

Asma brônquica e rinite induzidas por anti-inflamatórios não esteroides

Non-steroidal anti-inflammatory drugs induced bronchial asthma and rhinitis

Emília Faria

*Assistente Hospitalar de Imunoalergologia. Serviço de Imunoalergologia.
Hospitais da Universidade de Coimbra. (Director Dr. Celso Chieira)*

Resumo

A prevalência de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) situa-se entre os 3 e 5%, na população geral, mas aumenta para mais de 15% nos doentes asmáticos. Alguns doentes apresentam quadros de asma, rinite, polipose nasal e hipersensibilidade à aspirina. Esta síndrome é designada frequentemente por asma-induzida pela aspirina (AIA).

Com base em estudos multicêntricos descrevem-se a história natural e as apresentações clínicas desta tríade. O perfil da evolução da doença das vias aéreas é comum nos diferentes estudos, o que sugere um mesmo mecanismo fisiopatológico.

Neste artigo descrevem-se os diferentes mecanismos patogénicos com base na revisão da literatura. Ambas as vias da ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LO) estão envolvidas na patogénese da AIA. A aspirina, ao provocar a inibição da COX-1, desvia a libertação de metabolitos do ácido araquidónico para a via da LO. Isto conduz ao aumento da síntese de leucotrienos cisteínicos (CysLTs), diminuição da prostaglandina (PG) E₂, PG com acção anti-inflamatória. Vários estudos mostram existir nestes doentes um aumento da expressão celular brônquica de sintetase de LTC₄, enzima fundamental na síntese de CysLTs.

É realçada a importância dos testes de provocação no diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs, na ausência de testes *in vitro* de eficácia comprovada.

Descrevem-se os protocolos terapêuticos e de dessensibilização preconizados no tratamento desta síndrome.

Continua na página seguinte

Os fármacos inibidores específicos do isoenzima COX2 parecem ser uma alternativa terapêutica segura nos doentes com AIA.

A autora apresenta a sua experiência nos Hospitais da Universidade de Coimbra no diagnóstico da AIA e os fármacos AINEs alternativos.

Palavras-chave: Asma induzida pela aspirina, polipose nasal, rinite, sinusite crónica, aspirina, anti-inflamatórios não esteroides, ciclo-oxigenase, inibidores da COX-1, COX-2 e COX-3

Summary

The prevalence of acetylsalicylic acid (aspirin) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) hypersensitivity is around 3 to 5% in the general population but it goes up to 15% in asthmatic patients. Some patients present asthma, rhinitis, nasal polyposis and aspirin hypersensitivity. This syndrome is frequently referred to as aspirin-induced asthma (AIA).

The natural history and clinical presentation of AIA have been described, based on extensive multicentric studies. The airway underlying mechanism.

This article describes the different pathogenic mechanisms reviews of the literature regarding this triad. The pathogenesis of AIA involves both the cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LO) pathways. By inhibiting the COX-1 enzyme, aspirin diverts arachidonic acid metabolites to the LO pathway. This leads to an increase in the synthesis of cysteinyl-leukotrienes (CysLTs) and to a decrease in the prostaglandin (PG) E2 (anti-inflammatory PG). Studies show that LTC4 synthase, the essential enzyme in the LTs synthesis, is over expressed in bronchi in these patients.

The challenge tests are very important in the diagnosis of AINEs hypersensitivity, because there aren't yet in vitro tests with demonstrated efficacy.

Treatment and desensitization protocols in the AIA syndrome are reviewed.

Highly specific cyclooxygenase-2 inhibitors seem to be a safe alternative NSAID in the AIA patients

The author discusses her experience carried out in Coimbra University Hospital in the diagnosis of AIA syndrome and the alternative drug options.

Ked-words: Aspirin-included asthma, nasal polyposis, chronic rhinitis and sinusitis, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, COX-1, COX-2 and COX-3 inhibitors.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são o grupo de fármacos mais frequentemente administrados na população geral, o que contribui para a alta prevalência de reacções adversas. São os responsáveis, nos indivíduos predispostos, por quadros de broncoespasmo, rinoconjuntivite,

urticária, angioedema ou choque anafilático. Em alguns casos de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs tem-se observado agravamento simultâneo da asma e rinite após ingestão destes fármacos.

Widal foi o primeiro, em 1922, a referir a associação clínica da sensibilidade à aspirina, asma e polipose nasal que designou por “tríada da

aspirina”⁽¹⁾. A importância desta entidade foi, 40 anos depois, reforçada por Samter e Beers⁽²⁾. Actualmente o termo “doença respiratória exacerbada pela aspirina”, proposto por Stevenson, define bem a presença de doença inflamatória contínua das vias aéreas após a administração destes fármacos⁽³⁾, mas são as designações “asma induzida pela aspirina” (AIA) ou o termo equivalente “asma e rinite induzidas pela aspirina” (AIAR) as mais frequentemente utilizadas. Esta síndrome definida por Szczeklik, é caracterizada pela presença de rinosinusite eosinofílica, polipose nasal, asma e hipersensibilidade à aspirina⁽⁴⁾.

Em vários estudos epidemiológicos observa-se que esta patologia está sub-diagnosticada em crianças e adultos asmáticos. A prevalência de hipersensibilidade ao AAS em asmáticos, com base na história clínica, situa-se entre os 3% e 5%, mas duplica ou triplica após provocação com aspirina, enquanto na população geral não ultrapassa os 2,5%⁽⁵⁻¹⁰⁾.

É bem conhecida a reactividade clínica simultânea a diferentes AINEs. Em geral, os derivados salicílicos acetilados, indólicos e propiónicos possuem maior capacidade de induzir reacções em relação aos derivados fenamatos, oxicans, pirazolónicos e ao propoxifeno, pela maior inibição da ciclo-oxigenase (COX). Alguns doentes apresentam, no entanto, hipersensibilidade a um AINEs específico, sem reactividade simultânea a outros AINEs, o que acontece frequentemente com os derivados pirazolónicos⁽¹¹⁾.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Desde que Cooke, em 1919, referiu o primeiro caso de broncoespasmo induzido pela aspirina, numerosos trabalhos foram desenvolvidos no sentido de conhecer a história natural e características clínicas desta patologia.

Dos vários trabalhos clínicos e epidemiológicos existentes destaca-se o estudo europeu orientado

por Szczeklik, designado por “AIANE Project”, que incluiu 500 asmáticos de 10 países europeus, em que o diagnóstico de AIA foi confirmado por prova de provocação⁽⁵⁾. Os doentes eram provenientes de 16 centros, entre os quais se salienta a participação do nosso país, representado com 25 asmáticos da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João e 14 da Consulta de Alergia a Fármacos do Serviço de Imunoalergologia dos HUC^(5, 12).

Este estudo apresenta resultados sobreponíveis aos desenvolvidos no Reino Unido⁽⁶⁾ e Austrália⁽⁷⁾. Em conjunto estes trabalhos permitiram melhorar o conhecimento do curso clínico da doença e os factores que influenciam a sua história natural como o sexo, atopia ou antecedentes familiares de hipersensibilidade à aspirina⁽⁵⁻⁸⁾.

Na síndrome AIA observa-se um predomínio do sexo feminino de 2,3:1 em relação ao sexo masculino. O início dos sintomas é em geral mais precoce e a evolução da doença menos favorável no sexo feminino. Cerca de 1/3 dos doentes são atópicos. A rinorreia e a obstrução nasal surgem como primeiros sintomas, em média aos 30 anos de idade. A asma manifesta-se 1 a 5 anos depois (em média 2 anos) e nos 4 anos seguintes os doentes referem, em geral, as primeiras queixas de hipersensibilidade à aspirina e, na maioria dos casos, polipose nasal.

No “AIANE Project” apenas 10% referiam o episódio inaugural de AIA antes dos 16 anos de idade e eram na sua maioria alérgicos, polissensibilizados a aeroalergéneos e sem polipose nasal. Observou-se que os doentes com antecedentes familiares de hipersensibilidade aos AINEs (6%) apresentavam uma idade de início mais precoce de AIA.

Apesar da AIA ser rara na criança estão descritos casos desde o primeiro ano de vida. Recomenda-se que crianças com asma e factores de risco clínicos de hipersensibilidade aos AINEs, nomeadamente asma persistente grave ou sinusite crónica, apenas utilizem estes fármacos quando estritamente

necessário e sob vigilância clínica. No entanto, alguns estudos mostraram não existir risco acrescido de deterioração da asma em crianças sob terapêutica analgésica ou anti-inflamatória por curtos períodos^(9, 10).

Nesta síndrome a asma é, em geral, perianual, de difícil controlo clínico e evolução desfavorável. Estima-se que mais de 15% dos asmáticos corticoides dependentes tenham hipersensibilidade à aspirina. Clinicamente o broncoespasmo surge com doses de aspirina entre os 30 e 150 mgs (média 60 mgs), 30 minutos a 3 horas após a sua ingestão, geralmente associado a rinorreia, conjuntivite e, por vezes, exantema na face e pescoço e/ou angioedema, dor abdominal ou urticária. Raramente estes fármacos são responsáveis por crises de mal asmático e falência cárdio-respiratória.

A sintomatologia nasal é perianual, persistente, de controlo terapêutico difícil e evolui para anósmia em 55% dos casos e está associada a sinusite crónica e polipose nasal em 60% dos doentes (enquanto que a percentagem de polipose na população geral se situa entre 1 e 4%). Os pólipos nasais não apresentam macroscopicamente aspectos característicos, são em geral bilaterais, múltiplos e predominam no corneto médio e seios etmoidais e maxilares^(5, 13-15).

Não há estudos epidemiológicos que permitam conhecer a incidência de hipersensibilidade à aspirina nos doentes com rinite alérgica e não alérgica.

A semelhança na sequência dos sintomas e na evolução da doença em várias populações sugere a existência de uma história natural comum e do mesmo mecanismo fisiopatológico.

FISIOPATOLOGIA

Os princípios gerais dos mecanismos de acção dos AINEs descritos por Vane em 1996 mantêm-se até aos nossos dias⁽¹⁶⁾. Sabe-se que as propriedades farmacológicas dos AINEs se devem à capacidade

de induzirem, em maior ou menor grau, inibição da via da ciclo-oxigenase (COX). No entanto os estudos existentes ainda não permitem conhecer com exactidão os mecanismos envolvidos nos casos de AIA. Os trabalhos desenvolvidos após a década de setenta, sobretudo por Szczeklik e col, vieram contribuir para a compreensão da importância da teoria da COX na fisiopatologia desta síndrome⁽¹⁷⁾.

Os estudos iniciais permitiram reconhecer duas isoenzimas da COX, codificadas por 2 genes diferentes: COX-1 e COX-2⁽¹⁸⁾. Mais recentemente foi descoberto o terceiro isoenzima, COX-3, e duas proteínas parciais da COX-1 (pCOX-1a e pCOX-1b) que são resultado do “splicing” alternativo do gene da COX-1, Quadro I^(19, 20).

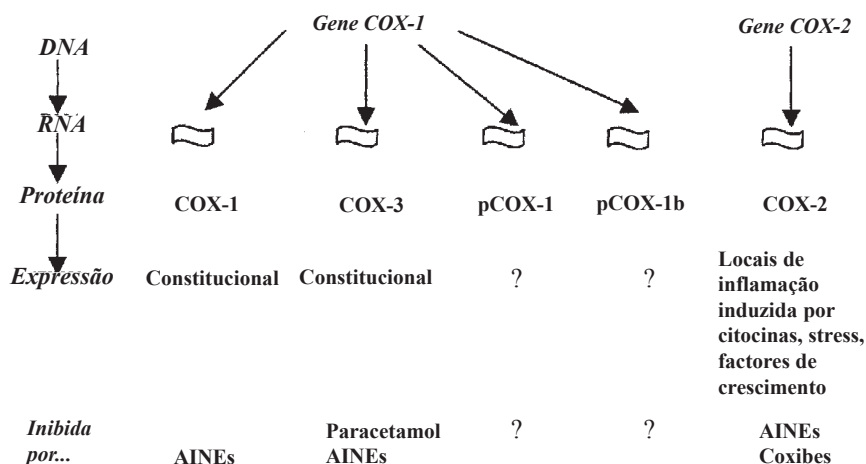
Consideram-se actualmente que os leucotrienos cisteínicos (CysLTs), com marcada actividade pró-inflamatória, são os principais mediadores na AIA. Vários estudos documentam a importância dos LTs na patogénese do broncoespasmo induzido pela AAS. Observa-se após provocação com aspirina um aumento significativo da concentração de LTs na urina^(21, 22) e no lavado broncoalveolar⁽²³⁾.

Verifica-se que o aumento da concentração urinária do LTE4 se correlaciona com a gravidade dos sintomas respiratórios e queda do VEMS^(24, 25). Também após provocação nasal se detectou um aumento da concentração de LTs no exsudado nasal^(26, 27). Curiosamente em asmáticos intolerantes ao AAS encontrou-se um aumento, de cerca de vinte vezes, da hiperreactividade brônquica ao LTE4 e o seu desaparecimento após dessensibilização⁽²⁸⁻³⁰⁾. Com a administração de antagonista específico do receptor do LTD4, SKF 104,353⁽³¹⁾, MK-0579⁽³²⁾, inibidores específicos da 5-lipoxigenase, ZD 2138⁽³³⁾ e zileuton⁽³⁴⁾ observa-se uma diminuição ou desaparecimento da resposta brônquica à aspirina.

Míta e col encontraram evidências de activação mastocitária no decurso da prova de provocação com aspirina e também na fase estável de AIA⁽³⁵⁾. Recentemente Higashi considera que o aumento significativo de PGD2 na expectoração, observada

Quadro I - Família da ciclo-oxigenase. Três isoenzimas codificados pelos genes *COX-1* e *COX-2* e respectiva expressão nos tecidos e inibição pelos diferentes AINEs (anti-inflamatórios não esteroides).

Adaptado de Szczeklik A, Stevenson D.A ⁽²⁰⁾



nestes doentes, sugere activação mastocitária nas vias aéreas, enquanto que a concentração urinária de LTE4 poderá não estar directamente relacionada a síntese de LTs ⁽³⁶⁾.

Há evidências que mecanismos não mediados por IgE como autoantígenos ou infecção viral crónica estejam na génese da persistência da inflamação das vias aéreas na AIA ⁽³⁷⁾. Szczeklik sugere que a diminuição da PGE2 observada em asmáticos sensíveis poderá dever-se à estimulação antigénica viral crónica com consequente aumento de IgG4, diminuição da IgG1 e activação de linfócitos T citotóxicos com função supressora sobre a PGE2 ^(37, 38).

O aumento da concentração urinária de LTE4, em asmáticos sensíveis em intercrise e na ausência de ingestão de AINEs, sugere a presença de anomalias no metabolismo oxidativo celular em condições basais ⁽²⁰⁾. Vários estudos experimentais demonstram que o broncoespasmo induzido pela

inibição da COX-1 se deve também à diminuição da produção de prostagladina E2 (PGE2). A PGE2 é sintetizada sobretudo pela acção do isoenzima COX-1 e tem importante acção reguladora na inibição da síntese de LTs e na libertação de mediadores pelos mastócitos e eosinófilos. Observa-se, ainda, uma diminuição da expressão e alterações funcionais de COX-2 nas células epiteliais destes doentes ⁽²⁰⁾.

Pensa-se que para o aumento de produção de CysLTs nos doentes com AIA contribue também uma maior expressão na mucosa brônquica da enzima sintetase do leucotrieno L4, pelo polimorfismo genético observado nestes doentes ⁽³⁹⁻⁴¹⁾, figura 1.

Há semelhança com outras formas de asma, e uma inflamação crónica das vias aéreas com importante infiltrado de eosinófilos. Observa-se, em biópsias brônquicas destes asmáticos, um aumento quatro vezes superior do número de eosinófilos,

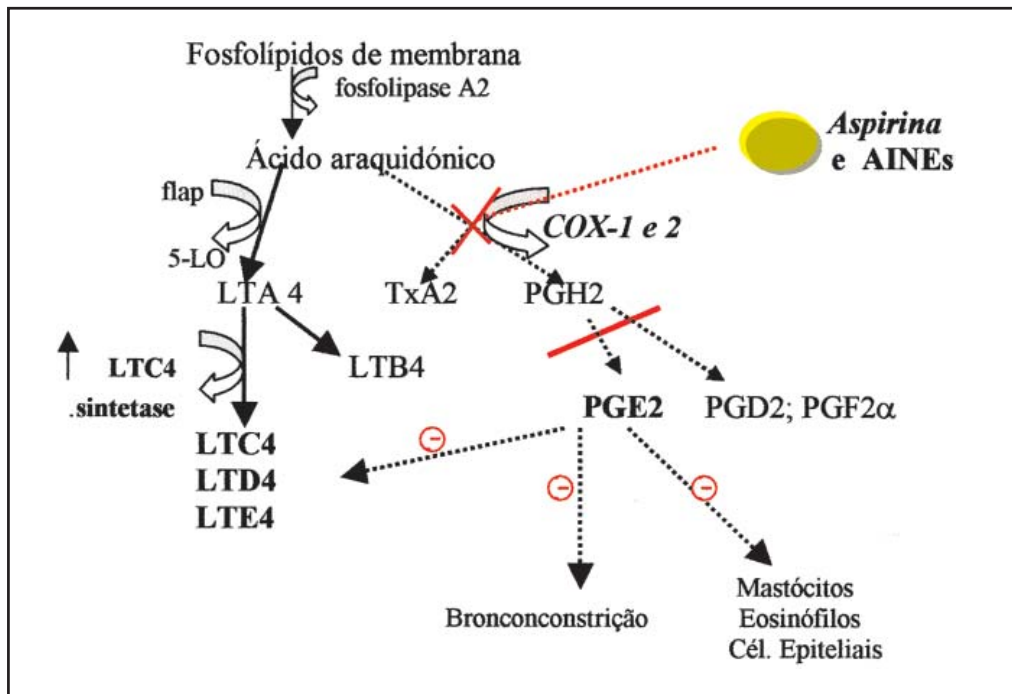


Figura 1 – Principais mecanismos de acção envolvidos na asma e rinite induzida pela aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) inibidores da ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e 2).

comparado com asmáticos tolerantes à aspirina⁽⁴²⁾. A severidade e a persistência da doença rinossinusal devem-se ao infiltrado inflamatório crónico na mucosa nasal e podem ser explicadas pela migração dos eosinófilos para estes tecidos, por distintos mecanismos de inflamação locais, e diminuição da apoptose^(42, 43). Para além do aumento significativo de eosinófilos, observa-se aumento de mastócitos e linfócitos T activados em biópsias nasais de doentes com rinite sensível à aspirina, em comparação com controlos saudáveis⁽⁴⁴⁾.

Estudos sugerem que uma rinite não alérgica com hipereosinofilia poderá representar um estadio inicial da AIA⁽⁴⁵⁾. Foi observado recentemente em apenas alguns doentes com rinite crónica e prova de provocação negativa à aspirina o aumento urinário de LTE4 basal e de 9a 11b PGF2 sérico, o

que poderá ser preditivo de futura sensibilização ao AAS⁽⁴⁶⁾.

Vários estudos imunoquímicos mostraram diferenças no fenótipo celular e na expressão de citocinas e de receptores nas células epiteliais de pólipos nasais de doentes com AIA, comparando com asmáticos tolerantes aos AINEs. Observou-se, nessas células, uma maior libertação de citocinas que aumentam a quimiotaxia, activação e sobrevivência dos eosinófilos (GM-CSF, IL8, TNFα e RANTES)⁽⁴²⁾, aumento da expressão do receptor dos LTs, “Cys-LT 1”⁽⁴⁷⁾ e menor produção de PGE2⁽⁴⁸⁾. Estudos de biologia molecular mostram nas células dos pólipos nasais dos doentes com AIA uma diminuição da expressão de RNAm COX2 associada a diminuição da actividade do “nuclear factor KB”, regulador da transcrição do gene da

COX2⁽⁴⁹⁾. Estas observações comprovam o aumento da susceptibilidade da COX à aspirina nos pólipos nasais de doentes com AIA.

As semelhanças fisiopatológicas observadas entre as vias aéreas superiores e inferiores sugerem um mecanismo patogénico comum entre pólipos nasais, rinosinusite e asma brônquica nos doentes com AIA^(50, 51).

Foi pesquisada a base genética na AIA. Mullarkey encontrou um aumento de HLA-DQW2 nestes asmáticos⁽⁵²⁾ e Krishnamoorthy uma elevação significativa dos alelos HLA-DQA1 e HLA-DPB1 em asmáticos alérgicos e intolerantes à aspirina⁽⁵³⁾.

Em termos fisiopatológicos podemos concluir que os asmáticos sensíveis à aspirina têm alterações do metabolismo do ácido araquidónico e que a administração deste fármaco induz uma resposta inflamatória crónica na mucosa nasal e brônquica. Ocorre forte inibição da COX-1, desequilíbrio COX-1/COX-2 com acentuada diminuição da PGE2 protectora e consequente aumento de LTs e outros mediadores pré-formados pelos mastócitos e eosinófilos. O aumento da libertação e da sensibilidade das vias aéreas aos LTs e alterações no polimorfismo genético da LTC4 sintetase⁽²⁰⁾, parecem ser factores potenciadores da inflamação, figura 1.

A compreensão molecular dos mecanismos envolvidos irá certamente permitir o conhecimento da fisiopatologia desta síndrome e explicar as diferentes variantes clínicas existentes.

DIAGNÓSTICO

A presença de hipersensibilidade ao AAS deve ser investigada nos casos de suspeita de agravamento de asma com a ingestão de AINEs, rinite não alérgica persistente sem resposta ao tratamento, pansinusite e polipose nasal e ainda nos casos de ataque súbito de asma de causa desconhecida.

Actualmente o diagnóstico definitivo é apenas

possível através de testes de provocação (TP) com o AINEs suspeito. Na ausência de contra-indicação, deve proceder-se à introdução controlada do fármaco, em doses crescentes até atingir a dose terapêutica⁽⁵⁴⁾. O teste de provocação oral (TPO) é o correntemente utilizado^(13, 55), mas a morosidade da técnica e o alto risco clínico levou à investigação de métodos de provocação inalatória brônquica⁽⁵⁶⁾ e nasal⁽⁵⁷⁾. No Japão foi desenvolvida a provocação intravenosa (para investigação).

Os TPO e TPB apresentam semelhante especificidade mas o TPO demonstra uma maior sensibilidade⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. O TPN é de alta sensibilidade mas o valor preditivo negativo é apenas de 78,6%. Considera-se hoje o TPN um teste de rastreio na avaliação inicial do doente com AIA^(62, 63).

O TPO, pelo risco que comporta, deve ser efectuado em meio hospitalar, sob vigilância cárdio-respiratória, com equipa de emergência disponível e deve proceder-se, nas 24 horas, ao registo espirométrico periódico. Está reservado para os casos duvidosos em que é necessário a confirmação do diagnóstico e na investigação de fármacos alternativos. Considera-se prova positiva quando há uma queda do VEMS superior a 15% e/ou do DEM₅₀ superior a 20% ou aparecimento da sintomatologia brônquica e/ou nasal. Deve incluir no primeiro dia a provocação com placebo, para avaliar o grau de variabilidade individual da hiperreactividade brônquica.

Apresenta-se no Quadro II o protocolo de provocação oral a diferentes AINEs utilizado na Consulta de Alergia a Fármacos do Serviço de Imunoalergologia e cujo estudo funcional ventilatório é realizado na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia dos H.U.C.

Os testes cutâneos intradérmicos têm interesse em alguns casos de suspeita de reacção imediata a derivados pirazolínicos⁽⁶⁴⁾

Dos testes *in vitro* disponíveis apenas o “*Cellular Antigen Stimulation Test - CAST Elisa 2000*”

Quadro II - Protocolos de provocação oral com ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs no Serviço de Imunoalergologia dos H.U.C

Estudo aberto, hospitalização, cateterismo de veia periférica e vigilância 24 horas. Administração crescente do fármaco cada 2 horas. Avaliação funcional ventilatória cada 30 minutos até à 4 hora e registo de DEMI 24 horas.

AAS 1º dia - placebo
2º dia - AAS: 50, 100, 200 mgs
3º dia - AAS: 400, 600 mgs

Outros AINEs

1º dia - placebo
2º e 3º dias - diclofenac – 25, 50, 100 mgs
- paracetamol – 100, 200, 400, 600 mgs
- meloxicam - 3,75 e 7,5 mgs
- nimesulide – 25, 50, 100 mgs
- rofecoxibe – 12,5 e 25 mgs
- celecoxibe – 100 e 200 mgs

Buhlman AG, Switzerland apresentou resultados promissores em alguns estudos ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

O CAST Elisa 2000 à aspirina baseia-se no doseamento por ELISA da libertação de LTs pelos leucócitos do doente após activação pela aspirina.

Nos trabalhos iniciais este teste demonstrou uma sensibilidade e especificidade elevada no diagnóstico da AIA ^(66,67), mas estudos posteriores ^(58,59), nomeadamente um trabalho realizado na nossa consulta com 42 doentes (16 com AIA, 14 com urticária/angioedema aos AINEs e 12 asmáticos alérgicos tolerantes AAS), concluem ser muito baixa a eficácia do CAST no diagnóstico de hipersensibilidade à aspirina ⁽⁷⁰⁾.

Sanz e col demonstraram, num estudo recente, que a conjugação do FAST “*Flow-cytometric cellular Allergen Stimulation Test*” com o CAST aumenta a sensibilidade destes testes *in vitro* no diagnóstico de hipersensibilidade aos AINEs ⁽⁷¹⁾.

TRATAMENTO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O tratamento passa obrigatoriamente pela suspensão do fármaco em causa e prescrição de terapêutica anti-inflamatória preconizada no tratamento da asma brônquica, rinite e polipose nasal ⁽⁷²⁾. O papel dos antagonistas do receptor dos Cys LTs, como o montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste, apresentam interesse no controlo da inflamação nasal e brônquica dos doentes com AIA ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. Também, foi demonstrado o benefício clínico dos inibidores da 5-lipooxigenase ⁽⁷⁸⁾.

É importante a interdição da aspirina e outros AINEs que inibem a COX-1 e todos os medicamentos tópicos ou sistémicos que contenham AAS na sua composição.

Numa segunda fase deve procurar-se um medicamento alternativo seguro ou na sua impossi-

Quadro III - Classificação dos AINEs em relação à maior (>) ou menor (<) inibição dos isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX): COX-1, COX-2 e COX-3

COX-1 > COX-2	COX-2 > COX-1	COX-2 >> COX-1
flurbiprofeno	acetaminofeno	nimesulide
quetoprofeno	salsalato	meloxicam
aspirina		
naproxeno	SELECTIVO COX-2	
indometacina	rofecoxibe	
ibuprofeno	celecoxibe	
piroxicam		
nabumetona	COX-3 >> COX-1	
diclofenac	paracetamol	

bilidade ser ponderada a dessensibilização ⁽⁷⁹⁾.

Vários estudos clínicos demonstram que os fármacos com maior inibição sob a COX-1 induzem maior broncoespasmo nos doentes com AIA, em relação aos inibidores preferenciais ou selectivos da COX-2 e COX-3, Quadro III.

Os analgésicos centrais, acetaminofeno e os salicilados não acetilados como o salicilato de sódio, salicilamina, trisalicylato de magnésio, benzidamina, dextropropoxifeno e diflunisal são os mais bem tolerados ⁽¹³⁾.

A segurança do acetaminofeno varia consoante as séries, apresentando, em média, uma tolerância em 90% dos casos de hipersensibilidade aos AINEs ^(12, 80). Demonstrou-se recentemente que o acetaminofeno em doses terapêuticas inibe preferencialmente a COX-3 e é um fraco inibidor da COX-1 e da COX-2 ⁽¹⁹⁾. Apenas em altas doses vai inibir a COX-1 e daí se explica que cerca de 30% dos doentes com AIA desenvolvam broncoespasmo com doses de acetaminofeno superior a 1 grama ⁽⁸¹⁾. Deve por isso recomendar-se que doentes com AIA não administrem paracetamol em doses elevadas.

O nimesulide e o meloxicam, pelas características farmacológicas distintas dos outros AINEs e pela inibição preferencial sobre a COX-2, foram investigados como alternativa terapêutica nestes doentes. Em geral podemos concluir que entre 69% e 100% dos doentes com AIA tolera o nimesulide ⁽⁸²⁻⁸⁷⁾. Os resultados são sobreponíveis aos obtidos no TPO com meloxicam. ⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾.

Nos últimos anos vários ensaios clínicos em doentes com AIA mostraram que o rofecoxibe ^(91, 92) e o celecoxibe AIA ⁽⁹³⁻⁹⁷⁾ são tolerados, na maioria dos doentes com AIA, numa percentagem superior a 99%.

Os estudos clínicos existentes permitem concluir que os fármacos que inibem selectivamente a indução e/ou actividade de COX-2 terão um maior benefício / risco, uma vez que produzem os efeitos terapêuticos dos AINEs, com um risco mínimo hipersensibilidade nos doentes com AIA e sem efeitos gastrointestinais e plaquetares indesejáveis ^(98, 99).

DESSENSIBILIZAÇÃO

A dessensibilização está reservada a casos excepcionais em que o fármaco é imprescindível. Baseia-se na administração regular do medicamento, em doses crescentes.

A dessensibilização à aspirina deve equacionar-se em situações excepcionais, particularmente se o AINEs é indispensável ao controlo de patologia osteoarticular ou doença tromboembólica e nos casos em que o controlo da sintomatologia nasal obriga a altas doses de corticosteroides sistémicos ou polipectomia de repetição.

O protocolo consiste na administração oral de doses crescentes de aspirina em 2 ou 3 dias, até atingir a dose de 300-600 mgs por dia. No período de dessensibilização é seguro alternar um AINEs por outro. O período refractário varia entre os 2 a 5 dias e a hipersensibilidade reaparece ao fim do 7º dia⁽¹⁰⁰⁾.

Vários estudos mostram que a terapêutica de dessensibilização com doses entre 100 a 600 mgs por dia conduz, em alguns doentes, a uma melhoria significativa da sintomatologia brônquica e nasal, com redução do corticoterapia sistémica até 50%. Os efeitos terapêuticos são observados logo após as primeiras quatro semanas de tratamento⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾.

EXPERIÊNCIA DA CONSULTA DE ALERGIA A FÁRMACOS

Dos 459 casos com suspeita de alergia a fármacos estudados na Consulta de Alergia a Fármacos dos H.U.C., 132 apresentavam suspeita clínica de hipersensibilidade aos AINEs (29,6%).

A confirmação do diagnóstico da hipersensibilidade aos AINEs efectuou-se em 117 casos (88,6%). Comprovou-se a hipersensibilidade ao AAS em 104 doentes, aos derivados pirazolinicos em 4 doentes, 1 caso ao paracetamol, 2 casos ao nimesulide e 6 casos a outros AINEs.

Nos casos de hipersensibilidade ao AAS a sintomatologia dominante foi urticaria e/ou angioedema em 69 doentes (66,3%).

Os 35 doentes com AIA apresentavam idades compreendidas entre os 12 e 72 anos, (média de idade de 37,7+13,4 anos) e 18 doentes eram do sexo feminino. A maioria dos asmáticos (17 doentes) apresentava asma ligeira persistente, 13 asma moderada ou severa persistente e apenas 5 casos asma intermitente. A polipose nasal foi detectada em 51,4% dos doentes.

Vinte e quatro doentes apresentaram critérios clínicos e funcionais para realização do TPO com AAS. No decurso do TPO, 23 desenvolveram broncoespasmo, 14 rinoconjuntivite e 3 urticária associada a sintomas respiratórios.

Vinte e quatro dos doentes com AIA foram submetidos, através de teste de provocação, à avaliação da tolerância a pelo menos dois dos seguintes fármacos: nimesulide, meloxicam, celecoxibe e rofecoxibe, segundo os protocolos do Quadro II.

Nove doentes desenvolveram asma ou rinite após o nimesulide ou meloxicam e todos doentes toleraram o rofecoxibe e o celecoxibe.

Concluimos que o nimesulide e meloxicam foram AINEs alternativos em 62,5% dos casos e o rofecoxibe e celecoxibe foram tolerados em 100% dos nossos doentes com AIA.

BIBLIOGRAFIA

1. Widall MF, Abrani P, Lermoyer J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922; 30: 189-192.
2. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Int Med 1968; 68: 975-983.
3. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 177-180.
4. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.
5. A Szczeklik, E. Nizankowska, M Duplaga et al. Natural history of aspirin-induced asthma: Eur Respir J 2000; 16: 432-436.

6. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
7. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin-intolerant asthma (AIA) in Australia asthmatic patients *Thorax* 2002; 57: 569-574.
8. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2): 113-124.
9. Estrada Rodriguez JL, Florido Lopez JF, Belchi Hernandez J et al. Asthma in children and ASA intolerance. *J Inv Allerg Clin Immunol* 1993; 3(6): 315-320.
10. Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic children asthma: Detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975; 56 (3): 443-448.
11. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 293-296.
12. Rodrigues J, Coimbra A, Miranda M, Fonseca JA, Vaz M, Faria E. Asma Induzida pela Aspirina AIANE Project - Contributo Português. Caracterização da População. *Rev Port Imunoalergol*. 1997; 5 (2): 202 S.
13. Stevenson DD, Simon RA - Sensitivity to Aspirin and Anti-inflammatory Drugs: Allergy Principles and Practice. E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson, J.W. Yunginger, W.W. Busse Eds. 5th Edition. Mosby - Year Book Inc, USA, 1998; 1747-1765.
14. Magnan A., Romanet S, Vervloet D. Rhinitis, nasosinusal polyposis and asthma: clinical aspects. *Eur Respir Mon* 2001; 18: 101-114.
15. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 472-478
16. Vane JR, Botting RM, Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 102 suppl: 9-12.
17. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-69.
18. Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *The J Biol Chem* 1993; 268 (9): 6610-6614.
19. Chandrasekharan NV, HuDai, Lamar Turepu Roos K, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926-13931.
20. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 913-921.
21. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al. Urinary Leukotriene E4 Concentrations Increase after Aspirin Challenge in Aspirin-sensitive Asthmatic Subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-1029.
22. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Resp J*. 1992; 5: 693-699.
23. Sladek K, Dworski R, Soja J, Szczeklik A et al. Eicosanoids in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Aspirin-intolerant Patients with Asthma after Aspirin Challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-946.
24. Christie PE, Smith C, Arm JP, Lee TH. Aspirin sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 171-175.
25. Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, et al. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 559-564.
26. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of Leukotrienes, Prostaglandins, and Histamine into Nasal Secretions of Aspirin-sensitive Asthmatics during Reaction to Aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
27. Picado C, Ramis I, Roselló J et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 65-69.
28. Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 654-660.
29. Christie PE, Schmitz-Schumann, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to leukotriene C4 (LTC4), leukotriene E4 (LTE4) and histamine in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Eur Resp J* 1993; 6: 1468-1473.
30. Nasser SMS, Patel M, Bell GS, Lee TH. The effect of Aspirin Desensitization on Urinary Leukotriene E4 Concentrations in Aspirin-sensitive Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1326-1330.
31. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-958.
32. Dahlén B, Kumlin M, Margolskee DJ et al. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics *Eur Resp J* 1993; 6: 1018-1026.
33. Nasser SMS, Bell GS, Foster S et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax*. 1994; 49: 749-756.
34. Dahlén B, Dahlén SE. Intolerance reactions to NSAIDs. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. ECACI'95 - Proceedings I. Ed: A Basomba, J Sastre. 1st Edition. Italy: Monduzzi Editore. 1995: 829-834.
35. Mita H, Endoh S, Kudoh M et al. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 1061-1067.
36. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (10): 1484-1490.
37. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18: 15-20.
38. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E et al. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin-induced asthma: high IgG4, low IgG1. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 283-287.
39. Sanak M, Sampson AP. Biosynthesis of cysteinyl-leukotrienes in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 306-313.
40. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-846.
41. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C₄ synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-296.
42. Picado C, Mullol J. The nose in aspirin-sensitive asthma. In Eicosanoids, aspirin and asthma. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (editors). New York; Marcel Dekker: 1998: 493-505.
43. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, et al. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57(6):493-500.
44. Varga EM, Jacobson MR, Masayuma K et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 610-615.
45. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990; 64: 513-518.

46. Swierczynska M, Streck P, Skladzien J, Mogilnicka N E, Szczeklik A. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome: state of knowledge. *Otolaryngol Pol.* 2003; 57 (1): 81-84.
47. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002; 347 (19): 1493-1439.
48. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 391-398.
49. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J. et al. Nuclear factor-kB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003; 58: 122-126.
50. Nutku E., Toda M., Hamid Q.A. Rhinitis, nasosinusal polyposis and asthma: pathological aspects. *Eur Respir Mon* 2001; 18: 115-142.
51. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2 (6): 488-493
52. Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, et al. Association of Aspirin-sensitive Asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 261-263.
53. Krishnamoorthy R. HLA class II haplotypes in aspirin-induced asthma. *The Genetics of Asthma.* Ed: DG Marsh, A Lockhart, ST Holgate. 1st Edition Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993: 225-243.
54. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
55. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma: detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 198-207.
56. Bianco S, Robuschi M., Petrigli G. Aspirin induced tolerance in aspirin asthma detected by a new challenge test. *Med Sc* 1977; 5: 129.
57. Giampiero P, Nucera E, Dirienzo V et al. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Annals of Allergy* 1991; 67: 60-62.
58. Phillips GP, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of late-phase reaction and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 232-241.
59. Park HS. Early and late onset asthmatic responses following lysine-aspirin inhalation in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 328-340.
60. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863-869.
61. Melilo G, Balzano G, Bianco S, et al. Oral and inhalation provocation tests for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 899-911.
62. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J. et al. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57(7): 562-565.
63. Casadevall J, Mullo J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin sensitive asthma. Evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000; 55: 921-924.
64. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, et al. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20 (6): 347-352.
65. De Weck AL, Stadler BH, Urwyler A, et al. Cellular antigen stimulation test (CAST): a new dimension in allergy diagnosis. *Allergy Clin Immunol News* 1993; 5: 9-14.
66. Kubota Y, Imayama S, Toshitani A et al. Sulfidoleukotriene release test (CAST) in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114 (4): 361-364.
67. May A, Weber A, Gall H et al. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1402-11.
68. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M et al. A moderate and un-specific release of cysteinyl leukotrienes aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1785-1791.
69. Lebel B. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56 (7): 688-692.
70. Faria E, Loureiro C, Tavares MB et al. Teste de libertação de sulfidoleucotrienos no diagnóstico in vitro da hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. *Rev Port Imunoalergol* 2002; 10 (3): 212.
71. Sanz ML, Gamboa PM, Caballero MR et al. Flow-cytometric Cellular Allergen Stimulation Test (FAST) and CAST for in vitro diagnosis of NSAID hypersensitive patients. *Allergy Clin Immunol Int* 2003 (suppl 1): 158.
72. Feldweg AM, Horan RF. Aspirin treatment of patients with aspirin intolerance, asthma, and nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22 (6): 3 77-382.
73. Dahlen SE, Malstrom K, Kuna P, et al. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476) a potent and specific Cys-LT1 receptor antagonist. Correlation with patient's baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl 10): 4195
74. Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 64-70.
75. Mygind N, Dahl R. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 421-424.
76. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (10): 1491-1496.
77. Orea Solano M, Flores Sandoval G, Machado C F, Romero H, Santos Argumedo L. Aspirin induced asthma, urinary leukotriene E4 and zafirlukast. *Rev Alerg Mex* 2002; 49 (2): 52-56.
78. Dahlen B, Nizankowska E, Bochenek G, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-1194.
79. Faria E, Tomás MR, Carrapatoso I et al. Intolerância aos anti-inflamatórios não esteroides: atitude diagnostica e alternativa terapêutica. *Via Pneumológica VIII* 1995; 8: 47-57.
80. Settiane RA, Stevenson DD Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 26-29.
81. Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(1):13-21.
82. Brusasco V., Crimi E., Scaricabarozzi. Nimesulide Does Not Interfere with Airway Responsiveness in Allergic Asthma. *Drugs* 1993; 46 (1): 121-123.
83. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G et al. Efficacy and Tolerability of Nimesulide in Asthmatic Patients Intolerant to Aspirin. *Drugs* 1993; 46 (1): 115-120.
84. Andri L, Senna G, Betteli C et al. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1994; 72: 29-32.
85. Pavone G, Cavalluci E, Porreca E et al. Nimesulide could be an alternative drug in most patients with NSAID hypersensitivity. *Allergy* 1995; 26 (suppl 50): 208.
86. Bavbek S, Gülfem C, Ediger D, et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999; 36: 657-663.
87. Faria E, Carrapatoso I Tavares MB et al. Safety of nimesulide and meloxicam in aspirin intolerant patients *Allergy* 2000; 55 (suppl 63): 49.
88. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (1): 4-12
89. Vaghi A, G De Bernardi, Bianco S et al. Tolerance of meloxicam in aspirin-sensitive asthmatics. *A Rev Resp Crit Care Med* 1998;

- 157 (suppl 3): A715.
90. Quaratino D, Romano A, Di Fonso M, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84 (6): 613-617.
 91. Enrique E, Cisteró-Bahima A, San Miguel-Moncín, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2000; 55: 1090-1098.
 92. Stevenson DD e col. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (1): 47-51.
 93. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (2): 142.
 94. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2201-2206.
 95. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 1116-1121
 96. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, et al. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003;13(1): 20-25.
 97. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2201-2206.
 98. Szczeklik A, Niankowska E, Bochenek G, et al. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-225.
 99. Inoue K, Takaano H, Kawahito Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-induced asthma. *Chest* 2003; 123 (4): 1317-1318.
 100. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization-treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751-758.
 101. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA. et al. Long-term effects of aspirin desensitization - Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 59-65.
 102. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (3): 338-3341.
 103. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 180-186.