



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RAQUEL ARAÚJO FERNANDES

HIPERSENSIBILIDADE A AINES NAS CRIANÇAS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Dra. Ana Maria Pego Todo-Bom Ferreira da Costa

Prof. Dra. Anabela Mota Pinto

ABRIL 2020

HIPERSENSIBILIDADE A AINES NAS CRIANÇAS

Ana Raquel Araújo Fernandes, ¹

Professora Doutora Ana Todo-Bom, ^{2,3}

Professora Doutora Anabela Mota Pinto⁴

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Professora Assistente Convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
3. Diretora do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal
4. Professora Catedrática de Fisiopatologia e Diretora do Laboratório de Patologia Geral da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Endereço de correio eletrónico:

anaraquel.a.fernandes@gmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO/ABSTRACT	5
PALAVRAS-CHAVE/KEY WORDS.....	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
DIFERENTES FENÓTIPOS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES.....	12
FISIOPATOLOGIA.....	14
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MEDICAMENTOS FREQUENTEMENTE ENVOLVIDOS.	19
FATORES DE RISCO.....	27
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA CLÍNICA.....	29
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	33
GESTÃO DO DOENTE.....	38
MEDICAÇÃO ALTERNATIVA.....	39
TABELAS E FIGURAS.....	41
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEP – Pustulose Generalizada Exantemática Aguda

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

COX – Ciclo-oxigenase

DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EAACI – Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica

EBV – Vírus Epstein–Barr

ENDA – Rede Europeia de Alergia a Medicamentos

IC – Intolerância Cruzada

Ig – Imunoglobulina

LT – Leucotrieno

NECD – Doença cutânea exacerbada por AINEs

NERD – Doença respiratória exacerbada por AINEs

NET- Necrólise Epidérmica Tóxica

NIUA – Urticária/angioedema induzida por AINEs

NIUAA – Urticária/angioedema/anafilaxia induzida por AINEs

OMS – Organização Mundial de Saúde

PGE 2 – Prostaglandina E 2

PPO – Prova de Provocação Oral

RHM – Reações de Hipersensibilidade Medicamentosas

RS – Reações seletivas

SNIDR – Reações seletivas tardias induzidas por AINEs

SNIUAA – Urticária/angioedema e/ou anafilaxia induzida por AINEs seletivos

SSJ – Síndrome de Stevens-Johnson

RESUMO

As reações de hipersensibilidade a AINEs nas crianças são, sem dúvida, um tema cada vez mais importante e atual com uma prevalência crescente e impacto significativo na população pediátrica.

Com base neste facto, efetuou-se uma revisão que abrange os diferentes fenótipos destas reações, a sua fisiopatologia, as manifestações clínicas, os fatores de risco, o diagnóstico diferencial, os métodos de diagnóstico e a medicação alternativa.

Para obtenção da informação utilizada neste artigo, foi realizada uma pesquisa na base de dados da PubMed em que foram incluídos todos os trabalhos científicos relacionados com o tema em questão publicados nas línguas Portuguesa, Inglesa ou Espanhola datados desde o ano de 2012 até ao ano atual. A seleção dos artigos mais adequados para esta revisão foi realizada a partir da leitura do resumo de cada um. Dessa seleção restaram 100 artigos que foram lidos na íntegra. Nas referências desta revisão, encontram-se 87 publicações que incluem outros artigos de revisão, artigos científicos e casos clínicos.

As reações de hipersensibilidade a AINEs podem ser divididas em dois tipos diferentes de reação consoante a presença ou ausência de mecanismos imunes, as reações seletivas e as reações de intolerância cruzada, respetivamente. As reações seletivas podem ser divididas em dois fenótipos: a Urticária, Angioedema e/ou Anafilaxia induzida por AINEs Seletivos (do inglês, SNIUAA), ou as Reações Seletivas Tardias induzidas por AINEs (do inglês, SNIDR). A primeira é mediada por anticorpos IgE específicos, enquanto que a segunda se enquadra nos mecanismos tipo IV da Classificação de Coombs e Gell. As reações de intolerância cruzada são causadas pela administração de inibidores fortes da COX-1 e dividem-se em três fenótipos distintos. A Doença Respiratória Exacerbada por AINEs (do inglês, NERD) e a Doença Cutânea Exacerbada por AINEs (do inglês, NECD) distinguem-se uma da outra pela sua patologia de base, asma e urticária espontânea crónica, respetivamente. Já a urticária/angioedema/anafilaxia induzida por AINEs (do inglês, NIUAA) pode existir em crianças sem nenhuma patologia de base e engloba a Urticária/Angioedema induzida por AINEs (do inglês, NIUA).

As manifestações clínicas das reações seletivas são, essencialmente, cutâneas e de intensidade ligeira, com resolução espontânea após a suspensão do medicamento responsável, no entanto, em algumas situações, podem despoletar reações graves e com

desfecho potencialmente fatal. Os exantemas virais são, sem dúvida, o seu principal diagnóstico diferencial. Na NECD e na NERD assistimos a uma exacerbação da sua patologia de base. O AINE mais frequentemente envolvido em todos os tipos de reações de hipersensibilidade é o ibuprofeno.

As reações de hipersensibilidade a AINEs nas crianças têm vários cofatores, no entanto, a presença de atopia é, sem dúvida, o determinante clínico mais importante, principalmente nas reações de intolerância cruzada.

A Prova de Provocação Oral é o Gold standard para o diagnóstico definitivo de hipersensibilidade a AINEs nas crianças. O tratamento a longo prazo incide na evicção do AINE ou grupo e AINEs responsável pela reação de hipersensibilidade. Para tal, é necessário estabelecer a medicação alternativa segura para a criança.

A consciencialização para o aumento da frequência e para a gravidade deste tipo de hipersensibilidade numa faixa etária tão vulnerável, como é a pediátrica, é essencial para o aumento da investigação em todos os níveis de abrangência das Reações de hipersensibilidade a AINEs nas crianças.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions to NSAIDs in children are, undoubtedly, an increasingly important and current topic with a growing prevalence and significant impact on the pediatric population.

Based on this fact, a review was carried out that covers the different phenotypes of these reactions, their pathophysiology, clinical manifestations, risk factors, differential diagnosis, diagnostic methods and alternative medication.

To obtain the information used in this article, a search was carried out in the PubMed database, which included all scientific works related to this theme published in Portuguese, English or Spanish dated from 2012 to the current year. The selection of the most appropriate articles for this review was carried out based on the reading of the abstract of

each one. Of this selection, 100 articles remained, which were read in full. In the references of this review are 87 publications that include other review articles, scientific articles and clinical cases.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs can be divided into two different types of reaction depending on the presence or absence of immune mechanisms, selective reactions and cross intolerance reactions, respectively. Selective reactions can be divided into two phenotypes: Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA), or Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR). The first one is mediated by specific IgE antibodies, while the second fits into the type IV mechanisms of the Coombs and Gell Classification. Cross-intolerance reactions are caused by the administration of strong COX-1 inhibitors and are divided into three distinct phenotypes. NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD) and NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD) are distinguished from each other by their underlying pathology, asthma and chronic spontaneous urticaria, respectively. NSAIDs-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (NIUAA) may exist in children without any underlying pathology and includes NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA).

The clinical manifestations of selective reactions are, essentially, cutaneous and of mild intensity, with spontaneous resolution after the suspension of the culprit drug, however, in some situations, they can trigger serious reactions and with a potentially fatal outcome. Viral rashes are, without a doubt, its main differential diagnosis. At NECD and NERD, it is seen an exacerbation of their underlying pathology. The NSAID most often involved in all types of hypersensitivity reactions is ibuprofen.

Hypersensitivity reactions to NSAIDs in children have several cofactors, however, the presence of atopy is undoubtedly the most important clinical determinant, especially in cross-intolerance reactions.

The Oral Provocation Test is the gold standard for the definitive diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs in children. Long-term treatment focuses on avoiding the NSAID or the group of NSAIDs responsible for the hypersensitivity reaction. To do this, it is necessary to establish a safe alternative medication for the child.

Awareness of the increased frequency and severity of this type of hypersensitivity in an age group as vulnerable as pediatric is essential to increase research at all levels of coverage of NSAID hypersensitivity reactions in children.

PALAVRAS-CHAVE / KEY WORDS

Hipersensibilidade a Drogas; Anti-inflamatórios não Esteroides; Criança; Asma; Urticária; Exantema

Drug Hypersensitivity; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Child; Asthma; Urticaria; Exanthema

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), utilizados por todas as faixas etárias, estão cada vez mais presentes na população pediátrica. O paracetamol e o ibuprofeno são medicamentos comumente prescritos dado os seus efeitos antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios,¹⁻⁵ tendo demonstrado bastante segurança ao longo dos anos. À medida que as crianças crescem e entram na fase da adolescência, além de paracetamol e ibuprofeno, começam a ter acesso a uma ampla escolha de AINEs, normalmente prescritos para adultos, incluindo os inibidores potentes da COX-1.^{1,3,6} O ácido acetilsalicílico (AAS) não é habitualmente prescrito a crianças no nosso país, devido à sua associação com o Síndrome de Reye,⁷ no entanto, pode ser utilizado em crianças pequenas em casos muito excepcionais, como a Síndrome de Kawasaki.

Os anti-inflamatórios não esteroides podem induzir, para além dos seus efeitos benéficos, reações adversas,^{1,2,5,8} incluindo reações tipo B que não são dose-dependentes.² As reações adversas a medicamentos do tipo B, englobam as reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM)^{1,6,9} e são definidas como efeitos adversos de formulações farmacêuticas que se assemelham clinicamente a alergias e são respostas imprevisíveis, nocivas e não intencionais a um medicamento tomado numa dose normalmente usada em humanos. Estas reações são divididas em muitos fenótipos clínicos diferentes, com início e gravidade variáveis.⁹

Os anti-inflamatórios não-esteroides e os antibióticos são, sem qualquer dúvida, as preparações farmacêuticas mais frequentemente envolvidas nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. Enquanto que em alguns estudos os antibióticos se apresentam como a causa mais comum de RHMs em crianças pequenas,¹⁰ outros estudos indicam que, tanto em crianças como em adolescentes, os AINEs são a classe de medicamentos mais frequentemente envolvida, especialmente em reações graves.¹¹⁻¹⁴ Essas diferenças podem ser justificadas pelas variabilidades na população estudada, pelos padrões de consumo de medicamentos, pelos critérios de diagnóstico utilizados e pelo tempo em que o estudo foi realizado.¹⁴

Os 2 tipos mais frequentes de reações de hipersensibilidade a AINEs são a **intolerância cruzada (IC)**,² que está relacionada com um desequilíbrio na via do ácido araquidónico, e as **reações seletivas (RS)**,¹ que acontecem, essencialmente, devido a mecanismos imunológicos específicos.^{1,3}

Apesar de já existir uma grande quantidade de revisões sobre a hipersensibilidade a AINEs, o número de artigos de revisão sobre este tema que se foca apenas na faixa etária pediátrica ainda é escasso, considerando que a percentagem de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides na infância tem aumentado durante os últimos anos.¹⁵⁻¹⁷

Nesta revisão, irei abordar os dois tipos de hipersensibilidade a AINES na infância, bem como a sua fisiopatologia, as manifestações clínicas mais comuns, os fatores de risco, o diagnóstico diferencial, os métodos de diagnóstico e ainda farei uma pequena referência acerca da gestão de um doente com hipersensibilidade a AINEs, medicação alternativa possível e dessensibilização.

MATERIAIS E MÉTODOS

De forma a reunir o conhecimento mais recente e atual sobre este tema, esta revisão foi realizada com o auxílio da base de dados da PubMed em que foram incluídos todos os trabalhos científicos publicados nas línguas Portuguesa, Inglesa ou Espanhola datados desde o ano de 2012 até ao ano atual com os termos “Hipersensibilidade a AINEs”, “Criança”, “Intolerância cruzada”, “Reação seletiva”, “SNIUAA”, “SNIDR”, “NERD”, “AERD”, “NECD” e “NIUA”. Foram ainda incluídos novos termos relevantes para o trabalho, como “hipersensibilidade medicamentosa”, “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Necrólise Epidérmica Tóxica”, “Asma”, “Rinite Alérgica”, “Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais”, “Urticária Espontânea Crónica”, “Exantemas” e “Dessensibilização à aspirina”.

Quando os artigos não se encontravam acessíveis, optou-se pelo contacto direto com os autores. O tópico geral de cada artigo foi avaliado a partir do resumo, de forma a selecionar os estudos apropriados a partir dos resultados da pesquisa. Dessa seleção restaram 100 artigos que foram lidos na íntegra. Nas referências desta revisão, encontram-se apenas 87 publicações que incluem outros artigos de revisão, artigos científicos e casos clínicos.

DIFERENTES FENÓTIPOS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES

As reações de hipersensibilidade induzidas por AINEs podem ser estimuladas por vias imunológicas ou não imunológicas,¹⁸ correspondendo à hipersensibilidade do tipo reação seletiva (RS) ou intolerância cruzada (IC), respectivamente. A presença ou ausência de intolerância cruzada dá origem à classificação de cinco grupos fenotipicamente diferentes de reações de hipersensibilidade aos AINEs, de acordo com as recomendações da EAACI / ENDA.^{6,19} (Tabela 1). Estamos, portanto, perante uma reação seletiva nos casos em que a reação de hipersensibilidade se deve a um único AINE, ou a uma única classe de AINES, mas as outras classes, não relacionadas quimicamente, são perfeitamente bem toleradas.

Existem dois fenótipos bem definidos de reações seletivas de hipersensibilidade a AINES:

1. Urticária, angioedema e / ou anafilaxia induzida por AINEs seletivos (do inglês, SNIUAA): Este termo é utilizado quando os doentes apresentam urticária e/ou angioedema, após a ingestão de um único AINE, podendo mesmo causar anafilaxia. Felizmente, a anafilaxia em crianças é mais leve do que nos adultos e as reações graves são menos comuns, embora possam ocorrer.¹⁵ São reações imediatas, que ocorrem, normalmente, na primeira hora após a ingestão do AINE, embora o tempo possa ser mais longo,¹ e são, provavelmente, mediadas por um anticorpo IgE específico, sendo independentes da força de inibição da COX-1.^{1,3,6}

2. Reações seletivas tardias induzidas por AINEs (do inglês, SNIDR): estas reações diferem do SNIUAA em termos de tempo, uma vez que ocorrem dentro de 24 a 48 horas após a ingestão do medicamento, embora o intervalo possa ser mais curto mas sempre superior a 1 hora, em termos de resposta imunológica, já que provavelmente são mediados por uma resposta específica das células T e não pela IgE e diferem ainda nas manifestações clínicas que variam desde reações leves, tais como o Exantema Maculopapular e o Eritema Fixo Medicamentoso, até reações potencialmente fatais tais como Síndrome de Steven-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Estas reações são, por vezes, confundidas com doenças virais.^{1,3,6}

Por outro lado, estamos perante uma reação de intolerância cruzada quando as manifestações clínicas são desencadeadas por duas ou mais classes de AINES não

relacionadas quimicamente.^{2,3,6,20} Essas reações estão relacionadas com a inibição predominante da COX-1, que origina, conseqüentemente, a diminuição da prostaglandina E2 (PGE2) que atua, normalmente, como um travão na formação de cisteinil-leucotrienos (LTs: LTC4, LTD4, LTE4). Portanto, ao diminuir a produção de PGE2, haverá um aumento excessivo de leucotrienos, resultando, nestes doentes, no aparecimento de sintomas como urticária, angioedema ou reações relacionadas com o sistema respiratório.³

Existem, assim, três fenótipos bem definidos de reações de intolerância cruzada, sendo eles:

1. Doença respiratória exacerbada por AINEs (do inglês, NERD), observada em doentes com antecedentes de doença respiratória crónica (asma / rinosinusite / polipose nasal) agravada pela ingestão de AINEs. Esta condição era conhecida anteriormente como doença respiratória exacerbada por aspirina (do inglês, AERD), asma induzida pela aspirina (AIA) ou tríade da aspirina.²

2. Doença cutânea exacerbada por AINEs (do inglês, NECD), observada em doentes com história anterior de urticária espontânea crónica agravada pela ingestão de AINEs.^{2,21,22}

3. Urticária / angioedema induzido por AINEs (do inglês, NIUA), em que pessoas saudáveis desenvolvem sintomas de urticária após a ingestão de AINEs.^{2,22}

Recentemente, houve ainda necessidade de adicionar outro fenótipo a esta classificação, uma vez que se tem observado uma proporção significativa de crianças e adolescentes que não têm lugar em nenhum dos cinco fenótipos referidos acima,²³ tendo sido sugerido o seguinte pela EAACI/ENDA:⁶

4. urticária/angioedema/anafilaxia induzida por AINEs (do inglês, NIUAA),⁶ ou seja, urticária/angioedema induzido por AINEs com/sem sintomas respiratórios e sistémicos de anafilaxia, para crianças que demonstram sintomas respiratórios e cutâneos combinados, como parte de uma reação multissistémica do tipo anafilático.

Este novo tipo de reação de hipersensibilidade albergou também a NIUA (urticária/angioedema induzido por AINEs), que segundo esta última classificação,⁶ deixa de ser utilizada nas crianças e passa a estar incluída na NIUAA.

FISIOPATOLOGIA

Reações Adversas a Medicamentos

De acordo com a OMS, entende-se como reação adversa medicamentosa qualquer reação prejudicial, indesejada e não propositada por parte de um fármaco, em doses utilizadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento e são classificadas em dois tipos principais:

- Reações Previsíveis ou do Tipo A (aumentado), reações não imunológicas, uma vez que se trata de um efeito adverso previsível e normalmente dose-dependente, relacionado com a ação farmacológica conhecida do medicamento num indivíduo previamente saudável. Pode ser originado por sobredosagem, por efeitos colaterais, por efeitos secundários ou por interações farmacológicas.
- Reações Imprevisíveis ou do Tipo B (bizarro), não estão relacionadas com o mecanismo de ação do medicamento e ocorrem apenas em indivíduos susceptíveis, independentemente da dose. Existem 4 tipos de reações tipo B, dividindo-se em:
 - Reações Idiossincráticas: Efeito indesejável, incomum, imprevisível e individual, normalmente relacionada com anormalidades adquiridas do metabolismo ou biodisponibilidade do medicamento.
 - Intolerância Farmacológica: Efeito indesejável que se manifesta mesmo em doses subterapêuticas do fármaco, sem que existam alterações do metabolismo ou biodisponibilidade do medicamento.
 - Reações Pseudoalérgicas: Resultam da desgranulação de mastócitos sem a interação da IgE. Como é o caso das reações de intolerância cruzada: NECD, NERD e NIUA.²⁴
 - Reações Alérgicas: Resultam da ligação covalente de antígenos do fármaco a proteínas com a indução de uma resposta imune, como é o caso das Reações Seletivas de Hipersensibilidade a AINEs.²⁴

Estas reações diferem quanto à sua natureza e gravidade, dependendo das vias metabólicas específicas do doente. Podem ser divididas, segundo a Classificação de

Coombs e Gell, em quatro grupos diferentes de acordo com o tempo e a etiologia de cada uma, sendo eles:

1. Reação de Hipersensibilidade do Tipo I: Reações imediatas mediadas por anticorpos IgE específicos do medicamento, que induzem a desgranulação de mastócitos e a libertação de mediadores inflamatórios, após uma exposição prévia ao antigénio. Como é o caso da SNIUAA.
2. Reações de Hipersensibilidade do Tipo II: Advêm de mecanismos citotóxicos mediados por IgG ou IgM contra um certo componente antigénico da superfície celular.
3. Reações de Hipersensibilidade do Tipo III: Ocorrem devido à deposição de complexos imunes que levam à ativação do complemento e consequente dano tecidual pela libertação de mediadores inflamatórios e radicais livres.
4. Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV: Reações tardias, como a SNIDR, que podem ser subdivididas em quatro grupos:
 - IVa: Ativação de macrófagos e consequente resposta imunitária mediada por IFN-Gama e TN- α . É o caso da dermatite de contacto.²⁵
 - IVb: Interação de IL-4, IL-5 e IL-13 com eosinófilos, que se tornam as principais células envolvidas. Manifestações clínicas incluem o Síndrome DRESS.²⁵
 - IVc: Ativação de Células T citotóxicas e células Natural Killer. Manifestações clínicas incluem o Exantema Maculopapular e ainda situações graves como Síndrome de Steven-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica.²⁵
 - IVd: Ativação de Neutrófilos pelo CxCL8 e CSF-MG. Manifestações clínicas incluem a Pustulose Generalizada Exantemática Aguda.²⁵

Mecanismo de ação dos AINES

Os AINES incluem mais de 30 compostos diferentes, distribuídos em 7 a 9 classes quimicamente não relacionadas, incluindo o paracetamol (Tabela 2). Os seus efeitos

farmacológicos estão relacionados com a inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX-I e COX-II) (Tabela 3). As enzimas COX atuam na síntese de prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A2 da via do ácido araquidónico). Os AINEs impedem que o ácido araquidónico se ligue ao local ativo do enzima COX bloqueando, assim, a biossíntese de prostanóides. Com a inibição da via da prostaglandina, o ácido araquidónico sofre um desvio para proteger a via da lipoxigenase, culminando num aumento da produção e libertação de cisteinil-leucotrienos.³

A COX-1, uma enzima constitutiva, está sempre presente no nosso organismo e, em condições normais, desempenha um papel essencialmente regulador, por exemplo, protege fisiologicamente a mucosa gastrointestinal e mantém a homeostase vascular e a agregação plaquetária, através da produção do tromboxano A2 da via do ácido araquidónico. Pelo contrário, a COX-2 é uma enzima induzida pelos processos inflamatórios, sendo que a sua biossíntese e expressão aumentam com citocinas e endotoxinas durante a ativação de macrófagos e outras células inflamatórias em tecidos específicos, como o endotélio.²⁶ A COX-3, outra ciclo-oxigenase, é a enzima inibida pelo paracetamol.⁶ A COX-3 é codificada pelo mesmo gene que a COX-1 com diferenças na sequência de proteínas após os mecanismos de splicing. Encontra-se principalmente no tecido cerebral, o que seria uma explicação para o efeito antipirético do paracetamol, no entanto, o seu metabolismo ainda não está bem estabelecido e pouco se sabe sobre a sua função exata nos tecidos humanos.³

Mecanismo de Ação da Hipersensibilidade a AINES – Intolerância Cruzada

Como já foi referido, as reações de hipersensibilidade induzidas por AINEs podem ser estimuladas por mecanismos imunológicos ou não imunológicos,¹⁸ sendo os imunológicos explicados pela classificação de Coombs e Gell, enquanto que os não imunológicos são o resultado da inibição predominante da COX-1. Estas últimas, reações de intolerância cruzada, serão, então, abordadas de seguida.

Entre os fenótipos de hipersensibilidade a AINEs do tipo intolerância cruzada, a NERD, anteriormente conhecida como doença respiratória exacerbada pela aspirina,²⁷ foi estudada com mais profundidade. Trata-se de uma condição inflamatória eosinofílica crónica adquirida das vias aéreas, caracterizada por uma resposta inflamatória tipo 2 com desregulação do metabolismo do ácido araquidónico. No entanto, acredita-se que a fisiopatologia da NECD é em tudo semelhante à da NERD. Na NECD assistimos a uma

exacerbação da urticária espontânea crónica dos doentes após a toma de um inibidor da COX-1. Pensa-se que isto acontece porque estes já encontram uma expressão de citocinas alterada cronicamente na sua pele, para além do aumento da regulação das moléculas de adesão, eosinófilos infiltrados e um número moderadamente superior de mastócitos.²⁸ Ora, como as pápulas da urticária aparecem após a libertação de histamina, citocinas e fatores de ativação plaquetar pelos mastócitos ativados,²⁹ a toma de um AINE forte inibidor da COX-1, em conjunto com o maior número de mastócitos e a alteração crónica da expressão de citocinas na pele destes doentes, despoleta uma exacerbação da sua patologia de base. Além disso, foi demonstrado que a desgranulação de basófilos em doentes com NECD é aprimorada.³⁰

Também nos doentes com NERD, os principais participantes são os mastócitos e basófilos, os eosinófilos, as células T helper 2 (TH2) e as células linfóides inatas do tipo 2 (ILC2).²⁰ Nos doentes com NERD, os leucotrienos séricos basais e leucotrienos brônquicos e urinários são mais altos em comparação com os casos controlo tolerantes a AINEs e são mais sensíveis aos efeitos broncoconstritores do LTE₄, mesmo em níveis muito baixos.³ Existe, também, uma expressão aumentada da 5-lipooxigenase (5-LO) e LTC₄ sintase nestes doentes devido aos altos níveis de IL-4, e ainda um feedback positivo dos receptores de cisteinil-leucotrieno, levando a níveis consistentemente mais altos dos mesmos, além de existir uma hipersensibilidade aos seus efeitos nestes doentes. Também se acredita que os altos níveis de IL-4 podem ser responsáveis pela inibição da COX-2 e da mPGES-1.²⁰

Doentes com NERD e NECD exibem níveis basais de LTE₄ na urina elevados, que aumentam significativamente após prova de tolerância oral com um forte inibidor da COX-1.³⁰⁻³² Sabemos também que a gravidade e duração das reações cutâneas na NECD estão intimamente relacionadas com o nível de leucotrienos urinários.³¹

Irregularidades conhecidas na NERD e na NECD incluem, também, a diminuição da produção de prostaglandina E₂, bem como de um dos seus receptores, EP₂, normalmente envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios, uma vez que são críticos na inibição da ativação dos mastócitos e eosinófilos. Isto explica porque é que, mesmo na ausência de inibição da COX-1, a inflamação das vias aéreas se mantém presente, ainda que num grau muito baixo na NERD e a urticária espontânea crónica não resolve na NECD. Machado-Carvalho et al mostraram que a expressão reduzida de COX-2 e mPGES-1 em doentes com NERD está intimamente relacionada com a baixa expressão do receptor EP₂.³³ Então, quando estes doentes tomam um AINE que inibe a COX-1, a produção de PGE₂ cessa, (já que na NERD e NECD a fonte primária da PGE₂ é a via da COX-1, dado o défice relativo de COX-2)

resultando na ativação de mastócitos e eosinófilos, com uma enorme libertação de cisteinil-leucotrienos, bem como produtos de mastócitos e eosinófilos, levando a sintomas característicos de broncoconstrição, rinite, conjuntivite e laringoespasma na NERD²⁰ e urticária e angioedema na NECD.³⁴ Percebemos que o que distingue estas duas patologias é a doença subjacente (asma ou urticária espontânea crónica) e não a fisiopatologia de cada uma, uma vez que é extremamente semelhante.

Já na NIUA estes mecanismos fisiopatológicos não estão bem estabelecidos uma vez que, neste caso, estamos perante um episódio de urticária/angioedema após a toma de um AINE forte inibidor da COX-1, num indivíduo sem qualquer histórico de urticária espontânea crónica.²² No entanto, sabemos que existem algumas diferenças nos níveis de eicosanóides quando comparamos a lavagem nasal dos doentes com NERD e NIUA a partir da prova de provocação nasal de lisina-aspirina.³⁵ Os níveis de triptase e proteína catiónica eosinofílica são mais altos nos doentes com NERD do que nos doentes com NIUA, além disso, também existe um aumento significativo dos níveis de PGD₂, LTD₄ e LTE₄ nos doentes com NERD, em comparação com os valores iniciais, no final da prova de provocação nasal com lisina-aspirina, enquanto nenhuma alteração significativa é encontrada nos doentes com NIUA.³⁵ Ou seja, embora os mecanismos subjacentes à NECD e à NERD tenham várias semelhanças entre si,^{30,31} até onde sabemos, esses dados não foram relatados para a NIUA, sendo que estas evidências sugerem que NIUA e NERD apresentam distintos perfis de eicosanóides na urina.³⁵

Não existem ainda estudos que avaliem o mecanismo fisiopatológico da NIUAA.

Os resultados mencionados são obtidos a partir de estudos em animais ou, na sua maioria, de populações adultas. Acredito que a fisiopatologia de hipersensibilidade a AINES nas crianças seja semelhante às descobertas já realizadas nos adultos, no entanto, são necessárias mais investigações sobre a mesma apenas na faixa etária pediátrica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MEDICAMENTOS FREQUENTEMENTE ENVOLVIDOS

Como já explicado, existem dois fenótipos de Reações de hipersensibilidade a AINEs que se distinguem um do outro pela presença ou ausência de intolerância cruzada. Ou seja, sabemos que estamos perante uma reação seletiva nos casos em que a reação de hipersensibilidade se deve a um único AINE, ou a uma única classe de AINES, mas as outras classes são perfeitamente bem toleradas, no entanto, estamos perante uma reação de intolerância cruzada quando as manifestações clínicas são desencadeadas por duas ou mais classes de AINES não relacionadas quimicamente.

Nas reações seletivas teremos dois tipos de reações: SNIUAA e SNIDR, que se distinguem uma da outra pelo tempo de aparecimento de manifestações clínicas após a ingestão do AINE, sendo imediatas ou tardias, respetivamente e, também, pelo mecanismo de reação sendo a primeira do tipo I e a segunda do tipo IV, segundo a classificação de Coombs e Gell.

Já as reações de intolerância cruzada, mais frequentes do que as reações seletivas,³⁶ são diferenciadas umas das outras pela sua doença subjacente e pelas manifestações clínicas.

O AINE mais frequentemente envolvido nas reações seletivas é o ibuprofeno, como explicarei de seguida. Nas reações de intolerância cruzada é também o ibuprofeno o responsável pela larga maioria dos casos que levam as crianças ao hospital,^{16,37-40} muito provavelmente por ser também o mais utilizado nesta faixa etária.⁴¹

Tendo tudo isto em conta, segue uma descrição das manifestações mais comuns de cada tipo de hipersensibilidade a AINEs.

SNIUAA:

Os sintomas mais comuns da urticária ou angioedema/anafilaxia induzida por AINEs seletivos são, como o próprio nome indica, a urticária e o angioedema. A anafilaxia em crianças é mais leve e as reações graves são muito menos frequentes do que nos adultos, embora possam ocorrer. Os sintomas podem desenvolver-se dentro de poucos minutos após a administração intravenosa ou intramuscular de um AINE ou até 1 hora após a toma oral dos mesmos.

Como já descrito anteriormente, as reações seletivas imediatas induzidas por AINEs são mediadas por IgE específica e, como tal, podem aparecer em todas as idades. No entanto, as crianças são um grupo extremamente suscetível, não só porque são expostas a anti-inflamatórios não esteroides desde bebés, o que por si só já aumenta o risco, uma vez que o aumento de exposição a AINEs é um pré-requisito para o desenvolvimento de respostas imediatas, mas também porque à medida que crescem é lhes oferecido um espectro cada vez mais amplo de anti-inflamatórios de diferentes grupos químicos o que possibilita ainda mais a ocorrência de uma reação seletiva. Ora, as pirazolonas, como o metamizol, são consideradas o principal desencadeante de SNIUAA seguidas de ibuprofeno, diclofenac e paracetamol. Como é sabido, o paracetamol e o ibuprofeno são utilizados em crianças desde tenra idade, sendo, por esse motivo, os principais responsáveis por SNIUAA em crianças. No entanto, o metamizol, apesar de cada vez menos prescrito, ainda é utilizado para o alívio da dor leve a moderada em alguns adolescentes, mesmo tendo sido proibido em bastantes países devido aos seus efeitos secundários. Quando estamos perante uma suspeita de SNIUAA, é importante administrar um AINE de um grupo químico diferente do culpado, sendo que as reações seletivas apenas são sensíveis a um único AINE ou ao seu grupo químico, tolerando AINEs de outros grupos. Desta forma, podemos distinguir SNIUAA de NIUAA visto que, apesar das suas manifestações clínicas poderem ser muito semelhantes, o mecanismo fisiopatológico é totalmente diferente. Também é importante considerar a evolução natural da doença e o facto de os níveis de anticorpos IgE poderem diminuir com o tempo nas crianças, levando à perda de sensibilidade a esse AINE, apesar da existência de uma história clínica anterior clara de reações.^{1,34,42}

SNIDR:

As reações seletivas tardias induzidas por AINEs, como já dito anteriormente, são reações do tipo IV, segundo a Classificação de Coombs e Gell, sendo a maioria específicas das células T. Aparecem, normalmente, 24 a 48h após a toma do medicamento responsável e podem manifestar-se de diferentes formas, tal como o **Exantema Maculopapular** que é o tipo de reação cutânea medicamentosa mais comum e, felizmente, mais leve. Trata-se de uma erupção cutânea difusa com máculas e pápulas, morbiforme que, geralmente, começa no tronco e nas áreas de pressão e progrida, podendo cobrir grandes áreas do corpo, algumas vezes acompanhada de angioedema. Estas crianças também podem apresentar febre e prurido moderado a grave. No entanto, é imprescindível retirar imediatamente o

medicamento culpado uma vez que estas reações cutâneas leves também representam, mesmo que raramente, a manifestação precoce de reações cutâneas graves, raras e potencialmente fatais, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).^{1,42}

A **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** e a **Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)** são as formas mais graves de hipersensibilidade medicamentosa que envolve a pele e caracterizam-se pela destruição do epitélio e membranas mucosas. Distinguem-se uma da outra pela percentagem da superfície corporal total afetada, sendo que se considera que estamos perante SSJ se existir menos de 10% de superfície corporal afetada, perante NET se houver mais de 30% e perante a sobreposição de NET/SSJ se a percentagem de superfície corporal afetada for entre 10 a 30%. Portanto, é fácil de entender que o prognóstico para a SSJ é melhor do que para a NET, com menos sequelas e menor mortalidade. Clinicamente, a SSJ / NET é caracterizada por febre, mal-estar geral e erupção cutânea dolorosa com lesões polimórficas como máculas eritematosas, pápulas, placas, vesículas e bolhas com sinal de Nikolsky positivo. As mucosas orais, genitais e conjuntivais estão frequentemente afetadas, apresentando erosão ou ulceração. O AINE mais frequentemente relatado como indutor de SSJ/NET em crianças é o ibuprofeno, no entanto, na maior parte dos casos foi difícil confirmar o diagnóstico uma vez que as crianças também estavam medicadas com antibióticos beta-lactâmicos, também passíveis de causar esta erupção. Como supra referido, é importante retirar o medicamento suspeito o mais precocemente possível de forma a diminuir a morbimortalidade causada pela doença. Nestes casos, quando não sabemos qual dos medicamentos causou a síndrome, a prática padrão é interromper todos os medicamentos. As crianças com reações cutâneas graves e extensas devem ser internadas em unidades de queimados ou de cuidados intensivos, com ressuscitação hídrica, medidas de controlo de infeção e suporte nutricional. Corticosteroides intravenosos são habitualmente utilizados, no entanto, o seu uso é controverso. A Imunoglobulina intravenosa também tem sido investigada para o tratamento da NET.^{1,42,43}

A **erupção fixa medicamentosa** é a segunda causa mais comum de SNIDR e é maioritariamente causada por AINEs, principalmente o ibuprofeno, paracetamol e a nimesulida. Trata-se do aparecimento de uma ou mais manchas eritematosas anulares ou ovais como resultado da exposição sistémica a um medicamento. Essas reações normalmente cicatrizam com hiperpigmentação da pele no local quando é retirado o fármaco culpado e podem recorrer no mesmo sítio com a reexposição ao mesmo fármaco, uma vez que a exposição repetida ao medicamento agressor pode causar o

desenvolvimento de novas lesões, além de reativar as lesões hiperpigmentadas mais antigas.^{1,42}

Já a **Pustulose Generalizada Exantemática Aguda (do inglês, AGEP)** distingue-se pelo aparecimento de inúmeras pústulas estéreis e localizadas na epiderme. Além disso, os doentes também apresentam febre, leucocitose e, por vezes, eosinofilia. Este exantema foi associado a vários AINEs, sendo principalmente induzido pelo paracetamol, bufexamac, ibuprofeno, nimesulida e celecoxib. A AGEP resolve rapidamente quando se retira o medicamento responsável.^{1,42}

A **Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos ou DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) é uma reação medicamentosa aguda grave, caracterizada por febre, erupção cutânea, adenopatias com envolvimento hepático, pulmonar, cardíaco, renal e, ainda, alterações hematológicas como eosinofilia, linfocitopenia, linfocitose atípica e trombocitopenia. Está associado a várias classes de diferentes medicamentos. Dentro dos AINEs, os mais comuns são o ibuprofeno e o celecoxib. Também já foram relatados casos de DRESS devido à aspirina, essencial no tratamento do síndrome de Kawasaki em crianças.^{1,42} As crianças com DRESS devem suspender imediatamente toda a medicação suspeita e, tal como as crianças com SSJ/NET, devem ser de imediato internadas numa unidade de cuidados intensivos com ressuscitação hídrica, medidas de controlo de infecção, suporte nutricional e suporte e monitorização de órgãos. Tal como no SSJ/ NET, o uso de corticosteroides intravenosos é habitual mas controverso e a Imunoglobulina intravenosa tem sido, também nestes casos, uma incrível mais-valia.^{1,42}

NERD:

A Doença Respiratória Exacerbada por AINEs (NERD), antigamente conhecida como Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina (AERD),²⁷ é essencialmente descrita em mulheres de meia idade, na terceira década de vida, com asma incontrollada e polipose nasal, sendo a aspirina o principal desencadeante uma vez que é um inibidor muito forte da COX-1^{44,45} e associa-se a uma prevalência de 14 a 29% em adultos com asma.⁴⁶ No entanto, os casos de crianças com NERD são cada vez mais frequentes e estão normalmente associados a crianças com asma ou rinite alérgica.

É importante perceber que a asma é uma doença heterogénea, geralmente assinalada pela inflamação crónica das vias aéreas. É caracterizada pelo histórico de sintomas respiratórios como sibilos, dispneia, dor torácica e tosse que variam ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com uma limitação variável do fluxo expiratório.⁴⁷ Já a rinite alérgica é um processo inflamatório da mucosa nasal, tipicamente mediado por IgE, desencadeado por alérgenos ambientais e caracterizado pela presença de células inflamatórias na mucosa e submucosa. O curso da doença envolve um ou mais dos seguintes sintomas: secreção nasal, prurido nasal, espirros e obstrução nasal que persistem por, pelo menos, uma hora por dia, com o mínimo de dois dias consecutivos, que são reversíveis espontaneamente ou com tratamento.^{48,49} Então, assim será fácil de compreender que a NERD abrange um conjunto heterogéneo de sinais e sintomas que envolve as vias aéreas superiores e/ou inferiores,³ que se trata muitas vezes de uma exacerbação da asma e rinite alérgica pré-existente com dispneia, polipneia, tiragem, adejo nasal, gemido, sibilos e ainda rinorreia e congestão nasal que se manifestam, principalmente, cerca de 30 minutos a 3 horas após a ingestão de um AINE inibidor da COX-1, mais frequentemente o ibuprofeno uma vez que, no nosso país, é incomum a toma de aspirina por parte das crianças.^{2,46} Os sintomas devem desaparecer com o tratamento normal de uma crise de asma (broncodilatador inalado e corticoide inalado).

Já a rinosinusite crónica com polipose nasal, que é uma entidade clínica diagnosticada pela presença de evidências subjetivas e objetivas de inflamação crónica dos seios nasais, cujos sintomas incluem congestão nasal, rinorreia anterior ou posterior, hipósmia e / ou pressão ou dor facial que duram mais de 12 semanas, juntamente com pólipos nasais que são lesões inflamatórias que se projetam nas vias aéreas nasais, tipicamente bilaterais, com origem no seio etmoidal,⁴⁸ é muito comum na NERD diagnosticada em adultos,¹³ mas extremamente rara em crianças, embora já tenha sido relatada.^{51,52}

É importante referir que a NERD na infância e a NERD na fase adulta apresentam mais diferenças do que semelhanças uma da outra. As crianças com NERD apresentam, frequentemente, uma asma com sintomas ligeiros a moderados e que cede facilmente à terapêutica, no entanto, a maior parte tem asma não controlada ou parcialmente controlada aquando dos primeiros sintomas de NERD.^{46,53} Já os adultos apresentam, maioritariamente, rinosinusite crónica com pólipos nasais e asma grave não controlada, precisando normalmente de corticoides orais para o controlo da mesma,⁴⁵ associada várias vezes a tabagismo.⁵⁴ Ainda não existem estudos que permitam prever a evolução destas crianças por um longo período de tempo, sendo assim, não podemos saber se evoluirão, também

elas, para uma asma não controlada e rinosinusite crónica tal como os doentes com NERD diagnosticados na fase adulta.

NECD:

A urticária é uma condição caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas eritematosas e pruriginosas, angioedema ou ambos.²⁹ A Urticária espontânea Crónica é um subtipo da urticária crónica, na qual os doentes permanecem com as lesões urticariformes por um período superior a 6 meses, devido a razões conhecidas ou desconhecidas,^{29,55} podendo ser agravada por vários fatores, sendo um deles os AINES inibidores fortes da COX-1, em que aproximadamente 12 a 30% dos doentes com urticária espontânea crónica irão apresentar uma exacerbação da sua doença subjacente que pode surgir num período que varia desde alguns minutos até 4h após a ingestão do AINE, o que designamos de NECD.^{21,34}

Estudos sugerem que doentes que sofrem de urticária espontânea crónica, mas que não são intolerantes aos inibidores fortes da COX-1, têm uma distribuição corporal das lesões urticariformes diferente dos doentes que sofrem de NECD. Assim, Sánchez-Borges et al mostraram que os doentes com NECD têm um envolvimento mais frequente da cabeça, principalmente devido ao angioedema da face (nomeadamente pálpebra, lábio e trato respiratório superior) do que os doentes com urticária espontânea crónica tolerantes aos inibidores fortes da COX-1 que apresentam mais frequentemente apenas lesões urticariformes sem angioedema. O envolvimento frequente de trato respiratório superior e angioedema laríngeo também daria à NECD um maior risco e gravidade devido a uma possível asfixia, uma condição potencialmente fatal,²¹ principalmente nas crianças de idade mais jovem que apresentam significativamente mais angioedema, em particular o angioedema facial, que adolescentes e adultos jovens.^{2,6,31} Cavkaytar et al também concluíram que o angioedema labial aparenta ser uma característica distintiva das crianças com NECD, no entanto, acreditam também que, se os sintomas da urticária espontânea crónica diminuírem de intensidade, a hipersensibilidade a AINEs pode diminuir e até desaparecer. O contrário também se verifica, sendo que quanto mais ativa e grave é a doença subjacente da criança, mais intensos são os sintomas da NECD.³¹ Além disso, também se percebeu uma duração maior da doença e características atópicas, não encontradas tão frequentemente em doentes tolerantes aos inibidores fortes da COX-1.²¹ Por outro lado, sabemos que a atopia está fortemente ligada à hipersensibilidade a AINEs em crianças independentemente da urticária espontânea crónica.¹⁵

Assim, é importante que seja avaliada a existência de NECD em todos os doentes com urticária espontânea crónica e que as crianças com NECD sejam diagnosticadas quanto a alergias e preponderância para angioedema e tratadas adequadamente.

NIUA:

A Urticária / angioedema induzido por AINEs é uma reação de intolerância cruzada em que os doentes apresentam urticária e angioedema como já relatado na NECD, no entanto, estas crianças são saudáveis e não apresentam qualquer patologia de base. Dada a similaridade das manifestações clínicas da NIUA e da NECD concluía-se, frequentemente, que um doente com NIUA poderia, provavelmente, evoluir para NECD e que só ainda não seria considerado NECD porque não tinha urticária espontânea crónica. No entanto, num estudo recente com 190 doentes com NIUA avaliados durante 12 anos, apenas 6.5% desenvolveram urticária espontânea crónica. Proporção semelhante à que foi observada nos casos de SNIUAA e nos controlos. Concluiu-se assim, segundo este estudo, que a NIUA não evolui para NECD a curto/médio prazo.⁵⁶

A urticária com ou sem angioedema causada por reações de intolerância cruzada é a entidade clínica mais comum, seguida dos casos com envolvimento das vias aéreas. Na faixa etária pediátrica, é particularmente relevante a combinação frequente de sintomas cutâneos e respiratórios induzidos por reações de intolerância cruzada, rara nos adultos. Pela crescente necessidade de um fenótipo que compreendesse crianças com a união destas manifestações, incluindo a anafilaxia, a última classificação da EAACI/ENDA incorpora a NIUA na NIUAA⁶

NIUAA:

A urticária/angioedema/anafilaxia induzida por AINEs (NIUAA), ou seja, urticária/angioedema induzido por AINEs com/sem sintomas respiratórios e sistémicos de anafilaxia, é o tipo de reação aprovada mais recentemente pela EAACI/ENDA. É comum em crianças com asma pré-existente que, para além dos sintomas respiratórios, também apresentam urticária e/ou angioedema aquando da toma de um inibidor forte da COX-1, tal como em crianças com urticária espontânea crónica que apresentam sintomas respiratórios

para além dos cutâneos, após a toma do AINE. Estas crianças são maioritariamente atópicas e não se encaixam nas reações cruzadas NERD ou NECD descritas anteriormente por exibirem sintomas de ambas. Estes sintomas são, de igual modo, muito frequentes em crianças sem nenhuma doença crónica subjacente, normalmente também atópicas.^{7,57} Neste grupo encontram-se incluídos os doentes que sofrem anafilaxia com AINEs de grupos quimicamente diferentes e, por isso, não podem ser inseridos na SNIUAA.⁵⁸ É importante referir que as crianças pequenas que se enquadram neste grupo poderão, ao longo da sua vida, evoluir para outro dos fenótipos das reações de intolerância cruzada.⁶

FATORES DE RISCO

O determinante clínico mais importante de hipersensibilidade a AINEs, quer em crianças quer em adultos, é, sem dúvida, a presença de atopia, que pode estar relacionada com fatores étnicos, genéticos ou ambientais.^{15,16,23,59} No entanto, a urticária crônica, a sensibilidade a alergénios e a rinoconjuntivite alérgica são considerados fatores de risco independentes para hipersensibilidade a AINEs na infância.²³

Num estudo realizado em relação à atopia na Doença Cutânea Exacerbada por AINEs (NECD), observou-se uma maior frequência de atopia nos doentes com NECD e ainda taxas mais altas de asma e dermatografismo, além de maior risco de desenvolver asma e rinite quando comparados com os doentes com urticária espontânea crônica tolerantes a AINEs.²¹

Também na Doença Respiratória Exacerbada por AINEs, ao contrário das suas primeiras descrições, onde a maioria dos doentes eram adultos com resultado negativo no teste cutâneo, a grande maioria das crianças tem demonstrado ser atópica, com resultados positivos no teste cutâneo de alérgenos inalados, principalmente para ácaros do pó doméstico.² Considerou-se também que a exposição ao fumo de tabaco é um fator de risco para o aparecimento de NERD.⁵⁴

A alergia alimentar, com uma prevalência de 7 a 8% em crianças e com as frutas, leite e vegetais no epicentro das reações,⁶⁰ também é um fator crucial nas reações de intolerância cruzada na infância.¹⁵ As proteínas de transferência lipídica, presentes em muitas frutas e nozes, são os principais gatilhos em crianças e adolescentes, assim como os alimentos contaminados com frutos do mar e ácaros.⁶¹ A ingestão de alérgenos alimentares concomitantemente com AINEs fortes inibidores da COX-1 pode desencadear uma reação de anafilaxia e urticária / angioedema,⁶¹ sendo o exercício físico frequentemente necessário como cofator. Num cenário típico, uma criança hipersensível a um alergénio alimentar, mas sem manifestações clínicas, consome um AINE previamente tolerado (por exemplo, o ibuprofeno) e desenvolve anafilaxia de minutos a horas após o exercício físico intenso.^{2,62}

Zambonino et al relataram que, principalmente a alergia alimentar, mas também a sensibilização a alergénios inalados, foi significativamente mais frequente em crianças e adolescentes com reações de intolerância cruzada, em comparação com as reações

seletivas e os casos de controlo saudáveis, sendo que os ácaros do pó doméstico, *Olea europaea* e *Alternaria*, foram os alérgenos inalados mais frequentemente associados.¹⁵

Num estudo realizado na Turquia, constataram que uma criança com história familiar de atopia tem 4 vezes mais probabilidade de apresentar hipersensibilidade confirmada a AINEs, principalmente reações de intolerância cruzada, do que aqueles sem qualquer relação com atopia.⁶³

No entanto, um estudo recente relatou uma prevalência acentuada de sensibilização a alérgenos no ar (e alimentos) em crianças com reações seletivas superior às reações de intolerância cruzada, um achado que indiretamente apoia a possível origem mediada por IgE de pelo menos parte desse tipo de reações adversas medicamentosas.⁵⁹

Provavelmente, tanto as reações seletivas como as reações de intolerância cruzada estão relacionadas com atopia, no entanto, existem muitos mais estudos a comprovar a relação desta com as reações de intolerância cruzada do que com as seletivas. Sendo assim, são necessários mais estudos nesse campo de forma a conseguirmos averiguar melhor o papel da atopia nas reações seletivas.

Para além da atopia, as manifestações clínicas iniciais também podem ser preditivas do resultado do teste de provocação oral, bem como o tempo necessário até ocorrerem. De facto, uma reação imediata, caracterizada por sintomas respiratórios, associada a uma história relatada de reações a múltiplos AINEs não relacionados, aumenta o risco da história de hipersensibilidade a AINEs na infância ser comprovada.^{7,63}

Outro estudo revelou também que o facto de existir uma história familiar de hipersensibilidade a AINEs aumenta a probabilidade de um teste de provocação oral positivo a AINEs em 5,4 vezes.¹⁶

O sexo não foi um fator preditivo na infância,¹⁵ por outro lado, sexo e idade foram fatores prognósticos significativos na idade adulta, sendo mais comum em mulheres na 3ª a 4ª década de vida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA CLÍNICA

Quando uma criança aparece com qualquer manifestação cutânea e/ou angioedema/anafilaxia, é importante obter uma história clínica detalhada mas célere de forma a percebermos se efetivamente se trata de uma reação de hipersensibilidade a AINEs ou se aquela reação foi desencadeada por outro fator diferente. É importante perceber se a reação observada se deve realmente ao AINE tomado ou a algum alérgeno alimentar ou inalado, como explicado nos fatores de risco, uma picada de inseto, outro medicamento como um antibiótico beta-lactâmico, já que as manifestações clínicas de uma reação alérgica a estes medicamentos podem ser muito semelhantes às reações do tipo SNIUAA e SNIDR,^{64,65} ou qualquer outra exposição que possa desencadear uma reação anafilática ou de urticária. O tempo entre a toma do AINE e a sintomatologia, bem como a situação clínica em que se encontrava a criança antes da toma do AINE, são essenciais para perceber a relação entre ambos.¹ Como já sabemos, na SNIUAA, o intervalo de tempo entre a ingestão do AINE e a ocorrência do episódio é muito curto, geralmente minutos, mas sempre menos de 1 hora. Portanto, é importante considerar se outros medicamentos e/ou alérgenos alimentares foram tomados ao mesmo tempo que o AINE, podendo estar a mascarar o correto diagnóstico.⁶⁰

Também a idade da criança será extremamente importante no nosso diagnóstico diferencial já que, por exemplo, as infeções virais e bacterianas com exantemas, facilmente confundíveis com uma reação de hipersensibilidade medicamentosa, são muito mais comuns em crianças pequenas do que nos adolescentes.¹⁰

As manifestações clínicas possíveis da SNIDR, podem facilmente ser confundidas com um exantema viral ou vice-versa, uma vez que é comum nos exantemas virais as crianças iniciarem um quadro de febre e, por exemplo, odinofagia antes do aparecimento do exantema, sendo medicadas com AINEs, e só uns dias depois aparece o exantema. Vou então, de seguida, especificar os exantemas virais e bacterianos que podem ser mais facilmente confundidos.

A síndrome da pele escaldada estafilocócica, causada por toxinas esfoliativas produzidas pelo *Staphilococcus Aureus* que se apresenta com bolhas flácidas em grandes áreas da pele, que após rotura exibem uma base eritematosa e com sinal de Nikolsky positivo, pode ter uma apresentação clínica muito semelhante à necrólise epidérmica tóxica e é mais frequente em populações pediátricas. No entanto, a síndrome geralmente possui

menos superfície mucosa e envolvimento de órgãos internos do que a NET.⁶⁶

A varicela, provocada pelo Vírus Varicela-Zoster, o mais frequente dos exantemas em idade pediátrica, diagnostica-se facilmente uma vez que tem manifestações muito características. Por volta do 2º-3º dia de exantema conseguimos encontrar lesões em cinco estádios de evolução diferente na mesma área: mácula, pápula, vesícula, pústula e crosta, dispersas com uma distribuição centrípeta e ainda um enantema oral que, por vezes, precede o exantema em 12 a 24h. No entanto, os últimos casos de sala de aula têm uma clínica muito mais proeminente porque o vírus torna-se cada vez mais virulento. Poderão apresentar mais de 5000 lesões em vez das 50/60 lesões do primeiro. Se não fizermos uma boa história, podemos confundir estes casos de varicela com um Síndrome de Stevens-Johnson, principalmente porque as crianças vêm habitualmente medicadas com AINEs dado ao enantema oral e à febre que precedeu o exantema.

O exantema Súbito, causado pelo HHV6, comum em lactentes, manifesta-se com febre elevada com picos muito frequentes e má perfusão periférica durante 72h. Após este tempo, a febre desaparece e surge um exantema micropapular de localização centrípeta. Sempre que os lactentes iniciam o paracetamol ou o ibuprofeno como antipirético, quando aparece o exantema é comum fazer-se diagnóstico diferencial com reação de hipersensibilidade medicamentosa.

Como sabemos, a Doença mãos-pés-boca, normalmente provocada pelo vírus Coxsackie A16, tem características clínicas bastante distintas com exantema macular, maculopapular ou vesicular, envolvendo as palmas das mãos e plantas dos pés e, por vezes, nádegas e ainda um enantema com erosões aftosas dolorosas no véu do palato, que precede o exantema. No entanto, existe uma forma atípica desta doença associada ao Vírus Coxsackie A6 que apresenta um quadro clínico grave e extenso, com uma erupção vesículo-bolhosa e erosiva generalizada, com distribuição periférica, perioral e na região das nádegas. Esta forma atípica pode ser diagnosticada erroneamente como Síndrome de Stevens-Johnson.^{67,68}

O síndrome do exantema pápulo-purpúrico em “luvas e meias”, provocado pelo Parvovírus B19, mais comum em crianças mais velhas e adolescentes, mas também é possível aparecer em crianças pequenas, caracteriza-se por um exantema pápulo-purpúrico de predomínio distal, por vezes doloroso, acompanhado de febre e lesões da mucosa oral. Em casos mais graves, surge também exantema perioral, nos cotovelos, joelhos, nádegas e genitais. Este síndrome pode ser facilmente confundido com o Exantema Maculopapular em fase inicial.⁶⁹

No vírus Epstein-Barr (EBV), a infecção primária pode ser assintomática em crianças pequenas, já na adolescência apresenta um quadro clínico clássico de mononucleose infecciosa. Caracterizada inicialmente por odinofagia intensa com febre e cansaço fácil, amígdalas hipertrofiadas com placas brancas e linfadenopatia. 30% das crianças medicadas (erradamente) com antibiótico beta-lactâmico, desenvolvem exantema. Este também pode surgir em crianças não medicadas mas a percentagem é inferior a 1%. Como estas crianças também costumam estar sob o efeito de um AINE, este exantema pode ser facilmente confundido com uma reação de hipersensibilidade ao antibiótico ou ao AINE administrado, para além de, como todos os sintomas da doença, também poder simular o DRESS.⁷⁰

Para além destes casos, é muito importante avaliar na história clínica se o Plano Nacional de Vacinação está ou não atualizado para fazermos diagnóstico diferencial, por exemplo, com rubéola e sarampo, se a criança tem as vacinas extra-plano contra a *Neisseria Meningitidis B* e também contra a A, C, W e Y de forma a podermos excluir o diagnóstico de meningococemia e, ainda, se existem viagens recentes ao estrangeiro, já que um histórico de viagens a áreas endémicas deve levar à inclusão no diagnóstico diferencial de doenças tropicais como o Dengue e o Zika que são infecções virais produzidas por arbovírus, transmitidas através de picadas de mosquito e que podem mimetizar perfeitamente o Síndrome de Stevens-Johnson.⁷¹

Nos doentes com urticária espontânea crónica e nos doentes com asma, é muito importante perceber se foi realmente o AINE o responsável pela exacerbação da sua doença subjacente, uma vez que o responsável real deve ser eliminado.

Nos doentes com urticária espontânea crónica, muitas vezes, agentes infecciosos como *Helicobacter Pylori* são os responsáveis pela exacerbação da urticária. Nestes doentes é importante uma história clínica pormenorizada de forma a avaliar sinais e sintomas de gastrite, esofagite ou Doença do Refluxo Gastroesofágico. Também infecções bacterianas da nasofaringe podem ser as responsáveis. A irradicação da bactéria e tratamento do processo inflamatório sustêm a exacerbação da urticária em ambos os casos.^{29,72} Reações a alérgenos inalados ou a alimentos também podem estar envolvidos nesta exacerbação, como explicado nos fatores de risco.^{29,72}

Numa criança pequena com asma, tal como explicado anteriormente, é necessário, mais uma vez, perceber se a criança não esteve em contacto com qualquer alérgeno inalado ou alimentar, se esteve exposta a substâncias irritantes, como é o caso do fumo do

tabaco,⁴⁸ ou se está com alguma doença do trato respiratório, uma vez que algumas bactérias e vírus, como o enterovirus-68, podem agravar ou despoletar uma crise de asma na criança.⁷³ Além disso, é muito importante perceber se se trata realmente de uma exacerbação da asma ou se estamos perante um problema totalmente diferente como é o caso da inalação de um corpo estranho em crianças muito pequenas ou algumas doenças do trato respiratório como a laringite estridulosa, a laringotraqueite ou a laringotraqueobronquite.

Em todas estas situações, entende-se que uma história clínica bem feita, com o tempo correto entre a toma do AINE e o aparecimento de manifestações, a interferência de outros possíveis gatilhos, o estado clínico da criança no momento da realização da história e nos dias antes da toma do AINE, a razão pela qual o medicamento foi tomado, os antecedentes pessoais e familiares, viagens recentes ao estrangeiro, bem como o cumprimento do Plano Nacional de Vacinação e vacinas extra-plano são essenciais para fazer um diagnóstico correto. No entanto, é importante não catalogar erradamente uma criança como hipersensível a um AINE apenas pela história clínica, uma vez que isso implica a evicção do medicamento culpado, podendo afetar o resto da vida da criança desnecessariamente.⁷⁴

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Como já esclarecido anteriormente, uma história clínica bem feita é essencial para avaliar a probabilidade de estarmos realmente perante uma reação de hipersensibilidade a AINEs, já que o protocolo de diagnóstico para a investigação de uma reação de hipersensibilidade a AINEs em crianças e adolescentes é altamente dependente do mecanismo de reação presumido e da probabilidade de sintomas persistentes reproduzíveis. É fundamental percebermos em que condições se manifestou a reação de hipersensibilidade, como se manifestou, há quanto tempo foi, o tratamento utilizado para essa reação, o tempo entre a toma do AINE e o aparecimento das manifestações clínicas, qual o AINE suspeito bem como a dosagem que foi utilizada e a sua forma de administração, se foram administrados outros medicamentos concomitantemente, se esse mesmo AINE era tolerado anteriormente ou se outras reações já tinham ocorrido e se a resposta for positiva é necessário entender a idade da criança em cada uma delas e repetir as mesmas questões.⁷⁵

Depois de realizada a história clínica, teremos então de entender se a probabilidade de estarmos perante uma reação de hipersensibilidade a AINEs é elevada ou reduzida, bem como se é presumível que o AINE suspeito desencadeie uma reação grave na criança. Por exemplo, se estivermos perante uma criança pequena, saudável, que sofreu uma erupção maculopapular no contexto de uma doença febril 24 horas após receber uma dose de paracetamol, onde a probabilidade de um exantema viral é significativamente maior do que a de uma reação alérgica, um teste curto de provocação oral, em que uma dose completa da formulação apropriada para idade e peso pode ser administrada num único dia enquanto o doente está sob observação, pode ser a única avaliação apropriada, se houver indicação. Além disso, a maioria das crianças com história de exantemas leves associados a AINEs apresenta Prova de Provocação Oral negativa.⁷⁶ No entanto, se tivermos uma criança que apresentou uma necrólise epidérmica tóxica após a administração de um AINE, o teste de provocação oral não é recomendado, uma vez que pode desencadear a mesma reação. Nestes casos, o diagnóstico deve basear-se na história clínica e nos dados histopatológicos.

O Gold Standard para o diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs em crianças é, sem dúvida, o teste de provocação oral.¹⁰ No entanto, num cenário clínico, pode existir um valor muito limitado para a realização de testes cutâneos ou laboratoriais na maioria das crianças,⁶ que passo a descrever.

Testes in vivo / Testes cutâneos para AINEs

Os testes cutâneos possíveis de utilizar para diagnóstico de Reações de hipersensibilidade a AINEs são os prick-tests e os testes intradérmicos mas apenas para o paracetamol, dipirona e metamizol já que são os únicos que têm, neste momento, concentrações e formulações propostas para crianças.

Nos prick-tests utiliza-se habitualmente a pele da porção anterior do antebraço. As reações são, normalmente, consideradas positivas quando, 20 min após o início do teste, se forma uma pápula no local de picada do AINE culpado, cujo diâmetro é 3 mm maior que a do controlo negativo. Quando os prick-tests dão resultados negativos, podem ser utilizados os testes intradérmicos na mesma região do antebraço. Estamos perante um caso positivo se forem cumpridos os mesmos parâmetros mencionados acima para os prick-tests.⁷⁷ Estes testes podem ser utilizados nos casos suspeitos de SNIUAA e, apesar do teste intradérmico ser mais sensível que o prick-test, um teste cutâneo negativo não exclui o diagnóstico e todos os resultados precisam de ser confirmados por prova de provocação oral. Além disso, as formulações dos medicamentos e a concentração para testes cutâneos em crianças precisam de ser validadas por mais estudos, logo, o uso padrão de testes cutâneos no diagnóstico destas crianças ainda não pode ser recomendado no momento.^{7,16} O mesmo acontece para as SNIDR uma vez que ainda não estão disponíveis dados com foco no uso de testes cutâneos em crianças com reações tardias. Também não há indicação para a realização destes testes em crianças com reações de intolerância cruzada, uma vez que o mecanismo destas é não imune.

Testes in Vitro

Um número limitado de testes in vitro está disponível, no entanto, a sua validade clínica, incluindo sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, não está bem estabelecida em crianças.⁷⁸

O teste de ativação de basófilos tem sido utilizado na avaliação do SNIUAA em adultos e provou ser bem-sucedido em reações anafiláticas e urticária induzidas por pirazolonas, com uma sensibilidade de cerca de 50%,¹ mas os dados em crianças são escassos e a especificidade e os valores preditivos do teste nessa população são desconhecidos.⁶

No que toca às reações tardias, muitos estudos foram realizados de forma a estabelecer um diagnóstico por métodos in vitro, principalmente devido à baixa sensibilidade dos testes cutâneos e aos riscos inerentes aos testes de provocação oral, dado a gravidade das manifestações clínicas deste tipo de reações. Durante a fase aguda, a expressão de determinados marcadores na pele e no sangue periférico ajudam a discriminar entre reações de hipersensibilidade com alterações cutâneas imediatas e não imediatas e a distinguir entre reações que, embora apresentem sintomas clínicos semelhantes, sejam produzidas por diferentes mecanismos imunes e, portanto, tenham um tratamento e prognóstico diferente. Durante a fase de resolução, o teste in vitro é usado para detectar a resposta das células T à estimulação medicamentosa, no entanto, essa abordagem tem certas limitações, como a falta de estudos validados para avaliar a sensibilidade. Além disso, os testes in vitro indicam uma resposta imune que nem sempre está relacionada com uma reação de hipersensibilidade medicamentosa.⁷⁹ Como tal, estes testes ainda não têm indicação para ser utilizados em crianças, sendo que não existem dados que os validem.

O teste de estimulação celular pelo antigénio, que quantifica a libertação de leucotrienos (LT), foi proposto para o diagnóstico de Doença Respiratória Exacerbada por AINEs, no entanto, o rendimento diagnóstico ainda não foi bem avaliado. Os testes in vitro para NECD e NIUAA são semelhantes ao descrito para a NERD, mas são mais difíceis de aplicar e interpretar em crianças.⁶

No geral, a EAACI e outras sociedades de especialistas não recomendam estas técnicas para o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs.¹⁹

Prova de Provocação Oral (PPO)

Como já dito anteriormente, a Prova de Provocação Oral é o Gold Standard para diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs em crianças e para distinguir reações seletivas de reações de intolerância cruzada.^{6,10,76,77} Todas as PPO em crianças devem ser realizadas por equipas experientes, num ambiente apropriado que possa garantir a segurança dos doentes reexpostos a um medicamento potencialmente nocivo e as instalações de ressuscitação pediátrica devem estar sempre disponíveis.¹⁰

Como já mencionado, a prova de provocação oral com o AINE suspeito não é recomendado em crianças com histórico de reações graves, como anafilaxia de grau IV-V

ou SJS/NET, AGEP, DRESS, ou reações graves específicas de órgãos, como hepatite alérgica.¹ O mesmo se verifica nas crianças com doença ativa, como asma não controlada, urticária aguda ou uma doença pré-existente que limite o uso de medicamentos de resgate, como adrenalina.⁶ Além disso, medicamentos como anti-histamínicos, corticosteroides sistêmicos e antileucotrienos devem ser descontinuados antes da realização da PPO, de acordo com as recomendações atuais.⁶

É importante, também, realizar testes de função pulmonar antes da PPO em todos os doentes, quando possível, principalmente naqueles com histórico de asma, sibilância e reações respiratórias.⁶

Devido à preocupação com a síndrome de Reye, a aspirina não é prescrita a crianças no nosso país, a menos que, indubitavelmente, precisem deste medicamento, como é o caso da síndrome de Kawasaki. No entanto, é defendido que uma prova de provocação oral com aspirina negativa é a melhor forma de excluir reações de intolerância cruzada^{2,19,58,76,77} dado que a aspirina é considerada o inibidor mais forte da COX-1, por excelência. Além disso, reações imunes a este medicamento são extremamente raras, por isso, a PPO será negativa num reator seletivo, sendo necessário realizar nova prova com o AINE suspeito.⁷⁷ Caso a PPO com aspirina seja positiva, é considerado desnecessário realizar a prova com o medicamento suspeito, uma vez que já está feito o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs por reações de intolerância cruzada.⁷⁶ É de realçar que é possível que o doente seja hipersensível a mais do que um AINE não relacionado quimicamente, mas que tolere inibidores fortes da COX-1 e, por isso, a PPO com aspirina será negativa. Estes doentes têm uma reação de hipersensibilidade seletiva a AINEs múltiplos.⁸⁰

Numa prova de provocação oral com o AINE suspeito ou com a aspirina, a dose inicial de desafio deve ser baixa. Na maioria das situações, seria apropriado entre 1/10 e 1/4 da dose terapêutica ajustada por idade e peso do medicamento.⁶ As doses seguintes do medicamento devem ser administradas em intervalos de 60 minutos com provas de função pulmonar em cada intervalo. No entanto, períodos mais curtos ou mais longos de observação entre doses devem ser considerados, dependendo do momento e gravidade das reações relatadas.⁵³ Para estabelecer uma prova negativa, a dose cumulativa total do medicamento administrado deve ser igual à dose terapêutica para aquele doente, ou seja, pelo menos 15-20 mg/kg/dose para o paracetamol e para a aspirina e 10 mg/kg/dose para o ibuprofeno, não ultrapassando as doses terapêuticas para adultos. Recomenda-se, também, um período de observação de pelo menos 1,5 a 2 horas no final de uma PPO

negativa e bem tolerada.⁶ É, de igual modo, crucial, alertar as crianças e os pais sobre a possibilidade do aparecimento de reações tardias nas seguintes 24 a 48 horas.

Perante uma prova de provocação oral positiva, a mesma deve ser interrompida de imediato, o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs considera-se confirmado e o tratamento deve ser logo iniciado. Em casos de anafilaxia, a adrenalina intramuscular deve ser rapidamente administrada. Na hipersensibilidade a AINEs por reações de intolerância cruzada, os doentes costumam responder bem aos corticoides sistémicos de rápida absorção, como metilprednisolona 1-2mg/Kg e broncodilatadores caso a criança apresente sinais de dificuldade respiratória e ainda anti-histamínicos, principalmente no aparecimento de urticária. As crianças devem continuar sob observação pelo menos durante 2-4 horas após a última dose administrada ou até à regressão completa dos sintomas com a estabilização da criança.⁶

No entanto, o teste de provocação nasal com aspirina-lisina está cada vez mais a ser considerado um substituto para a prova de provocação oral com aspirina, com boa sensibilidade e melhor segurança, principalmente nos adolescentes com suspeita de NERD.^{81,82} Mais estudos devem ser feitos para este teste poder ser aplicado também em crianças pequenas.

Testes cutâneos para Aeroalergénios e/ou alimentos

Como a hipersensibilidade a AINEs está, muitas vezes, associada a atopia, os Prick-tests a aeroalergénios e/ou alimentos devem ser realizados. Assim, devem ser avaliados ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), bolores (*Alternaria*, *Cladosporidium* e *Aspergillus*), epitélios de cães e gatos, pólenes (mistura de grama, mistura de cereais, ervas daninhas e árvores) e ainda os alergénios alimentares mais comuns, principalmente nas crianças com menos de 2 anos de idade.⁷⁷

GESTÃO DO DOENTE

Após um diagnóstico confirmado de hipersensibilidade a AINEs, a classificação da reação deve ser estabelecida, já que as crianças com reações seletivas podem ter melhores opções para medicamentos alternativos, em comparação com as crianças com reações de intolerância cruzada.

Devem ser fornecidas informações orais e escritas sobre os medicamentos a serem evitados e sobre as alternativas seguras que podem ser usadas, incluindo formulação e dosagem, a todas as crianças com hipersensibilidade a AINEs, familiares e respetivos médicos assistentes, para facilitar futuras decisões de tratamento.⁶

O Grupo de Interesse em Alergias Medicamentosas da EAACI, criou recentemente o “Passaporte de alergias a medicamentos” que deve ser entregue à criança ou aos pais após o diagnóstico completo da hipersensibilidade em questão, com o objetivo de acompanhar sempre o doente, principalmente em deslocações para o estrangeiro, e deverá conter, no mínimo, toda a informação sobre o(s) medicamento(s) responsável/responsáveis, incluindo o nome do princípio ativo, o seu grupo químico, bem como os restantes membros do grupo, manifestações clínicas incluindo gravidade, métodos de diagnóstico utilizados, existência ou não de reatividade cruzada, medicação segura alternativa a prescrever e informações mais detalhadas sobre o emissor. Desta forma, evitaremos erros de prescrição e exposições acidentais a AINEs que possam causar reações graves e, por vezes, fatais.⁸³

MEDICAÇÃO ALTERNATIVA

Após fazermos o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs, é imperioso encontrar medicação que possa substituir os efeitos do medicamento em questão, ou seja, um fármaco antipirético, anti-inflamatório e analgésico cuja criança não seja hipersensível.

Se estivermos perante uma criança reatora seletiva, então poderemos escolher qualquer AINE de um grupo químico diferente daquele a que pertence o AINE responsável,¹ no entanto, nas crianças com reações de intolerância cruzada, a escolha de um medicamento alternativo é mais complicada uma vez que a criança pode ser hipersensível a qualquer inibidor da COX-1. A maioria destas crianças consegue tolerar baixas doses de paracetamol sem desencadear uma reação, uma vez que as reações de hipersensibilidade a este medicamento são mais comumente seletivas,⁸⁴ sendo assim, este fármaco é normalmente utilizado para substituir os efeitos antipiréticos e analgésicos dos AINEs inibidores da COX-1. Para os efeitos anti-inflamatórios, o uso de inibidores específicos da COX-2 foi avaliado e considerado seguro para crianças a partir dos 12 anos,¹⁷ dado que estes medicamentos ainda não foram aprovados para uso em crianças com menos de 12 anos de idade por não existirem estudos suficientes. No entanto, o seu uso off-label é bastante comum e parece ser seguro em doentes reumáticos pediátricos.⁶ Para a dor moderada a grave, os opiáceos são uma opção, já que foram aprovados para o uso no controlo da dor em situações pós-cirúrgicas em idades muito jovens, contudo também aqui os inibidores específicos da COX-2 são a melhor alternativa para estes doentes.⁸⁵

Durante o processo de escolha de medicação alternativa, as informações dadas pelos pais podem e devem ser tidas em conta, questionando-os acerca de medicação segura administrada anteriormente para percebermos se alguma delas se encontra dentro do nosso leque de AINEs alternativos. Para além disso, uma prova de provocação oral também pode ser realizada de forma a garantirmos a segurança do doente. Se uma reação é do tipo reativo seletivo, deve-se realizar PPO com AINEs de outra classe química. Se estivermos perante uma reação de intolerância cruzada, deve-se realizar PPO com paracetamol e inibidores da COX-2.⁸⁶

A dessensibilização ao medicamento responsável pelas reações de hipersensibilidade é raramente utilizada em crianças, uma vez que temos medicações alternativas seguras e com efeitos análogos aos do medicamento em questão. Por esse motivo, não existem protocolos estabelecidos para crianças. Poderá ser indicado em casos

extremamente específicos, como a doença de Kawasaki. No entanto, a probabilidade de encontrarmos uma criança hipersensível a aspirina e concomitantemente com esta doença pediátrica é quase ínfima, uma vez que a doença de Kawasaki, que por si só é rara, apresenta maior incidência antes dos 2 anos, enquanto que a hipersensibilidade a AINEs aumenta com a idade. Nestes casos, deverá ser usado o protocolo de dessensibilização à aspirina estabelecido para adultos, sem nos esquecermos de ajustar as doses para a idade e peso da criança.^{1,6,19,87}

TABELAS E FIGURAS

Classificação de acordo com EAACI/ENDA	Tipo de reação	Tempo desde a toma do AINE até início dos sintomas	Doença subjacente	Manifestações Clínicas
SNIUAA	Reação Seletiva	Imediata (desde minutos até 1h)	Desconhecido	Urticária; Angioedema; Anafilaxia.
SNIDR	Reação Seletiva	Tardia (superior a 1h. Normalmente entre as 24 e as 48h)	Desconhecido	Exantema Maculopapular; Eritema Fixo Medicamentoso; AGEP; SSJ; NET
NERD	Intolerância Cruzada		Asma; Rinossinusite; Polipose Nasal.	Asma; Rinossinusite
NECD	Intolerância Cruzada		Urticária Crónica	Urticária; Angioedema
NIUA*	Intolerância Cruzada		Desconhecido	Urticária; angioedema
NIUAA	Intolerância Cruzada		Desconhecido	Urticária/ angioedema e asma/ rinossinusite

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DOS FENÓTIPOS DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES DE ACORDO COM A EAACI/ENDA

SNIUAA- Urticária, angioedema e / ou anafilaxia induzida por AINES seletivos; SNIDR - Reações seletivas tardias induzidas por AINES; NERD – Doença respiratória exacerbada por AINES; NECD – Doença cutânea exacerbada por AINES; NIUA - Urticária / angioedema induzido por AINES; NIUAA - urticária/angioedema induzido por AINES com/sem sintomas respiratórios e sistêmicos de anafilaxia. AGEP – Pustulose Generalizada Exantemática Aguda; SSJ – Síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica tóxica.

*NIUA é agora englobada pela NIUAA. Encontra-se nesta tabela para melhor compreensão da classificação ainda usada na maioria dos artigos.

Grupo Químico	Salicilatos	Derivados do Ácido Enólico		Derivados do Ácido Acético:	Derivados não acídicos
AINE	Ácido Acetilsalicílico; Acetilsalicilato de lisina; Diflunisal Salsalato. Sulfasalazina	Pirazolonas: Metamizol (dipirona); Fenilbutazona; Azapropazona	Oxicans: Meloxicam; Piroxicam; Tenoxicam.	Diclofenac; Aceclofenac; Etodolac; Cetorolac Indometacina	Nabumetona Bufexamac
Grupo Químico	Para-aminofenol	Derivados do Ácido Propiónico		Sulfonamidas	Inibidores seletivos da COX-2
AINE	Paracetamol; (acetomifeno).	Ibuprofeno; Naproxeno; Cetoprofeno; Fenoprufero; Flurbiprofeno.		Nimesulida	Eterocoxib; Celocoxib; Rofecoxib.

TABELA 2. CLASSIFICAÇÃO DOS AINES DE ACORDO COM A ESTRUTURA QUÍMICA

Inibidores fortes da COX-1 e COX-2	Inibidores preferenciais da COX-2 e parciais da COX-1
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Acetilsalicílico • Piroxicam • Ibuprofeno • Naproxeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Nimesulida • Nabumetona • Meloxicam • Etodolac
Inibidores seletivos da COX-2	Inibidores fracos da COX-1 e COX-2
<ul style="list-style-type: none"> • Rofecoxib • Eterocoxib • Celocoxib 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Sulfasalazina • Mesalazina • Diflunisal

TABELA 3. CLASSIFICAÇÃO DOS AINES DE ACORDO COM A SUA AÇÃO NA VIA DAS CICLO-OXIGENASES

DISCUSSÃO

A hipersensibilidade a AINEs em crianças é, neste momento, um tema de preocupação crescente na nossa população. Mesmo havendo discrepância entre os vários estudos no que toca ao principal responsável pelas reações de hipersensibilidade medicamentosa nas crianças, sabemos que os AINEs e os antibióticos beta-lactâmicos disputam o primeiro lugar do pódio.¹⁰⁻¹⁴

Todos os estudos recentes são concordantes no que toca aos diferentes fenótipos de reações de hipersensibilidade a AINEs. É, assim, sabido que as reações seletivas e as reações de intolerância cruzada se distinguem uma da outra pela presença ou ausência de mecanismos imunes. As reações seletivas podem ser identificadas, segundo a Classificação de Coombs e Gell, como reações do tipo I ou do tipo IV, sendo elas SNIUAA e SNIDR, respetivamente. Nestes casos, a reação de hipersensibilidade deve-se a um único AINE ou a uma única classe de AINEs.^{1,3,6}

Por outro lado, as reações de intolerância cruzada estão relacionadas com a toma de fortes inibidores da COX-1 e, por isso, são desencadeadas por duas ou mais classes de AINEs não relacionadas quimicamente. Distinguem-se pela exacerbação da sua patologia de base, NECD e NERD, ou pelo aparecimento de sintomas sem nenhuma doença subjacente. Neste grupo, existe uma maior divisão por parte dos artigos existentes, sendo que a maior parte relatava a falta de um tipo de reação que conseguisse abranger as crianças com doença respiratória e cutânea simultânea e ainda as que apresentam anafilaxia por intolerância cruzada.^{2,3,7,15,23,46,57,63} Recentemente, a EAACI/ENDA, intitulou essa reação de urticária/angioedema/anafilaxia induzida por AINEs (NIUAA).⁶

É também importante salientar a ausência de informação acerca do mecanismo fisiopatológico da NIUAA e também a falta de estudos acerca da fisiopatologia da hipersensibilidade a AINEs nas crianças em geral, tendo sido a parte referente a esse tema escrita, principalmente, com base em estudos realizados em adultos e animais.^{20,30,33-35}

As manifestações clínicas de cada tipo de reação de hipersensibilidade a AINEs são também concordantes na maioria dos estudos, no entanto, os AINEs frequentemente envolvidos são variáveis nos diferentes países, provavelmente porque a prevalência de utilização de cada AINE difere de país para país. Mesmo assim, o ibuprofeno é considerado o principal responsável na maioria dos estudos.^{4,16,37-41}

Vários estudos demonstraram que a atopia é o fator de risco mais importante nas reações de hipersensibilidade a AINEs, principalmente nas reações de intolerância cruzada, o tipo mais comum na infância.^{15,16,21,23,59,63} Com o crescimento da porcentagem de crianças com atopia ao longo dos anos é fácil de entender que a prevalência de hipersensibilidade aos AINEs tem, também, uma tendência para aumentar.¹⁵⁻¹⁷ Outros fatores predisponentes estão a ser estudados, como é o caso dos alérgenos inalados e alimentares, o exercício físico e a exposição ao fumo de tabaco. Todos eles foram relacionados, principalmente, com o aumento das reações de intolerância cruzada,^{15,61,62} no entanto, estudos recentes relacionam-nos também com as reações seletivas, em particular a SNIUAA.⁵⁹ Todos os estudos sobre esse tema também revelaram que, ao contrário do que acontece na idade adulta, o sexo feminino não está relacionado com o aumento de hipersensibilidade a AINEs.¹⁵

No que toca ao diagnóstico diferencial, todos os estudos relatam a importância de uma história clínica pormenorizada com o tempo correto entre a toma do AINE e o aparecimento das manifestações clínicas, a interferência de outros gatilhos como alérgenos inalados ou alimentares, picadas de insetos ou mesmo a toma concomitante de outros medicamentos como os antibióticos beta-lactâmicos, a razão pela qual o AINE foi tomado e o estado clínico da criança antes da toma do medicamento de forma a tentarmos excluir os exantemas virais ou doenças do trato respiratório, os antecedentes pessoais e familiares, principalmente reações anteriores semelhantes e histórico de atopia, viagens recentes ao estrangeiro, uma vez que temos que excluir doenças de países endémicos que podem ser facilmente confundidas com algumas reações de hipersensibilidade, bem como o cumprimento do Plano Nacional de Vacinação e vacinas extra-plano de forma a descartar os exantemas causados pelo sarampo, rubéola e a meningococemia.^{10,60,64,65,75}

Quanto aos métodos de diagnóstico, todos os estudos concordam que, para já, a Prova de Provocação Oral é o Gold Standard no diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs.^{6,10}

Os testes in vivo ou cutâneos, ou seja, os prick-tests e os testes intradérmicos, são amplamente explorados nas reações de hipersensibilidade a AINEs em adultos e cada vez mais têm sido realizados em crianças, principalmente quando a principal hipótese de diagnóstico é uma reação do tipo SNIUAA, no entanto, o seu uso padrão ainda não pode ser recomendado uma vez que as formulações e as concentrações dos medicamentos precisam de ser validadas por novos estudos o que faz com que todos os resultados tenham de ser confirmados por PPO. Também na SNIDR não existem, ainda, dados

suficientes que nos permitam validar estes testes como método de diagnóstico. Todos os estudos concluem que não há indicação para a realização destes testes em crianças com reações de intolerância cruzada uma vez que o seu mecanismo não é imune.^{7,16,77}

Os testes in vitro têm vindo a ser amplamente estudados nas reações seletivas e, em particular, nas de hipersensibilidade tardia a AINEs, uma vez que estas podem ser extremamente graves, podendo ter desfecho fatal, por isso, está contraindicada a prova de provocação oral. Alguns artigos científicos mostram também a utilização destas técnicas no diagnóstico das reações de intolerância cruzada. No entanto, não existem ainda estudos em crianças que validem a utilização destes testes.^{1,6,19,78,79}

A Prova de Provocação Oral é, assim, o melhor método de diagnóstico apresentado para a hipersensibilidade a AINEs nas crianças e para distinção entre reações seletivas e de intolerância cruzada.^{6,10,76,77} Os moldes da sua utilização são um pouco díspares nos vários estudos realizados. Enquanto alguns estudos recomendam começar a prova de provocação oral com o AINE suspeito, a maioria sugere começar com a aspirina.^{21,19,56,77} Este segundo método é o mais utilizado uma vez que se a PPO for positiva, é desnecessário realizar outra PPO com o AINE suspeito dado que já está feito o diagnóstico de reação de hipersensibilidade por intolerância cruzada.^{76,77} Se a PPO à aspirina for negativa, realiza-se uma PPO com o AINE suspeito. Se esta for positiva, temos o diagnóstico de reação de hipersensibilidade a AINEs do tipo seletivo. Alguns estudos referem ainda a possibilidade rara de existirem reações seletivas a vários AINEs mas sem intolerância cruzada. Neste caso, a PPO à aspirina é negativa e a PPO a AINEs de diferentes grupos positiva.⁸⁰

A grande maioria dos estudos contraindica a utilização de uma PPO quando há história de qualquer reação do tipo SNIDR, no entanto, alguns estudos validam a sua utilização apenas para o Exantema Maculopapular. Todos os estudos contraindicam a utilização da PPO quando existe probabilidade de aparecimento de SSJ, NET, DRESS ou AGEP.^{1,6,19}

Existem também algumas divergências entre os estudos no que toca à dose inicial de administração e ao intervalo de tempo entre cada uma, no entanto, todos eles consideram que a dose inicial de administração deve estar entre 1/10 e 1/4 e o intervalo de tempo ideal entre cada dose deve variar entre 30 e os 90 min. Todos os estudos consideram também que para estabelecermos uma prova de provocação oral negativa, a dose cumulativa administrada tem de ser igual à dose terapêutica para aquela criança em

específico. É também consensual que uma prova de provocação oral positiva deve ser interrompida de imediato, deve ser iniciado tratamento para os sintomas agudos e considera-se confirmado o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs.^{1,6,46,75,76}

Grande parte dos estudos considera também necessário a realização de uma PPO com pressupostos medicamentos alternativos, de forma a garantir a segurança das crianças.^{75,86}

Após o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs, todos os estudos consideram crucial o fornecimento de informações orais e escritas sobre todos os medicamentos que devem ser evitados e respectivas alternativas seguras, incluindo formulação e dosagem a todas as crianças, familiares e respectivos médicos assistentes, para facilitar futuras decisões de tratamento. Nas reações seletivas, normalmente, todos os AINEs pertencentes a um grupo químico diferente do responsável pelas manifestações clínicas são considerados seguros. Nas reações de intolerância cruzada são frequentemente usados o paracetamol e os inibidores seletivos da COX-2, apesar de uma certa relutância de alguns estudos uma vez que o seu uso não está indicado para crianças com idade inferior a 12 anos por ainda não existirem dados suficientes que o validem.^{6,17,74,75,85,86}

Todos os estudos consideram que a dessensibilização ao AINE desencadeador das reações de hipersensibilidade é raramente usada em crianças, dado os riscos a que as mesmas são submetidas, tendo em consideração que existem medicações alternativas seguras e com efeitos análogos ao do medicamento em questão. A dessensibilização é apenas proposta em casos extremamente raros e específicos como o das crianças com síndrome de Kawasaki e hipersensíveis à aspirina. Nesses casos, todos os estudos consideram que deve ser utilizado o protocolo de dessensibilização já estabelecido para adultos com os devidos ajustes de dose para a idade e peso da criança.^{1,6,19,87}

CONCLUSÃO

As reações de hipersensibilidade a AINEs na idade pediátrica são, sem dúvida, um tema cada vez mais importante e atual nas consultas de Imunologia e no serviço de urgência de Pediatria. É, assim, essencial realizar mais estudos com amostras mais abrangentes de forma a entender a real frequência da hipersensibilidade a AINEs em crianças, uma vez que esta tem tendência a crescer com o aumento da prevalência da atopia e, por isso, neste momento, pode estar a ser subestimada.

Mais estudos são também necessários para uma melhor compreensão da fisiopatologia destas reações, em particular das reações de intolerância cruzada que têm os seus mecanismos fisiopatológicos muito pouco explorados nas crianças. Desta forma, poderá até ser necessário reformular a classificação neste momento utilizada, uma vez que pouco ou nada se sabe em relação às diferenças entre os mecanismos destas reações, em particular, em relação a toda a patogénese da NIUAA.

É importantíssimo saber reconhecer os vários tipos de manifestações clínicas possíveis em cada tipo de reação de hipersensibilidade para, assim, procedermos o mais depressa possível ao tratamento dos sintomas. As reações de intolerância cruzada são as mais comuns nas crianças e estas têm frequentemente antecedentes pessoais de asma e/ou de urticária espontânea crónica, mas podem também ocorrer em crianças saudáveis. A NERD na infância tem características clínicas e evolução favoráveis, muito diferente da que aparece na fase adulta, no entanto, não existem ainda estudos com um tempo suficientemente longo que nos permitam entender se a evolução das crianças com NERD tende para as características apresentadas pelos adultos cuja reação de hipersensibilidade surgiu apenas nessa fase. São necessários, assim, mais estudos multicêntricos com períodos de acompanhamento mais longos para compreendermos melhor a patogénese desta doença e desenvolver novas estratégias para prevenir e tratar casos em crianças, na esperança de ajudar a controlar o curso da doença em adultos.

As reações seletivas são menos frequentes, no entanto, podem ser muito graves e, por vezes, fatais, principalmente as SNIDR. Sendo assim, o seu diagnóstico atempado e o tratamento das manifestações clínicas da criança é crucial.

Os fatores predisponentes, como as alergias alimentares e ao pó doméstico, o exercício físico intenso e alguns vírus, estão associados a um aumento das reações de

hipersensibilidade a AINEs, sobretudo as de intolerância cruzada, mas também nesta área são necessários mais estudos esclarecedores, de forma a entendermos o papel concreto de cada um destes cofatores em cada tipo de reação de hipersensibilidade.

Os exantemas virais são, sem dúvida, o diagnóstico diferencial mais importante nas reações de hipersensibilidade com manifestações cutâneas, principalmente as SNIDR. Outras doenças respiratórias também podem, embora não tão facilmente, atrasar o diagnóstico da NERD. Para evitar diagnósticos errados, é essencial instruir a comunidade médica para a importância da realização de uma história clínica pormenorizada e cautelosa que tantas vezes é desvalorizada no nosso dia-a-dia, em particular na azafama dos Serviços de Urgência.

A partir do momento em que uma criança é diagnosticada como hipersensível a determinado AINE ou grupo de AINEs, a sua vida é totalmente alterada, sendo que o tratamento a longo prazo se baseia, principalmente, na evicção do medicamento responsável. Sendo assim, seria imprudente diagnosticar uma criança apenas com a história clínica. A prova de provocação oral é, ainda, o principal método de diagnóstico utilizado, exceptuando os casos em que existem antecedentes de manifestações clínicas graves e potencialmente fatais como é o caso da SSJ, NET e AGEP em que o diagnóstico é feito exclusivamente pela história clínica. Torna-se urgente o desenvolvimento de testes in vivo e in vitro mais sensíveis e específicos, bem como estudos em crianças que os validem de forma a substituírem a prova de provocação oral que, além de consumir muito tempo e recursos, pode ser perigosa para as crianças, uma vez que as coloca em risco de reações.

É também essencial cultivar nos médicos a utilização frequente do Passaporte de Alergias a Medicamentos ou de documentos similares nestas crianças, com toda a informação de todos os AINEs a que são hipersensíveis e a medicação alternativa possível. Desta forma, evitaremos erros de prescrição e exposições acidentais a AINEs que possam causar reações graves nas crianças.

Acredito, desta forma, que a consciencialização do aumento da prevalência das reações de hipersensibilidade a AINEs na área pediátrica, poderá aumentar os estudos de investigação acerca deste tema num futuro próximo e, com isso, alterar muitos dos princípios básicos enunciados neste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:385-395.
2. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:259-269.
3. Cavkaytar O, Toit GD, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:25–35.
4. Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria- Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(1):40-47.
5. Lundgren M, Steed LJ, Tamura R, et al. Analgesic antipyretic use among young children in the TEDDY study: no association with islet autoimmunity. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):127.
6. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA Position Paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:469-480.
7. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):211-221.
8. Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, Angells G. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*

(2017) 77:1295–1311

9. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, et al. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J.* 2016;9:24.
10. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-161.
11. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis in latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:780-788.
12. Sánchez-Borges M, Kidon M. Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10.1016/j.jaip.2017.09.027, 6, 4, (1236-1237), (2018).
13. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:98–103.e1–6.
14. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363-371.
15. Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(2):151-159.
16. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy.* 2013;68(12):1555-1561.
17. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol.* 2014;170:725-729.

18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
19. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-1232.
20. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):2.
21. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gonzalez-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECED) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticarial. *JEADV* 2015, 29, 698–701.
22. Blanca-Lopez N, Dona I, Perkins JR, Canto G, Cornejo-Garcia JA, Blanca M. Multiple non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: relevance, natural evolution and relationship with atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:147–148.
23. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):743-748.
24. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312-320.
25. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin N Am* 61 (2014) 403–426
26. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(2):249-256.

27. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):291-301.
28. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low- level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171: 505-511.
29. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A, Baker D, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–1414.
30. Hsieh CW, Lee JW, Liao EC, Tsai JJ. A disease marker for aspirin-induced chronic urticaria. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):12591-12603.
31. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70(2):153-160.
32. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always “adult-onset”. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):756-758.
33. Machado-Carvalho L, Martin M, Torres R, Gabasa M, Alobid I, et al. Low E-prostanoid 2 receptor levels and deficient induction of the IL-1beta/IL-1 type I receptor/COX-2 pathway: vicious circle in patients with aspirin-exacerbated respiratory dis- ease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):99–107. e7.
34. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-251
35. Campo P, Ayuso P, Salas M, et al. Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Allergy*. 2013;68(8):1001-1007.

36. Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, Mori F, Diaferio L, Mauro D, et al. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Italian Journal of Pediatrics* (2018) 44:147
37. Blanca-Lopez N, Haroun-Diaz E, Ruano FJ, et al. Acetyl salicylic acid challenge in children with hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs differentiates between cross-intolerant and selective responders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1226-1235.
38. Lee WJ, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT. Drugs associated with adverse events in children and adolescents. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):918-26.
39. Pei-Chia L, Yueh-Ting T, Shun-Ku L, Jung-Nien L. Risk of asthma exacerbation associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood asthma. *Medicine* (2016) 95:41
40. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, Lim HH, Chay OM, Chang S, Tan JH, Shih E, Kidon M. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(1):29-34.
41. Valkhoff VE, Schade R, Jong GW, Romio S, Schuemie MJ, Arfe A, Garbe E, et al. Population-based analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use among children in four European countries in the SOS project: what size of data platforms and which study designs do we need to assess safety issues? *BMC Pediatr*. 2013;13:192.
42. Woessner KM, Castells M. NSAID single-drug-induced reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:237-49.
43. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:588– 594.
44. Blanca-Lopez N, M JT, Dona I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, Salas M, Canto G, Blanca M. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):85-91.

45. Faria E, Rodriguez-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.
46. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, et al. The frequency of nonsteroidal anti-inflammatoryin children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):26-32.
47. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org
48. Emeryk A, Emeryk-Maksymiuk J, Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (3): 255–260
49. Rotiroti G, Roberts GC, Scadding GK. Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(2), 103–110.
50. Stevens WW, Schleimer RP, Kern, RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 ; 4(4): 565–572.
51. Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson BJ. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. *Pediatr Anesth* 2013; 23: 757-9.
52. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Current Allergy and Asthma Reports* (2018) 18: 37
53. Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Topal E, Ceylan A, Bakirtas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease in adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(5):392-398.
54. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2) LEN) survey. *Allergy*. 2016;71:1603-1611.

55. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The natural history of chronic urticaria in childhood: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):663-8.
56. Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Gomez F, Fernandez J, Zambonino MA, Monteseirin FJ, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy*. 2014;69(4):438-44.
57. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015;70(11):1461-1467.
58. Blanca-López, N., Bogas, G., Doña, I., Torres, M. J., Blanca, M., Cornejo-García, J. A., ... Buyukozturk, S. (2016). ASA must be given to classify multiple NSAID-hypersensitivity patients as selective or cross-intolerant. *Allergy*, 71(4), 576–578.
59. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:48–53.
60. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
61. Sanchez-Borges M, Suarez Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernandez-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):31-5.
62. Asami T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:44-49.
63. Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int*. 2017;66(3):418-424.
64. Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, Urda A, Blanca M, Torres MJ: Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-

- lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80–87.
65. Qayoom S, Bisati S, Manzoor S, Sameem F, Khan K. Adverse cutaneous drug reactions – A clinico-demographic study in a tertiary care teaching hospital of the Kashmir Valley, India. *Arch Iran Med*. 2015;18:228-233.
66. Beraghi M, Sánchez Ruiz P, Pareja Grande, J, Sánchez García S, et al. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica en un paciente pediátrico con dermatitis atópica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):e30-e33.
67. Gaunt E, Harvala H, Österback R, et al. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity. *J Gen Virol* 2015;96:1067-1079.
68. Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, et al. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:92-98.
69. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrelo A. Viral exanthems in children: A great imitator. *Clinics in Dermatology* (2019) 37, 213–226
70. Hall DL, Eminger LA, Hesteman KS, et al. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications. Part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1-19.
71. Patterson J, Sammon M, Garg M. Dengue, Zika and chikungunya: emerging arboviruses in the new world. *West J Emerg Med* 2016;17:671-679.
72. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:450-457.
73. Moss RB. Grand Rounds: Enterovirus 68 Infection Association with Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(2), 226–228.
74. Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Gamze Sayan Y, Sancak R. The value of the clinical

- history for the diagnosis of immediate nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:57-63.
75. Calvo Campoverde K, Giner-Muñoz MT, Martínez Valdez L, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:148-153.
76. Graham F, Jean-Christoph C. Diagnosis of drug causality in non-immediate drug hypersensitivity in children. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 11:7, 655-658.
77. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:386-93.
78. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, Torres MJ, Gueant-Rodriguez RM, Canto G, Sanak M, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097–1109.
79. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P, et al. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:213-225.
80. Perez-Sanchez N, Bogas G, Cornejo-Garcia JA, et al. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):524-525.
81. Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:874-880.
82. Wismol P, Putivoranat P, Buranapraditkun S, Pinnobphun P, Ruxrungtham K, Klaewsongkram J. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:156-163.
83. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hyper- sensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016;71:1533-1539.

84. Gabrielli S, Langlois A, Ben-Shoshan M. Prevalence of Hypersensitivity Reactions in Children Associated with Acetaminophen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 176(2), 106–114.
85. Murto K, Lamontagne C, McFaul C, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anaesth*. 2015;62:785-797.
86. Ortega N, Dona I, Moreno E, et al. Practical guidelines for diagnosis hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 24:308– 323, 2014
87. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33:588– 594.