

Hipersensibilidade a AINEs: O papel dos inibidores da Cox-2 como fármacos alternativos

NSAIDs hypersensitivity: role of Cox-2 inhibitors as alternative drugs

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 243 - 250

Daniela Malheiro¹, Susana Cadinha¹, Josefina Rodrigues², Maria da Graça Castel-Branco³

¹ Interna Complementar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Porto.

² Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

³ Directora de Serviço, Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

RESUMO

Introdução: As reacções adversas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) têm aumentado consideravelmente. O mecanismo implicado nestas reacções é, provavelmente, a inibição da Cox-1. Um dos problemas com que frequentemente nos deparamos na prática clínica é a identificação de um fármaco alternativo, nos doentes com hipersensibilidade a AINEs. **Objectivo:** Avaliar a tolerância dos inibidores da Cox-2 (meloxicam, celecoxib e rofecoxib) como fármacos alternativos, em doentes com hipersensibilidade a AINEs. **Métodos:** Foram estudados 83 doentes com hipersensibilidade a AINEs, 59% do sexo feminino, idade (média \pm desvio padrão) $39,6 \pm 14,1$ anos. Os fármacos mais frequentemente implicados foram os salicilatos (52%) e o diclofenac (16%). As reacções descritas foram: cutâneas em 52 (63%) doentes (urticária em 7; angioedema em 14; urticária/angioedema em 18; rash maculopapular em 9 e rash maculopapular/angioedema em 4); cutâneas e respiratórias em 14 (17%); respiratórias em 5 (6%) e anafilácticas em 12 (14%) doentes. Foram

realizadas 104 provas de provocação oral com ocultação simples, controladas por placebo (SBPCOC) com inibidores da Cox-2. **Resultados:** Quarenta e quatro por cento eram atópicos e 27% tinham antecedentes de hipersensibilidade a outros fármacos, nomeadamente a antibióticos (18%). Em 40% dos casos foi referida reacção apenas a um AINE. Foram realizadas: 68 SBPCOC com meloxicam, 13 reacções positivas (12 reacções cutâneas e 1 reacção respiratória); 32 SBPCOC com rofecoxib, 3 reacções positivas (reacções cutâneas) e 4 SBPCOC com celecoxib, 3 reacções positivas (reacções cutâneas). **Conclusões:** Neste estudo verificamos 19% de reacções ao meloxicam, 9% ao rofecoxib e 75% ao celecoxib. De referir, no entanto, o pequeno número de provocações realizadas com este último. Apesar dos inibidores da Cox-2 serem considerados fármacos alternativos em doentes com reacções de hipersensibilidade a AINEs, a discrepância entre os diversos dados justifica a realização de estudos populacionais mais amplos para avaliar o seu perfil de segurança.

Palavras-chave: AINEs, hipersensibilidade, inibidores COX-2, tolerância.

ABSTRACT

Background: Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are increasingly frequent. The inhibition of Cox-1 is thought to be the main mechanism for these reactions. In NSAID sensitive patients, the need to identify a safe alternative drug is a common problem in clinical practice. **Aim:** To assess the tolerability of Cox-2 inhibitors (meloxicam, celecoxib and rofecoxib) as alternative drugs in a group of NSAID sensitive patients. **Methods:** We studied 83 NSAID sensitive patients, 59% female, mean age 39.6 ± 14.1 years. The most common implicated drugs were salicylates (52%) and diclofenac (16%). Cutaneous reactions were reported by 52 (63%) of the subjects (urticaria in 7; angioedema in 14; urticaria/angioedema in 18; maculopapular rash in 9 and maculopapular rash/angioedema in 4), both cutaneous and respiratory symptoms by 14 (17%), respiratory symptoms by 5 (6%) and anaphylactic reactions by 12 (14%). We performed 104 single-blind, placebo-controlled oral challenges (SBPCOC) with Cox-2 inhibitors. **Results:** Forty-four percent were atopic and 27% had personal history of other drug sensitivity, mainly to antibiotics (18%). Forty percent of the patients were sensitive to only one NSAID. We performed: 68 SBPCOC with meloxicam, 13 positive reactions (12 cutaneous reactions, 1 respiratory reaction); 32 SBPCOC with rofecoxib, 3 positive reactions (cutaneous) and 4 SBPCOC with celecoxib. **Conclusions:** In our study we found 19% of reactions to meloxicam, 9% to rofecoxib and 75% to celecoxib. It has to be emphasized that we only performed 4 SBPCOC with the later. Although Cox-2 inhibitors are considered safe alternatives in NSAID sensitive patients there are still conflicting data, suggesting that further studies are needed to evaluate their safety.

Key-Words: NSAIDs, hypersensitivity, COX-2 inhibitors, tolerability.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são inibidores da cicloxigenase (Cox) com propriedades analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e anti-trombóticas. Devido à sua ampla e crescente utilização, não é de estranhar que sejam uma das classes de fármacos mais frequentemente implicada em reacções adversas, incluindo as de hipersensibilidade¹. A inibição da Cox-1, uma das isoformas já identificadas desta enzima, parece ser responsável pelos efeitos adversos destes fármacos, incluindo os efeitos gastrointestinais, em contraste com a inibição da Cox-2, responsável pelos seus efeitos terapêuticos, analgésicos e anti-inflamatórios².

Diversos termos são utilizados para descrever as reacções aos AINEs, tais como intolerância, idiosincrasia, reacções pseudo-alérgicas ou de hipersensibilidade.

De acordo com a actual classificação proposta pelo Comité de Nomenclatura da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, nas reacções de hipersensibilidade os sintomas e/ou sinais são reprodutíveis quando há exposição a um dado estímulo (p. ex., fármaco), numa

dose tolerada por indivíduos normais. Consideram-se alérgicas aquelas em que se demonstre um mecanismo imunológico subjacente, mediado por anticorpos ou por células, e não alérgicas todas as outras³.

Em 2001, Stevenson et al., com o objectivo de sistematizar este grupo complexo de reacções aos AINEs, propuseram a seguinte classificação: asma e rinite induzidas por AINEs; urticária/angioedema induzidos por AINEs; urticária/angioedema induzidos por um único AINE; urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINEs; anafilaxia induzida por um único AINE; reacção mista induzida por um único AINE; apresentações raras, como meningite asséptica e pneumonite de hipersensibilidade (Quadro 1)⁴.

Mais recentemente, Quiralte et al., com base nos mesmos três critérios de classificação utilizados por Stevenson et al. (tipo de manifestações clínicas, padrão de reactividade cruzada entre os diferentes AINEs e doenças do foro alérgico concomitantes), propuseram uma nova classificação (Quadro 2). As principais diferenças desta classificação advêm do facto de estudarem um maior número de doentes e, conseqüentemente, identificarem outros subgrupos⁵.

Quadro 1. Classificação das reacções aos AINEs (modificado de Stevenson et al.)⁴

Descrição das reacções	Doenças concomitantes	Reactividade cruzada	Outras denominações
Asma e rinite induzidas por AINEs	Asma/polipose nasal/sinusite	Sim	Intolerância induzida por aspirina, hipersensibilidade
Urticária/angioedema induzidos por AINEs	Urticária crónica idiopática	Sim	Urticária/angioedema aguda/crónica
Urticária/angioedema induzidos por um único AINE	Nenhuma	Não	Urticária/angioedema agudos
Urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINEs	Nenhuma	Sim	Urticária aguda
Anafilaxia induzida por um único AINE	Nenhuma	Não	Anafilactóide
Reacção mista induzida por um único AINE	Asma, rinite, urticária ou nenhuma	Não ou Sim	Asma e urticária

Quadro 2. Classificação das reacções aos AINEs (modificado de Quiralte et al.)⁵

Tipo/Subtipo	Denominação	Doenças concomitantes	Reactividade cruzada
1	Asma com/sem reacção naso-ocular	Rinite e asma com/sem polipose naso-sinusal	Sim
2	Reacção naso-ocular	Rinite	Sim
3	Urticária ou angioedema		
3a	Forma selectiva		Não
3b	Forma múltipla		Sim
3c	Forma infanto-juvenil: angioedema peri-orbitário isolado	Doença atópica (rinite ou asma), SRIA*	Sim
3d	Forma crónica	Urticária crónica	Sim
4	Exantema não urticariforme		Sim
5	Reacção cutânea e respiratória	Doença atópica (rinite ou asma)	Sim
6	Reacção anafilactóide		
6a	Forma selectiva		Não
6b	Forma múltipla		Sim

* Síndrome de reacção por ingestão de alimentos contaminados por ácaros.

A prevalência de reacções de hipersensibilidade a AINEs na população geral é inferior a 1%^{1,6}, estando, no entanto, descritas prevalências superiores em grupos de risco, nomeadamente em doentes com asma ou urticária crónica (23-28%)⁷. A associação entre atopia e hipersensibilidade a AINEs foi sugerida por diversos autores, embora esta

possível relação não se encontre claramente esclarecida¹. A atopia e as reacções anafilactóides induzidas pelo ácido acetilsalicílico (AAS) parecem representar factores de risco relevantes para intolerância a AINEs alternativos⁸.

A informação disponível acerca da reactividade cruzada entre os inibidores clássicos da Cox e os actuais inibidores da Cox-2 e, consequentemente, sobre a segurança destes últimos, não é consensual.

O objectivo deste estudo foi avaliar a tolerância aos inibidores da Cox-2, num grupo de doentes com reacções induzidas pelos inibidores clássicos da Cox. A identificação de um anti-inflamatório alternativo é fundamental na adequada orientação destes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foram incluídos todos os doentes com história de reacções cutâneas, respiratórias ou anafilácticas, desencadeadas por um ou mais AINEs, todos submetidos a provocação oral com os inibidores da Cox-2, como fármacos alternativos, de 2001 a 2003.

A população estudada consistiu em 83 doentes, 49 (59%) do sexo feminino, idade média (\pm desvio padrão) de 39,6 (\pm 14,1 anos). Os doentes foram questionados quanto a antecedentes pessoais e familiares de atopia e hipersensibilidade a fármacos.

Todos os doentes foram submetidos a testes cutâneos por picada (TCP) com uma bateria *standard* de alergénios inalantes comuns (ALK-Abelló®).

Provocação oral

Por questões éticas, apenas foram realizadas provocações orais com fármacos alternativos.

O intervalo de tempo entre a última reacção e a prova de provocação foi superior a 6 semanas. Nenhum dos doentes apresentava sinais ou sintomas respiratórios ou cutâneos no dia da provocação.

Os anti-histamínicos e os corticoesteróides sistémicos foram descontinuados 1 e 3 semanas antes da provocação, respectivamente. Os β -bloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram descontinuados, pelo menos 48 h antes da provocação oral.

Todos os doentes assinaram o consentimento informado, após a explicação detalhada dos riscos e benefícios inerentes à prova de provocação.

Foram realizadas provas de provocação oral com ocultação simples, controladas por placebo (SBPCOC) com um ou mais inibidores da Cox-2, meloxicam (Movalis®, Boehringer Ingelheim), rofecoxib (Vioxx®, Merck Sharp & Dome) e celecoxib (Celebrex®, Pfizer).

O protocolo de provocação consistiu na administração de 2 doses de placebo, com intervalo de 30 minutos. Na ausência de reacção, administraram-se doses crescentes do fármaco alternativo, com o mesmo intervalo de tempo, até atingir uma dose cumulativa de 15mg para o meloxicam (1,875mg; 1,875mg; 3,75mg; 7,5mg), 12,5mg para o rofecoxib (3,125mg; 3,125mg; 6,25mg) e 200mg para o celecoxib (50mg; 50mg; 100mg).

As provocações foram consideradas positivas sempre que surgiu pelo menos uma das seguintes manifestações: eritema, com ou sem prurido, urticária, angioedema, rinorreia, obstrução nasal, espirros múltiplos, tosse, pieira, dispneia, queda de 20% do débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) basal ou hipotensão.

Os doentes permaneceram em vigilância em meio hospitalar durante 4 horas após a administração da última dose e foram reavaliados às 24 horas, para excluir reacções tardias.

Nos casos em que a provocação foi positiva, foi realizada

provocação com outro fármaco alternativo, com um intervalo de tempo mínimo de 15 dias.

RESULTADOS

Atopia

Dos 83 doentes estudados, 44% eram atópicos. Quinze doentes (20%) tinham diagnóstico de rinite, 12 (16%) de asma, 9 (12%) de asma e rinite e 6 (8%) de urticária. Dezanove (27%) referiam história de hipersensibilidade a outros fármacos, nomeadamente a antibióticos (18%).

Relativamente aos antecedentes familiares, 20 (36%) referiram história de atopia e 5 (9%) de hipersensibilidade a fármacos.

Reacções de hipersensibilidade a AINEs

Os fármacos mais frequentemente implicados foram os salicilatos (52%) e o diclofenac (16%). Em 40% dos casos foi referida reacção apenas a um AINE.

As reacções descritas foram: cutâneas em 52 (63%) doentes (urticária em 7; angioedema em 14; urticária/angioedema em 18; rash maculopapular em 9 e rash maculopapular/angioedema em 4); cutâneas e respiratórias em 14 (17%); respiratórias em 5 (6%) e anafilácticas em 12 (14%) doentes. As reacções eram imediatas em 57 (81%) casos, semi-retardadas em 8 (11%) e tardias em 5 (7%). Não foi possível estabelecer uma relação temporal entre a reacção e a ingestão do fármaco suspeito em 13 casos.

Provocação oral

Aos 83 doentes estudados foram realizadas um total de 104 provas de provocação oral: 68 com meloxicam, 32 com rofecoxib e 4 com celecoxib. Dezoito doentes foram submetidos a provocação oral com mais do que um inibidor da Cox-2, 15 com meloxicam e rofecoxib e 3 com meloxicam, rofecoxib e celecoxib.

Das 104 provocações orais, 19 (18%) foram positivas: 13 dos 68 doentes testados com o meloxicam (19%), 3 dos 32 doentes testados com o rofecoxib (9%) e em 3 dos 4

Quadro 3. Tipo de reacção às provas de provocação oral

Reacções positivas (n)	Reacções cutâneas (n)		Reacções respiratórias (n)
	Rash maculopapular	Urticária/angioedema	
Meloxicam (13)	10	2	1
Rofecoxib (3)	3	0	0
Celecoxib (3)	2	1	0

testados com o celecoxib (75%). Todas as reacções observadas foram cutâneas, com excepção de um caso com manifestações respiratórias (meloxicam). No Quadro 3 encontram-se sumarizadas as reacções observadas.

DISCUSSÃO

A escolha de um anti-inflamatório alternativo em doentes com história de hipersensibilidade a AINEs é um problema comum na prática clínica.

Optamos por não realizar prova de provocação oral com o fármaco suspeito, não só por questões éticas, mas também de acordo com as recomendações actuais, que sugerem a realização de provas de provocação com os fármacos suspeitos apenas em casos seleccionados, e não como prática corrente⁹. Tal como em estudos prévios, o diagnóstico baseou-se somente na história clínica, pelo que não podemos determinar a percentagem de doentes com hipersensibilidade a AINEs confirmada¹⁰. No entanto, esta questão parece ultrapassada pelo facto de se tratar de uma amostra razoável.

Relativamente ao meloxicam, 13 das 68 provocações orais realizadas foram positivas (19%). Na literatura, os dados referentes a este fármaco são discrepantes, variando entre 0 e 17% as reacções positivas após provocação oral¹⁰⁻¹⁴.

Quarantino et al. estudaram 177 doentes com intole-

rância a AINEs, que foram submetidos a provocação oral com dose cumulativa de 7,5mg de meloxicam, com apenas 2 reacções positivas (1,1%)¹⁰. Resultados semelhantes (1,35%) foram obtidos por Nettis et al. numa população de 148 doentes submetidos a provocação oral com a mesma dose cumulativa deste fármaco¹².

Sánchez Borges et al. publicaram uma série de 110 doentes em que verificaram uma maior frequência de reacções positivas (17,3%), quando submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 15mg de meloxicam¹⁴.

Gala Ortiz et al., em 20 doentes submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 22,5mg de meloxicam, não observaram qualquer reacção. De referir que este é o único estudo em que utilizaram doses superiores à dose terapêutica recomendada¹¹.

Consideramos que estas discrepâncias podem relacionar-se não só com a selecção dos doentes e a interpretação dos resultados, bem como com os diferentes protocolos de provocação utilizados, com distintas doses cumulativas do fármaco em questão.

No nosso estudo, o rofecoxib não foi tolerado por 3/32 (9%) doentes. Estudos publicados relativos a este fármaco são também contraditórios. Alguns autores defendem tratar-se de um fármaco seguro, demonstrando tolerância em 99 a 100% dos doentes com intolerância a AINEs, utilizando doses cumulativas entre 25 e 50mg de rofecoxib^{7,15-19}.

Sánchez Borges et al.¹⁴ e Karakaya et al.¹³ obtiveram resultados semelhantes aos nossos, 3% e 6,7%, utilizando doses cumulativas de 25mg e 31,25mg, respectivamente.

Nettis et al., em 182 doentes submetidos a provocação oral com uma dose cumulativa de 25mg de rofecoxib, não observaram qualquer reacção. Avaliaram ainda a tolerância a este fármaco a longo prazo, após 3 anos, tendo verificado que, dos 131 (72%) doentes reexpostos, apenas 7 (5%) referiram reacções cutâneas ao rofecoxib²⁰.

Num estudo recente que pretendeu comparar a tolerância ao rofecoxib (50mg) e valdecoxib (40mg) em 28 doentes, Sánchez Borges et al. concluem que ambos os

fármacos são seguros, desencadeando reacções em apenas 7% e 4%, respectivamente²¹.

Outros autores^{22,23} advogam não se tratar de um fármaco muito seguro, uma vez que verificaram com maior frequência reacções positivas (18% a 28,7%). De referir o estudo de Matucci et al., em que foram seleccionados apenas doentes altamente sensíveis a AINEs, o que pode de algum modo justificar uma percentagem tão elevada de doentes intolerantes ao rofecoxib²³.

Salientamos o facto de, no nosso estudo, dos 18 doentes que foram submetidos a provocação oral com mais do que um inibidor da Cox-2, 9 (50%) toleraram o rofecoxib, após uma prova positiva com o meloxicam, versus 3 (17%) que demonstraram intolerância a ambos os fármacos, o que sugere um melhor perfil de segurança do rofecoxib.

Os resultados obtidos em relação ao celecoxib (3/4 doentes; 75% de reacções positivas) não nos parecem relevantes, visto tratar-se de uma pequena amostra. À semelhança destes resultados, Sánchez Borges et al., num estudo comparativo entre os diferentes inibidores da Cox-2, demonstram uma frequência de intolerância ao celecoxib de 33% (10/30 doentes)¹⁴. No entanto, consideramos imperioso avaliar melhor a sua tolerância, dado que se encontram descritas na literatura diversas reacções graves a este fármaco, em particular situações de anafilaxia²⁴⁻²⁶.

CONCLUSÃO

Apesar de os inibidores da Cox-2 serem considerados fármacos alternativos em doentes com reacções de hipersensibilidade a AINEs, a discrepância entre os diversos dados justifica a realização de estudos populacionais mais abrangentes e estandardizados, para avaliar correctamente o seu perfil de segurança.

Actualmente, outra questão se coloca quanto a esta classe de fármacos, mesmo em relação aos mais recentes (etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib e valdecoxib), uma vez que o seu perfil de segurança cardiovascular tem suscitado

dúvidas, conduzindo à retirada do mercado do rofecoxib, fármaco este que, segundo o que foi exposto, parece ser dos mais seguros em doentes com hipersensibilidade a AINEs.

BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.
2. Kruse R, Ruzicka T, Grewe M. Intolerance reactions due to the selective cyclooxygenase type II inhibitors rofecoxib and celecoxib. Results of oral provocation tests in patients with NSAID hypersensitivity. *Acta Derm Venereol* 2003;83:183-5.
3. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, et al. Position paper: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
4. Stevenson D, Sánchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177-80.
5. Quirarte J, López-Pacual E, Palacios L, et al. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 2004;19: 185-94.
6. Settmane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1998;42:493-8.
7. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002;32:397-400.
8. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554-8.
9. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Position paper: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
10. Quarantino 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;84:613-7.
11. Gala Ortiz G, Fernández Ordóñez R. Tolerancia a meloxicam en pacientes intolerantes a antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:275-9.
12. Netti E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A. Meloxicam in hypersensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2001;56:803-4.

13. Karakaya G, Fuat Kalyoncu A. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol et Immunopathol* 2000;28:319-21.
14. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez C. Tolerability to new Cox-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-4.
15. Montalvo S, Dávila I, Laffond E, Moreno E, Lorente F. Tolerancia de rofecoxib en pacientes com reacciones a AINEs. *Allergol Immunol Clin* 2003;18:214-6.
16. Quiralte J, San Pedro BS, Florido JF. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:63-6.
17. Nettis E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:331-4.
18. Valero A, Baltasar M, Enrique E, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy* 2002;57:1214-5.
19. Perrone MR, Artesani MC, Viola M, et al. Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a study of 216 patients and literature review. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:82-6.
20. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Short-term and long-term tolerability of rofecoxib in patients with prior reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:29-33.
21. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:34-8.
22. Asero R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy* 2001;56:916-7.
23. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, et al. Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy* 2004;59:1133-4.
24. Levy M, Fink J. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:72-3.
25. Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002;359:852-3.
26. Marques S, Milpied B, Foulc P, Barbarot S, Cassagnau E, Stalder JF. Severe cutaneous drug reactions to celecoxib (Celebrex). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1051-5.