

Asma – factor de risco para hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides?

Asthma – Risk factor for hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs?

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (2): 171-175

Carlos Neto Braga¹, Luís Miguel Borrego¹, Paula Leiria Pinto¹, Susana Marinho², José Rosado Pinto³

¹ Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

² Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia

³ Director do Serviço de Imunoalergologia

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

RESUMO

A caracterização dos doentes com reacções adversas a anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e a identificação de eventuais factores de risco são importantes, uma vez que estas reacções são relativamente frequentes na prática clínica, são imprevisíveis e, por vezes, potencialmente fatais. Foi nosso objectivo caracterizar a população de doentes observados na nossa consulta com reacção adversa aos AINEs, nos últimos 2 anos, e avaliar a relação entre asma e hipersensibilidade aos AINEs. Incluíram-se 48 doentes com intolerância aos AINEs confirmada através da história clínica e/ou prova de provocação, seguidos na nossa consulta nos últimos 2 anos (grupo A). Esta população de doentes foi comparada com 61 doentes referenciados à nossa consulta por suspeita de hipersensibilidade a fármacos, a qual não se confirmou (grupo B). Os doentes foram caracterizados quanto a: idade, sexo, manifestações clínicas das reacções adversas, antecedentes pessoais e familiares de atopia e quanto à presença de sensibilização alérgica. Efectuaram-se testes cutâneos em picada com os aeroalergénios mais comuns. Realizaram-se provas de provocação com o fármaco

suspeito para confirmação do diagnóstico e/ou com outro AINE para encontrar uma alternativa terapêutica. Nas situações em que havia reexposição ao medicamento e a sintomatologia era reprodutível, as provas de provocação foram dispensadas. Utilizámos o teste C2 para comparação dos resultados obtidos nos dois grupos de doentes.

Encontrou-se uma elevada prevalência de asma e sensibilização a aeroalergénios nos doentes com hipersensibilidade aos AINEs, o que sugere a existência de uma associação entre estas entidades clínicas.

ABSTRACT

The characterisation of patients with adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the identification of possible risk factors are important since these reactions are relatively frequent, unpredictable and potentially fatal. The aim of our study was to characterise a population of patients with a history of adverse reactions to NSAIDs followed-up at our outpatient clinic during the last two years, and to evaluate the relationship between asthma and NSAID hypersensitivity. We included 48 patients with NSAID intolerance, confirmed by the clinical history and/or oral challenge (Group A). This group was compared with 61 patients referred to our outpatient clinic due to a suspicion of NSAID hypersensitivity that wasn't confirmed (Group B). The patients were characterised regarding age, gender, clinical manifestations of the adverse reactions, personal and family history of atopy and allergen sensitisation (for which we performed skin prick tests with a battery of common inhalant allergens). We performed oral challenges with the culprit drugs to confirm the diagnosis and/or with another NSAID in order to find a therapeutic alternative. In those patients who reported a history of re-exposure to the culprit drug and the clinical manifestations were reproducible, the challenges were not performed. We used C2 test to compare the results obtained in the two groups of patients. We found a high prevalence of asthma and of sensitisation to inhalant allergens in the group of patients with NSAID hypersensitivity, which suggests an association between these two disorders.

Key-words: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NSAID hypersensitivity, atopy, asthma.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são medicamentos muito utilizados na prática clínica, em virtude das suas potencialidades farmacológicas (efeito anti-inflamatório, analgésico e anti-agregante plaquetário), sendo apontados como uma das principais causas de reacções adversas a fármacos^{1,2,3,4}. Geralmente, estas reacções são imprevisíveis e podem, inclusive, ser potencialmente fatais.

Na população geral, a prevalência de hipersensibilidade aos AINEs é de 0,3 a 0,5%^{1,2,3,5}. Em doentes asmáticos adultos, esta prevalência é de 10%, atingindo 30 a 40% dos doentes com asma e polipose nasal (triade do ácido acetilsalicílico ou síndrome de Fernand-Widal)^{1,2,4,6,7,8,9,10}. Em doentes com urticária crónica, a prevalência varia entre 21 e 30%^{1,2,4,6,7}. Os sintomas respiratórios predominam nos adultos, a partir da terceira década de vida e em doentes do sexo feminino^{1,2,3,6,7,8,9,10}. Nas crian-

ças, os sintomas respiratórios são raros, sendo as manifestações clínicas essencialmente cutâneas.

A asma tem sido associada à hipersensibilidade aos AINEs, especialmente em adultos com manifestações respiratórias. Por outro lado, alguns autores têm encontrado uma elevada prevalência de sensibilização a aeroalergénios em doentes com hipersensibilidade aos AINEs³. No entanto, a sensibilização a aeroalergénios não é considerada factor de risco para esta entidade clínica. No que respeita às crianças, os dados epidemiológicos referentes a este grupo etário são escassos.

A abordagem diagnóstica destes doentes continua a basear-se em provas de provocação, com todos os riscos que lhes são inerentes. Neste contexto, é importante a caracterização dos doentes com reacções adversas a AINEs, bem como a identificação de eventuais factores de risco e o desenvolvimento de meios de diagnóstico mais sensíveis e seguros.

OBJECTIVO

Foi nosso objectivo caracterizar a população de doentes observados na nossa consulta com reacção adversa aos AINEs, nos últimos 2 anos, e avaliar a relação entre asma e hipersensibilidade aos AINEs.

METODOLOGIA

Incluíram-se 48 doentes com intolerância aos AINEs confirmada através da história clínica e/ou prova de provocação, seguidos na nossa consulta nos últimos 2 anos (grupo A). Esta população de doentes foi comparada com 61 doentes referenciados à nossa consulta por suspeita de hipersensibilidade a fármacos que não se confirmou (grupo B).

Os doentes foram caracterizados quanto a: idade, sexo, manifestações clínicas das reacções adversas, antecedentes pessoais e familiares de atopia e quanto à

presença de sensibilização alérgica. Efectuaram-se testes cutâneos em picada utilizando uma bateria com os aeroalergénios mais comuns. Realizaram-se provas de provocação com o fármaco suspeito para confirmação do diagnóstico e/ou outro fármaco para encontrar uma alternativa terapêutica, após consentimento informado. Nas situações em que havia reexposição ao medicamento e a sintomatologia era reprodutível, as provas de provocação foram dispensadas. Utilizámos o teste C2 para comparar os resultados obtidos nos dois grupos de doentes.

RESULTADOS

Os doentes do grupo A tinham média de idades de 24,8 anos (desvio-padrão ± 19), sendo a relação sexo masculino/ sexo feminino de 1:1,5. No grupo B, a média de idades foi de 23,3 anos (± 18) e a relação sexo masculino/ sexo feminino de 1:1,3.

Existiam antecedentes familiares de doença alérgica em 58,3% e 68% dos doentes, respectivamente, no grupo A e no grupo B (Fig. 1). No grupo A, a prevalência de antecedentes pessoais de doença alérgica foi de 77%, enquanto no grupo B foi de 49%, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Fig. 2). No caso particular da asma, esta ocorreu em 56,3% dos doentes do grupo A e em 25% dos doentes do grupo B, tratando-se também de resultados com significado estatístico (Fig. 3).

Encontrou-se sensibilização para aeroalergénios em 60% dos doentes no grupo A e em 26% no grupo B, sendo a diferença estatisticamente significativa (Fig. 4). No grupo A não houve diferença significativa na percentagem de doentes sensibilizados a aeroalergénios, com e sem choque anafiláctico (Fig. 5).

No grupo A, 60,4% dos doentes apresentavam manifestações cutâneas, 22,9% anafilaxia, 10,4% choque anafiláctico e 6,3% manifestações respiratórias (Fig 6).

Os AINEs implicados nas reacções adversas foram: ácido acetilsalicílico (AAS) (45,7%), ibuprofeno (30,4%),

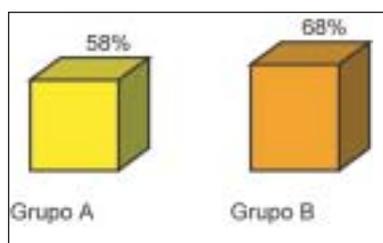


Fig. 1. História familiar de doença alérgica.

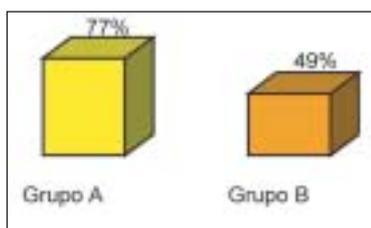


Fig. 2. Antecedentes pessoais de doença alérgica.

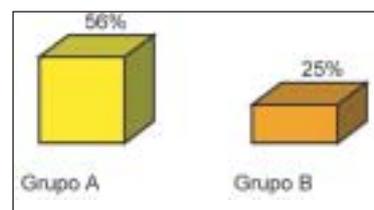


Fig. 3. História pessoal de asma.

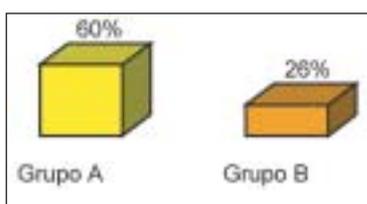


Fig. 4. Sensibilização a aeroalergénios.

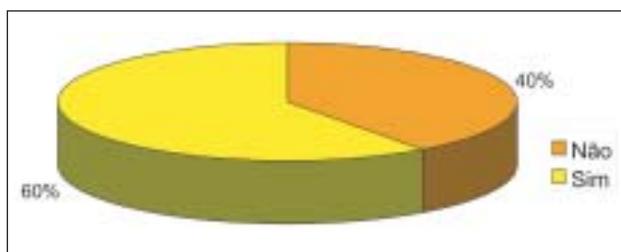


Fig. 5. Sensibilização alérgica – choque anafilático.

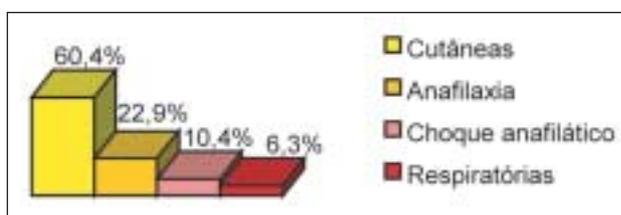


Fig. 6. Manifestações clínicas.

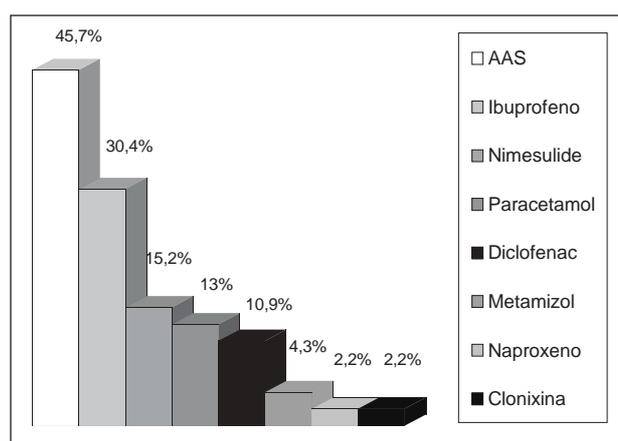


Fig. 7. AINEs implicados.

nimesulide (15,2%), paracetamol (13%), diclofenac (10,9%), metamizol (4,3%), naproxeno (2,2%) e clonixina (2,2%) (Fig. 7).

DISCUSSÃO

Vários estudos existentes na literatura apontam para uma associação entre a asma a a hipersensibilidade aos AINEs^{1, 2, 3, 4, 6, 7}. Por outro lado, alguns autores têm encontrado uma elevada prevalência de sensibilização a aeroalergénios em doentes com hipersensibilidade aos AINEs³.

Na nossa amostra de doentes com hipersensibilidade aos AINEs (grupo A), apesar de a maioria dos doentes

terem antecedentes pessoais de asma (56%), as manifestações clínicas predominantes foram cutâneas (urticária e angioedema). Os doentes com manifestações exclusivamente respiratórias – dificuldade respiratória baixa – (n=3) eram todos asmáticos. Os AINEs mais frequentemente implicados foram o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno, reflectindo a sua ampla utilização.

Tendo em conta os resultados obtidos na nossa população, as prevalências de sensibilização a aeroalergénios e asma parecem estar aumentadas nos doentes com hipersensibilidade aos AINEs, independentemente do tipo de manifestações clínicas, quando comparado com um grupo-controlo (grupo B). Estes dados estão de acordo com os resultados obtidos por vários autores. Assim, a asma parece ser um factor de risco para a hipersensibilidade a AINEs. Por outro lado, no nosso estudo, a sensibilização a aeroalergénios não foi factor de risco para a ocorrência do choque anafiláctico.

De referir ainda que em vários doentes se verificou uma subvalorização da intolerância aos AINEs (14,9% dos doentes do grupo A foram referenciados por "alergia à penicilina").

Existe uma necessidade de desenvolver métodos de diagnóstico que facilitem o estudo destes doentes, nomeadamente testes de provocação *in vitro*, tais como o *Cellular Antigen Stimulation Test* (CAST) e o *Flow Cytometric Cellular Allergen Stimulation Test* (FAST).

Saliente-se que na idade pediátrica as alternativas terapêuticas disponíveis também são limitadas.

Contacto:

Carlos Neto Braga
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
E-mail: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Morais de Almeida M, Gaspar A, Carvalho F, Abreu Nogueira J, Rosado Pinto J. Hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não-esteróides - novas e velhas estratégias. *Rev Port Imunoalergol* 1998;5 (4): 335-43.
2. Morais de Almeida MA, Gaspar AP, Carvalho FS, Abreu Nogueira JM, Rosado Pinto JE. Adverse Reactions to Acetaminophen, ASA and NSAIDs in children: what alternatives? *Allergy Asthma Proc* 1997;18:313-8.
3. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.
4. Stevenson DD. Approach to the patient with a history of adverse reactions to aspirin or NSAIDs: diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:25-31.
5. Jenkins C. Recommending analgesics for people with asthma. *Am J Ther* 2000;7:55-61.
6. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1998; 18:773-96.
7. Schapowal AG, Simon H-U, Schimitz-Schuman M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*1995;49:235-50.
8. Suresh BK, Sundeep SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470-6.
9. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 5-13.
10. Sarah L, Glyn V. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001;24:829-41.