

Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides em doentes asmáticos com idade pediátrica

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity in pediatric patients with asthma

Data de recepção / Received in: 24/12/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/03/2012

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (4): 273-280

Gisela Calado¹, João Gaspar Marques², Marta Chambel², Pedro Martins^{2,3}, Paula Leiria Pinto^{2,4}

¹ Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

² Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

³ Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa, CEDOC

⁴ Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa, CEDOC

RESUMO

Introdução: Os dados publicados sobre a frequência de hipersensibilidade (HS) a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes asmáticos são discrepantes, sendo escassos na população pediátrica. O objectivo deste estudo foi avaliar a frequência de HS a AINEs, reportada por inquérito telefónico em doentes asmáticos com idade pediátrica. **Métodos:** Incluíram-se os doentes com idades entre 6 e 17 anos com clínica de asma confirmada por prova de broncodilatação positiva, realizada no período entre 1 de Agosto de 2008 e 30 de Novembro de 2010. Aplicou-se um inquérito telefónico para questionar sobre alguma reacção adversa a fármacos, nomeadamente a AINEs. Perante o reportar de reacção adversa a AINEs, detalhava-se fármaco envolvido, idade na primeira reacção, manifestações clínicas, intervalo entre a toma e o início da reacção, reprodutibilidade, evicção do fármaco implicado e tolerância de fármacos alternativos. **Resultados:** Foram seleccionados, por prova de broncodilatação positiva, 184 doentes. Foi possível aplicar o inquérito a 111/184 (60,3%). A maioria (59,4%) era do género masculino, com $11 \pm 3,1$ anos. Nove doentes (8,1%) reportaram reacção de HS a AINEs, reprodutível em três. A primeira reacção ocorreu com uma idade mediana de 2 anos ($P_{25}:1,8; P_{75}:5,75$), abaixo dos 10 anos em todos os doentes. O ibuprofeno foi o fármaco implicado em

todos os casos, sendo o paracetamol usado em alternativa. Todos descreveram reacções imediatas, com as seguintes manifestações: respiratória (7), cutânea (3), gastrointestinal (1). A frequência reportada de sintomas respiratórios como manifestação de reacção de HS a AINEs nesta amostra de doentes asmáticos foi de 6,3% (7/111). Quatro doentes (3,6%) estavam sob evicção de AINEs apesar de negarem qualquer reacção de HS prévia. **Conclusões:** A frequência reportada de HS a AINEs contraria os dados que descrevem estas reacções como infrequentes abaixo dos 10 anos de idade. O paracetamol parece ser uma alternativa segura.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteróides, asma, doença respiratória exacerbada pela aspirina, hipersensibilidade, idade pediátrica.

ABSTRACT

Background: Published data on the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) hypersensitivity in asthmatic patients are very discrepant, being scarce in pediatric patients. Our aim was to estimate the frequency of NSAIDs hypersensitivity, reported by phone enquiry, in asthmatic patients with pediatric age. **Methods:** We included all the pediatric patients (6-17 years) with clinical diagnosis of asthma, confirmed by a positive bronchodilation test performed during the period between 1st August of 2008 and 30th November of 2010. A phone inquiry was applied to ask about the occurrence of a drug adverse reaction, namely to NSAIDs. When a NSAIDs adverse reaction was confirmed, further details were asked: drug involved, age at the first reaction, clinical symptoms, time between drug intake and onset of symptoms, reproducibility of reaction, eviction of the culprit drug and tolerance of some alternative. **Results:** A positive bronchodilation test was found in 184 patients. It was possible to apply our phone enquiry to 111/184 (60.3%). The majority (59.4%) were boys, with 11 ± 3.1 years. Nine patients (8.1%) reported a hypersensitivity reaction to NSAIDs, which were reproducible in 3. The first reaction occurred at a median age of 2 years ($P_{25}: 1.8; P_{75}: 5.75$), below 10 years old in all patients. In all cases ibuprofen was the involved drug and paracetamol was tolerated. All patients reported immediate reactions, with the following clinical manifestations: respiratory (7), cutaneous (3), and gastrointestinal (1). The reported frequency of respiratory symptoms as clinical manifestation of adverse reaction to AINEs among these asthmatic patients was 6.3% (7/111). Four patients (3.6%) were on eviction of NSAIDs, although they have never had any adverse reaction. **Conclusions:** The reported frequency of AINEs hypersensitivity goes against data that describes these reactions as infrequent below 10 years old. Paracetamol seems to be a safe alternative.

Keywords: Aspirin-exacerbated respiratory disease, asthma, hypersensitivity, non steroidal anti-inflammatory, pediatric patients.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são a segunda causa mais frequente de reacções de hipersensibilidade (HS) a fármacos, depois dos antibióticos beta-lactâmicos, o que resulta em parte do seu elevado consumo pela população geral¹. Denominam-se reacções de HS as reacções adversas imprevisíveis resul-

tantes da exposição a doses habitualmente toleradas de um determinado fármaco². Estas constituem uma pequena fracção do largo espectro de reacções adversas a fármacos e podem classificar-se em alérgicas ou não alérgicas.

De uma forma simplificada, os mecanismos de HS aos AINEs podem ser de dois tipos: 1) dependente da dose e da potência inibidora sobre a ciclooxigenase (COX)-1, com desvio do metabolismo do ácido araquidónico no sentido

da via da 5-lipoxigenase, diminuindo os níveis de prostaglandinas anti-inflamatórias (especialmente a prostaglandina (PG) E₂) e aumentando os níveis de cisteinil-leucotrienos; este é o mecanismo responsável pela reactividade cruzada entre AINEs e o mais frequente (ex. doença respiratória exacerbada pela aspirina – DREA, urticária / angioedema em doentes com ou sem urticária crónica); 2) independente da dose, específico de um só fármaco ou família, mediado por um mecanismo imunológico e com o necessário período de sensibilização prévio, presente em aproximadamente 1-2% dos doentes que tomam AINEs^{3,4}.

A prevalência de HS a AINEs na população geral varia entre 0,6-2,5%^{1,5,6}, sendo semelhante quando se considera uma população com idade pediátrica⁷, embora com predomínio de reacções cutâneas neste grupo etário⁴. Esta prevalência aumenta em alguns subgrupos de doentes, estando descrita em 20-40% dos doentes com urticária crónica⁸, 36% dos doentes com polipose nasossinusal⁹ e numa percentagem variável de doentes com asma brônquica (AB). Neste último subgrupo, a prevalência de HS a AINEs é muito discrepante entre estudos, variando de acordo com a metodologia usada, nomeadamente com o grupo etário e com os critérios usados para definir o diagnóstico de AB e de HS a AINEs (história clínica ou prova de provocação). Assim, quando definida pela história clínica, a prevalência de HS a AINEs em doentes asmáticos varia entre 3-16%⁹⁻¹¹, aumentando para 6,8-19% quando diagnosticada por prova de provocação^{10,11}. Em crianças asmáticas com idade inferior a 10 anos, esta prevalência foi reportada como infrequente, enquanto entre os 10 e os 20 anos foi de 10%⁴. Numa metanálise de 5 estudos com doentes asmáticos em idade pediátrica (0-18 anos), a prevalência de HS a AINEs comprovada por prova de provocação oral com ácido acetilsalicílico (AAS) foi de 5% (0-14%)¹². A noção geral é a de que a HS a AINEs em idade pré-escolar é extremamente rara, com a prevalência nos adolescentes a aproximar-se da dos adultos¹³. Contudo, na idade pediátrica, os dados publicados são escassos.

O objectivo deste estudo foi avaliar a frequência de HS a AINEs, reportada por inquérito telefónico em doentes com idade pediátrica e AB confirmada por prova de broncodilatação positiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Procedeu-se a uma análise retrospectiva das espirometrias efectuadas no período de 1 de Agosto de 2008 a 30 de Novembro de 2010. Incluíram-se todos os doentes com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos, com clínica de AB de acordo com os critérios do GINA 2007¹⁴, confirmada por prova de broncodilatação positiva.

Estudo funcional respiratório

As espirometrias foram realizadas num pneumotacógrafo Vitalograph Compact®, no Laboratório de Função Respiratória do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia. As provas de broncodilatação foram consideradas positivas quando, após administração de 400 µg de salbutamol em câmara expansora, se verificou um aumento do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) ou da capacidade vital forçada (FVC) ≥ 12% e 200 mL.

Questionário

Todos os pais / cuidadores dos doentes que cumpriam os critérios de inclusão foram contactados por via telefónica e inquiridos sobre a ocorrência de reacções adversas a fármacos, nomeadamente a AINEs. Sempre que uma reacção adversa a AINEs era reportada, eram questionados mais detalhes: o motivo da toma, o AINE implicado, a idade da criança aquando da primeira reacção e caracterização da mesma (tempo de início após a toma e manifestações clínicas), a toma posterior do mesmo fármaco e eventual reprodutibilidade da reacção, se estavam sob evicção do fármaco implicado e se toleravam algum AINE alternativo.

Recolha de dados através da consulta de processos

A colheita de dados demográficos e clínicos foi complementada através da consulta do processo clínico dos doentes que responderam ao inquérito telefónico. Consideraram-se atópicos os doentes com sensibilização

documentada (através de doseamento de IgE específica sérica ou através de testes cutâneos por picada) a pelo menos um dos aeroalergénios ou alimentos testados².

RESULTADOS

Durante o período de 1 de Agosto de 2008 a 30 de Novembro de 2010, 184 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos e com clínica de AB apresentaram, pelo menos, uma prova de broncodilatação positiva. Foi possível aplicar o inquérito telefónico a 111/184 (60,3%), sendo que nos restantes 39,7% os números estavam indisponíveis, incorretos ou as chamadas não foram atendidas. Em 6 dos 111 doentes contactados não foi possível consultar o processo por dados insuficientes na sua identificação. Dos 105 restantes não foi possível aceder ao resultado dos testes de sensibilidade cutânea por picada em 2 por não estarem disponíveis no processo. A caracterização demográfica e clínica dos 111 doentes encontra-se no Quadro I.

Dos 111 doentes inquiridos, 11 (9,9%) reportaram pelo menos uma reacção adversa a fármacos: 9 com AINEs, 4 com antibióticos beta-lactâmicos e um com aminofilina. Em 3 destes 11 doentes foi reportada reacção adversa a dois fármacos, um AINE e um antibiótico beta-lactâmico.

Assim, neste grupo de doentes, observámos uma frequência de reacções adversas a AINEs de 8,1% (9/111), todas sugestivas de reacções de HS. Dos 9 doentes com reacções reportadas aos AINEs, 3 confirmaram a sua reprodutibilidade noutra ocasião. Em todas as reacções o ibuprofeno foi o AINE implicado, tendo sido administrado por febre. À data do inquérito telefónico, todos os doentes se encontravam sob evicção de ibuprofeno, tolerando paracetamol. Todas as reacções descritas foram imediatas (em menos de 1 hora após a toma), tendo em 7 ocorrido nos primeiros 30 minutos após a toma. Cinco doentes apresentaram manifestações respiratórias de forma isolada: em 3 o ibuprofeno foi o factor desencadeante de uma exacerbação de asma (2 referiram reprodutibilidade da reacção) e noutros 2 foi factor de agravamento de uma exacerbação já estabelecida. Um doente com mais de duas reacções adversas ao

Quadro I. Caracterização demográfica e clínica dos 111 doentes que responderam ao inquérito telefónico

Género masculino, n (%)	66/111 (59,4%)
Idade à data de realização da espirometria (média \pm desvio-padrão, anos)	11 \pm 3,1
Atopia, n (%)	93/103 (90,3%)
Sensibilização a aeroalergénios	91/103 (88,3%)
Ácaros, n (%)	89/103 (86,4%)
Pólenes, n (%)	39/103 (37,9%)
Gramíneas, n (%)	33/39 (84,6%)
Ervas, n (%)	11/39 (28,2%)
Árvores, n (%)	14/39 (35,9%)
Epitélios, n (%)	26/103 (25,2%)
Fungos, n (%)	2/103 (1,9%)
Comorbilidades	
Rinite	70/105 (66,7%)
Conjuntivite	26/105 (24,8%)
Sinusite	4/105 (3,8%)
Eczema atópico	10/105 (9,5%)
Alergia alimentar	6/105 (5,7%)
Reacção adversa a outros grupos de fármacos	11/105 (10,5%)

Quadro 2. Dados demográficos e clínicos dos 9 doentes que reportaram reacção de HS a AINEs

Género masculino, n (%)	6 (66,7%)
Idade à data de realização da espirometria (média ± desvio-padrão, anos)	9,7 ± 2,2
Atopia, n (%)	8 (88,9%)
Sensibilização a aeroalergénios	7 (77,8%)
Ácaros, n (%)	6 (66,7%)
Pólenes, n (%)	4 (44,4%)
Gramíneas, n (%)	3 (75%)
Ervas, n (%)	2 (66,7%)
Árvores, n (%)	1 (33,3%)
Epitélios, n (%)	1 (11,1%)
Fungos, n (%)	1 (11,1%)
Comorbilidades	
Rinite	8 (88,9%)
Conjuntivite	3 (33,3%)
Sinusite	1 (11,1%)
Eczema atópico	1 (11,1%)
Alergia alimentar	3 (33,3%)

ibuprofeno referiu vômitos em todos os episódios, com sintomas respiratórios associados apenas quando a toma ocorreu durante uma exacerbação de asma, com noção de agravamento clínico. Dois doentes apresentaram urticária aguda isolada; por fim, num doente foi descrito quadro concomitante de urticária aguda e início de exacerbação de asma. As reacções de HS a AINEs ocorreram com uma idade mediana de 2 anos (P_{25} : 1,8 anos; P_{75} : 5,75 anos), variando entre os 9 meses e os 9 anos. Os dados demográficos e clínicos destes 9 doentes encontram-se no Quadro 2.

Dos 111 doentes, 4 (3,6%) estavam sob evicção de AINEs por recomendação de terceiros, dado o diagnóstico de asma, apesar de negarem qualquer reacção adversa prévia com este grupo farmacológico.

DISCUSSÃO

Apesar de descritas como mais frequentes em adultos, as reacções de HS a AINEs podem surgir em qualquer idade⁴, sendo estes fármacos de uso comum em idade

pediátrica, sobretudo no tratamento de processos febris e inflamatórios agudos.

A frequência reportada de HS a AINEs no nosso estudo (8,1%), cujas reacções ocorreram abaixo dos 10 anos em todos os doentes, aproxima-se daquela apontada para o grupo etário dos 10 aos 20 anos (10%)⁴, contrariando os dados que descrevem as reacções de HS a AINEs como infrequentes em crianças asmáticas com idade inferior a 10 anos.

Os sintomas respiratórios foram a manifestação mais reportada pelos pais / cuidadores dos nossos doentes, estando presentes em 7/9 (77,8%), sendo que em 5 (55,6%) foram a única manifestação de HS ao ibuprofeno. Por outro lado, as manifestações cutâneas foram apontadas por 3/9 (33,3%). Estes resultados vão ao encontro do predomínio dos sintomas respiratórios em doentes asmáticos descrito na literatura, enquanto os sintomas cutâneos parecem predominar na população geral¹⁵. A prevalência de reacções respiratórias a AINEs em crianças asmáticas varia entre 0-28% em alguns estudos^{12,16-18}. Na nossa amostra, a frequência de reacções respiratórias foi de 6,3% (7/111). Dada

a maior frequência descrita das reacções a AINEs mediadas pela inibição da COX-1 e sendo estes doentes asmáticos, é provável que os sintomas respiratórios reportados correspondam a DREA, embora a confirmação dependa da demonstração de HS cruzada a outros AINEs.

Tendo em conta que nem todos os AINEs estão autorizados para uso pediátrico, não é surpreendente que o ibuprofeno tenha sido o AINE implicado em todas as reacções. Nos últimos anos, o AAS tem sido menos usado neste grupo etário devido à maior frequência de efeitos secundários, nomeadamente a síndrome de Reye, pelo que tem indicações mais restritas (ex. doença de Kawasaki, antiagregante plaquetar)⁴. O paracetamol, com a sua fraca actividade inibidora da COX-1, é considerado como uma boa alternativa terapêutica neste grupo etário, sendo habitualmente tolerado, tal como reportado por todos os nossos doentes. O seu efeito antipirético e analgésico resulta da sua acção a nível do sistema nervoso central, onde inibe selectivamente a COX-3, uma enzima mais recentemente descoberta e que se encontra apenas no cérebro e na espinhal medula¹⁹. Há, contudo, casos descritos de reacções adversas ao paracetamol, quer específicas deste fármaco²⁰, quer por reactividade cruzada com outros AINEs²¹. A incidência de HS cruzada com o paracetamol está estimada em 7% (0-16%) dos doentes com HS a AINEs¹². Casos de DREA por paracetamol estão descritos, sobretudo em doentes intolerantes a doses baixas de AAS, já que a probabilidade de HS ao paracetamol por reacção cruzada com outros AINEs parece estar inversamente relacionada com a dose de AAS necessária para desencadear a reacção^{22,23}.

No nosso estudo, 3,6% dos doentes estavam sob evicção de ibuprofeno por recomendação de terceiros, apesar de nunca terem tido qualquer reacção adversa a AINEs. À medida que as possíveis reacções a AINEs em asmáticos vão sendo do conhecimento geral, verifica-se uma tendência para recomendar a sua evicção neste grupo de doentes, frequentemente desnecessária. Tentando contrariar esta ideia, alguns autores abordaram o efeito broncodilatador dos AINEs em alguns doentes asmáticos, com melhoria da sua sintomato-

logia respiratória²⁴. Apesar do mecanismo responsável por este efeito broncodilatador não estar esclarecido, estudos *in vitro* apoiam a hipótese de os AINEs suprimirem de forma mais significativa a produção monocitária de PGF_{2α} (efeito broncoconstritor) comparativamente à de PGE₂ (efeito broncodilatador)²⁵. No entanto, não há nenhuma diferença clínica que nos permita distinguir estes doentes daqueles que pioram. Em 2001, Levy S *et al* publicaram *guidelines* para o uso de analgésicos em doentes asmáticos²⁶.

Estrada *et al* encontraram um predomínio do género masculino (59,8%) em asmáticos com idade pediátrica²⁷, embora em asmáticos adultos esteja descrita uma maior prevalência do género feminino (61-73,3%)^{28,29}. Apesar de, geralmente, a atopia não constituir um factor de risco para a ocorrência de HS medicamentosa, alguns autores descreveram que a HS a AINEs está positivamente associada com a presença de atopia³⁰. Neste grupo de doentes, o predomínio do género masculino e a elevada frequência de atopia resultam da sua associação com asma no grupo etário pediátrico, não permitindo analisar a sua relação com a HS a AINEs.

Seria importante submeter estes doentes a prova de provocação diagnóstica, de modo a confirmar a verdadeira frequência de HS a AINEs e de DREA. Relativamente à DREA, a sua frequência poderá ficar subdiagnosticada quando baseada na história clínica, comparativamente ao diagnóstico por prova de provocação³¹.

Alguns estudos apontam para que a HS a AINEs seja um factor de risco para uma maior gravidade de AB^{29,32,33}. Este risco é maior no caso de DREA, aumenta com o avançar da idade²⁹ e a evicção de AINEs não impede a persistência e progressão da inflamação da mucosa das vias aéreas ao longo do tempo¹³. Tendo em consideração este factor de risco, os doentes com HS a AINEs confirmada, sobretudo aqueles com DREA, deveriam ser mantidos sob vigilância, de modo a acompanhar a eventual progressão para uma forma mais grave de AB.

Embora a incidência de polipose nasossinusal seja muito rara em crianças com HS a AINEs, a sua prevalência é de 37-61% quando se tornam adultos, sendo importante vigiar o seu aparecimento^{9,27,34}.

CONCLUSÕES

No nosso estudo com doentes asmáticos em idade pediátrica, a frequência reportada de HS a AINEs (8,1%) contraria os dados que descrevem estas reacções como infrequentes abaixo dos 10 anos de idade. Seria importante confirmar esta frequência através da realização de provas de provocação e em estudos de maiores dimensões. Contudo, estes resultados não permitem recomendar a evicção de AINEs nas crianças com asma. O paracetamol parece ser uma alternativa terapêutica segura.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflitos de interesses: Nenhum.

Contacto:

Gisela Calado

Serviço de Imunoalergologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Rua Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

E-mail: gicalado@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Sánchez-Borges M. Clinical management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *WAO Journal* 2008;1:29-33.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
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;87:177-80.
4. Porto Arceo JA. Special features of NSAID intolerance in children. *Allergol Immunopathol* 2003;31:109-25.
5. 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;28:717-22.
6. Szczeklik A, Sanak M, Niz E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
7. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980;35:49-54.
8. James J, Warin RP. Chronic urticaria: the effect of aspirin. *Br J Dermatol* 1970;82:204-5.
9. Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW. Aspirin intolerance and asthma. A clinical and immunological study. *Ann Inter Med* 1969;71:479-96.
10. Chaffe FH, Settipane GA. Aspirin intolerance. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:193-9.
11. Castillo JA, Picado C. Prevalence of aspirin intolerance in asthmatics treated in a hospital. *Respiration* 1986;50:153-7.
12. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328(7437):434.
13. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (updated). Global Initiative for Asthma (GINA). Available at: www.ginasthma.org.
15. Karakaya G, Demir AU, Kalyoncu AF. From analgesic intolerance to analgesic induced asthma: are there some determinants? *Allergol et Immunopathol* 2000;28:229-37.
16. Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975;56:443-8.
17. Short JA, Barr CA, Palmer CD, Goddard JM, Stack CG, Primhak RA. Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia* 2000;55:334-7.
18. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-80.
19. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-31.
20. Vidal C, Pérez-Carral C, González-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:320-1.
21. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174-7.
22. Barles PG, Duce F, Portillo JR, Perez J, Escuer JL. Adverse reaction to acetaminophen as an alternative analgesic in AAS triad. *Allergol et Immunopathol* 1988;16:321-5.
23. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirine-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.

24. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Nizankowska E. Asthma relieved by aspirin and other cyclo-oxygenase inhibitors. *Thorax* 1978;33:664-5.
25. Okazaki T, Ilea VS, Rosario NA, Reisman RE, Arbesman CE, Lee JB, et al. Regulatory role of prostaglandin E in allergic histamine release with observations on the responsiveness of basophil leukocytes and the effect of acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:360-6.
26. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001;24:829-41.
27. Estrada RJL, Florido LJF, Belchi HJ. Asthma in children and ASA intolerance. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993;3:315-20.
28. Abrishami MA, Thomas J. Aspirin intolerance – a review. *Ann Allergy* 1977;39:28-37.
29. Kasper L, Stadek K, Bochenek G, Duplaga M, Szczeklik A. Prevalence of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the population of adult asthmatics in Poland based on an epidemiological questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:431-9.
30. Sanchez-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.
31. Sampson A. Drug-induced asthma: NSAIDs, betablockers, and ACE inhibitors. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (Eds.). *Difficult Asthma*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999;127-45.
32. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-18.
33. Kupczyk M, Kuprys I, Górski P, Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:453-8.
34. Tan Y, Collins-Williams C. Aspirin-induced asthma in children. *Ann Allergy* 1982;48:1-5.