and NSAID Hypersensitivity*, allergy and Immunology, Tan tock seng hospital, Singapura, (2012)
57. ÇELİK, G.E., *Are drug provocation tests still necessary to test the safety of COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive NSAID hypersensitivity*, *Allergologia et immunopathologia*, 41 (3):181-188 (2013)
58. DOMINGO, MV, et al., *Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 16:364-366 (2006)
59. BAVBEK, S., et al., *Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/ nonsteroidal anti-inflammatory drug- intolerant patients*, *j. Investing Allergol Clin Immunol*, 16 (1): 57-62 (2006)
60. FARIA E., et al., *Anafilaxia induzida por fármacos: Registo Nacional 2007-2010*, *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 20 (2): 93-107 (2012)
61. NETTIS, E., COLLANARDI, MC, FERRANNINI, A., et al., *Short- term tolerability of Etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 95 (5): 438-42 (2005)
62. KANG, LW., *Severe Anaphylactic Reaction to Ibuprofen in a Child With Recurrent urticária*, *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 120 (3): 742-744 (2013)

63. NYFELER, B., PICHLER, W.J., *The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity*, Clin Exp Allergy, 27(2): 175-181 (1997)