

# Provocação com inibidores da ciclooxigenase-2: Percepção dos resultados e rentabilidade clínica

## *Drug challenge tests with cyclooxygenase-2 inhibitors: Perception of the results and clinical utility*

Data de receção / Received in: 25/06/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/07/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (4): 343-358

Sara Pereira da Silva<sup>1</sup>, Susana Lopes da Silva<sup>1,2</sup>, Isabel Mascarenhas<sup>1</sup>, Anabela Lopes Pregal<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1,2</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia/ *Immunoallergy Department*, Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa/ *Faculty of Medicine – University of Lisbon*

### RESUMO

As provas de provocação são o *gold standard* no diagnóstico de hipersensibilidade (HS) a fármacos e ocupam parte significativa da actividade em Hospital de Dia de Imunoalergologia. **Objectivos:** Avaliar o conhecimento dos doentes submetidos a prova de provocação com AINE inibidores da enzima ciclooxigenase 2 (COX<sub>2</sub>) com resultado imediato negativo e conhecer a utilidade clínica desta prova. **Métodos:** Seleccionámos 94 doentes com pelo menos uma prova de provocação com inibidores da COX<sub>2</sub> com resultado imediato negativo realizada no período compreendido entre Janeiro/2005 e Janeiro/2007. Os respectivos processos clínicos foram revistos e cada doente foi submetido a inquérito telefónico sobre as provas efectuadas, resultados obtidos, posse de informação escrita sobre os fármacos que pode tomar, utilização ulterior destes fármacos e respectiva tolerância. **Resultados:** Os doentes foram divididos em dois grupos: A – história clínica muito sugestiva de HS a AINE (61 doentes); B – HS a AINE pouco provável (30). Três provas revelaram-se positivas tardias na análise efectuada, pelo que os doentes foram excluídos. Independentemente do grau de probabilidade da história, apenas cerca de um terço dos doentes (31) recorreu após a prova ao fármaco testado e tolerado, correspondendo sensivelmente à proporção de doentes que reteve informação relativamente ao nome do

fármaco e resultado da prova. 27/31 dos doentes utilizaram o fármaco dado como alternativa, com tolerância. Os quatro doentes que não toleraram apresentaram reacção semelhante à que tinha motivado a prova, em média após 3,2 tomas consecutivas do fármaco. **Conclusões:** A realização de provas de provocação exige elevado consumo de tempo e recursos humanos. Os resultados que obtivemos alertam para a necessidade de reforçar o esclarecimento dos doentes com HS medicamentosa relativamente aos fármacos que podem ou não utilizar, no sentido de otimizar o benefício da realização das provas de provocação.

**Palavras-chave:** Hipersensibilidade medicamentosa, hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides, provas de provocação, tolerância.

## ABSTRACT

*Drug challenge tests are widely considered the gold-standard for establishing or excluding drug hypersensitivity (DH) and represent an important proportion of our Outpatient Clinic activity. **Objectives:** Evaluate the level of awareness of safe alternative drugs for patients with previous negative drug challenge tests (DCT) to cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and assess the clinical utility of the test. **Methods:** We selected 94 patients from our database with at least one negative drug test to COX-2 inhibitors performed between January 2005 and January 2007. The respective clinical notes were reviewed and each patient had a questionnaire-guided telephone interview. The patients were asked about the results of DCT performed, whether they retained related written information regarding the drugs considered safe for them, if they had since taken them and if they had been well tolerated. **Results:** Patients were divided into two groups: Group A—Clinical history highly suggestive of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (61 patients); Group B—NSAID hypersensitivity less likely (30 patients). Three DCT results were reclassified as late positive and those patients were excluded from the study. Independent of the clinical history, approximately only one third of the patients (31) used the alternative drug, which corresponded somewhat to the proportion of patients that recalled the name of the recommended drug and result of the challenge test. Twenty-seven of the 31 patients had used the recommended alternative drug, with tolerance. The four patients who did not tolerate presented similar symptoms to those that motivated the DCT, appearing, on average, after 3.2 consecutive doses of the drug. **Conclusion:** DCT procedures consume a huge amount of time and human resources. Our results show the need to reiterate the information given to patients with drug hypersensitivity on the drugs they can use after the DCT, to optimise the usefulness of these procedures.*

**Key-words:** Drug hypersensitivity, nonsteroidal anti-inflammatory hypersensitivity, challenge test, tolerance.

## INTRODUÇÃO

**A**spirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são fármacos amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento de diversas patologias. Contudo, a ocorrência de reacções adversas tem sido reportada com alguma frequência<sup>1-3</sup>. Em dois estudos epidemiológicos efectuados em Portugal, 1,9% da população adulta em geral<sup>2</sup> e 4% da população adulta em ambulatório hospitalar<sup>3</sup> autorreportava *alergia* a ácido acetilsalicílico e/ou outros AINE.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e a outros AINE não se encontram completamente esclarecidos. Geralmente estão envolvidos mecanismos não imunológicos, muitas vezes relacionados com tipo e/ou doses dos fármacos utilizados. A inibição da enzima ciclooxigenase 1, desencadeada por estes fármacos, provoca uma redução da produção de prostaglandina E<sub>2</sub>, com consequente aumento na produção de leucotrienos, constituindo um dos mecanismos mais prováveis para as reacções desencadeadas<sup>4</sup>.

Os inibidores selectivos (coxibes) e parcialmente selectivos (nimesulide, meloxicam) da enzima ciclooxigenase 2 (inibidores COX<sub>2</sub>)<sup>5</sup> são um subgrupo de fármacos habitualmente bem tolerados como alternativa nestes doentes, porque permitem que a enzima ciclooxigenase 1 mantenha a sua actividade, pelo menos parcialmente, verificando-se que a sua tolerância habitualmente está relacionada com a selectividade para a ciclooxigenase 2 (COX<sub>2</sub>)<sup>5-13</sup>. A favor deste mecanismo fisiopatológico existem diversos trabalhos recentes a demonstrar o aumento da tolerância a AINE inibidores da COX<sub>2</sub> em doentes com hipersensibilidade a AINE<sup>5-13</sup>.

Os testes cutâneos não são recomendados na investigação da maioria destes doentes e, embora existam avanços recentes importantes nos métodos *in vitro* para o diagnóstico de hipersensibilidade a AINE<sup>14</sup>, estes não se encontram ainda validados, pelo que o recurso a prova de provocação se torna essencial na abordagem destes doentes<sup>15-17</sup>.

## INTRODUCTION

**W**hile aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the clinical practice to treat a range of clinical conditions, adverse reactions to them are commonly reported<sup>1-3</sup>. Two epidemiological studies conducted in Portugal showed that 1.9% of the adult population as a whole<sup>2</sup> and 4% of the adult hospital outpatient population<sup>3</sup> self-reported allergy to acetylsalicylic acid and/or other NSAIDs.

The pathophysiological mechanisms underlying hypersensitivity to acetylsalicylic acid and other NSAIDs still remain to be elucidated. They generally involve non-immunological mechanisms, very often related to the type and/or dose of the drugs in question. Cyclooxygenase-1 inhibition, triggered by these drugs, leads to reduced prostaglandin E<sub>2</sub> production, with consequent increased leukotriene production, being one of the more likely trigger mechanisms of these reactions<sup>4</sup>.

Selective (coxibs) and partially selective (nimesulide, meloxicam) cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2)<sup>5</sup> are a subgroup of NSAIDs, which are usually well tolerated as an alternative by these patients, as they allow cyclooxygenase-1 to continue working at least partially, and their tolerance is usually associated to their selectivity to COX-2<sup>5-13</sup>. Several recent studies showing increased tolerance to NSAID COX-2 inhibitors in patients with hypersensitivity to NSAIDs have supported the idea of this pathophysiological mechanism<sup>5-13</sup>.

Skin tests are not recommended in investigating the majority of these patients and, despite recent advances in *in vitro* methods for diagnosing hypersensitivity to NSAIDs<sup>14</sup>, these are not yet validated, meaning that drug challenge tests (DCT) are essential in these patients<sup>15-17</sup>.

Once hypersensitivity to NSAIDs is diagnosed, it often results in the patient being advised to avoid all drugs in the group, with consequent prescription of second line drugs, which are very often less efficacious and with a greater toxicity<sup>18</sup>. In 2005, Schubert *et al.* found that 55% of the 260

O diagnóstico de hipersensibilidade a AINE frequentemente origina a recomendação de evicção de todos os fármacos deste grupo, com consequente prescrição de fármacos de segunda linha, muitas vezes com menor eficácia e maior toxicidade<sup>18</sup>. Em 2005, Schubert *et al* verificaram que 55% dos 260 doentes referenciados com história de hipersensibilidade a AINE toleraram o fármaco que tinha implicado esse diagnóstico<sup>18</sup>. Os autores consideram que, sempre que possível, o diagnóstico deve ser confirmado pela realização de prova de provocação (PP) com o fármaco implicado, embora no estudo em questão essa prova não tenha sido efectuada em 31%, nomeadamente por ter sido rejeitada por esses doentes. No entanto, noutros trabalhos, 5 a 16% dos doentes com reexposição ao AINE sugerido como alternativa, na sequência de prova de provocação negativa, tiveram nova reacção de hipersensibilidade<sup>19-22</sup>.

Apesar do que foi discutido, o diagnóstico de hipersensibilidade a AINE na prática clínica é frequentemente baseado apenas na história clínica. Quaisquer sintomas relacionados temporalmente com a toma do AINE podem ser interpretados como hipersensibilidade pelo próprio doente e pelo médico. No entanto, podem existir outras causas para esses sintomas, como a patologia subjacente que motivou essa terapêutica ou a toma concomitante de outros fármacos. Exactamente devido a este facto, no presente estudo tentámos também avaliar até que ponto o grau de probabilidade da história influenciaria de forma relevante a informação que os doentes retêm após os procedimentos de diagnóstico efectuados.

## OBJECTIVOS

Avaliar o grau de esclarecimento dos doentes relativamente à prova a que foram submetidos; avaliar a rentabilidade clínica da prova, nomeadamente se tinham utiliza-

patients referred with a history of hypersensitivity to NSAIDs tolerated the drug implicated in the clinical diagnosis<sup>18</sup>. The authors feel that, whenever possible, the clinical diagnosis should be confirmed by performing a challenge test to the drug in question, although this was not performed in their study in 31% of patients, as they refused to undergo it. In other studies, 5-16% of patients re-exposed to an alternative NSAID, recommended in view of a negative challenge test, had a new hypersensitivity reaction<sup>19-22</sup>.

Despite the above, diagnosing hypersensitivity to NSAIDs in the clinical practice is usually based on the clinical history alone. Any symptom that starts soon after taking a NSAID may be interpreted as hypersensitivity by the patient and his/her physician, although the symptoms could have other causes, such as an underlying condition which led to that NSAID being prescribed or the concomitant intake of other drugs. These are exactly the reasons why we also attempted to evaluate the likelihood of a patient's history impacting in a significant way on the information he or she retains after the diagnostic process.

## AIMS

To evaluate the level of patient awareness of their DCT, and assess the clinical utility of the test, namely by seeing if patients had been using the safe alternative drugs tolerated in the DCT and if these had been well tolerated. If these drugs had not been taken since the DCT, the reason(s) were recorded.

## METHODS

From our database which holds records of all outpatient DCT, we identified 106 patients with at least one negative DCT to COX-2 inhibitors, between January 2005 and January 2007. The DCT were performed using ENDA/EAACI methodology<sup>17</sup>, consisting of an initial placebo dose followed by

do os fármacos tolerados na PP e qual tinha sido a sua tolerância. No caso de não ter havido utilização deste fármaco após a prova, averiguar o(s) motivo(s).

## MÉTODOS

A partir de uma base de dados comum, onde são registadas todas as provas de provocação realizadas no Hospital de Dia, identificámos 106 doentes com pelo menos uma PP oral com inibidores da COX<sub>2</sub> com resultado imediato negativo, realizada entre Janeiro de 2005 e Janeiro de 2007. As PP orais foram efectuadas de acordo com a metodologia proposta pela ENDA/EAACI<sup>17</sup>, consistindo na administração de uma dose inicial de placebo, seguida da administração de doses crescentes do fármaco até ser atingida a dose cumulativa terapêutica, permanecendo os doentes em observação por um período mínimo de quatro horas após a última toma. Após a PP, os doentes eram cuidadosamente informados sobre os procedimentos e fármacos que deviam evitar e que podiam utilizar, sendo-lhes fornecida informação escrita relativamente ao resultado da prova (Figura 1).

Não foi possível entrar em contacto com 12 destes doentes, tendo sido estudados 94. Três provas revelaram-se positivas tardias na análise do processo e/ou no inquérito telefónico efectuado, pelo que esses doentes foram excluídos.

Foi efectuada consulta do processo clínico de cada doente, com registo do sexo, idade à data da prova, fármaco da reacção (ácido acetilsalicílico / outro AINE), tipo de reacção apresentada e o fármaco com que efectuou PP oral. Os doentes foram divididos em dois grupos. Grupo A: 61 doentes com história clínica muito sugestiva de HS a AINE (reacção que ocorreu com AINE único e/ou vários episódios de reacções com AINE), e grupo B, com 30 doentes em que a HS a AINE não era tão provável (reacções ocorrendo durante a toma de vários fármacos em simul-

increasing doses of the drug until the cumulative therapeutic dose was reached. Patients remained in observation for at least four hours after the last dose. Following the DCT, patients received detailed information regarding the procedures and the drugs to be avoided and taken. Patients were given written information on the challenge test results (Figure 1).

As it was not possible to make contact with 12 of these patients, we studied 94. Three DCT results were reclassified as late positive following review of the clinical file and/or telephone interview and were excluded from analysis.

We reviewed each patient's clinical records for gender, age at date of test, drug which caused the reaction (acetyl-

**Serviço de Imuno-Alergologia**  
**Hospital de Dia de Imuno-Alergologia**

**Director de Serviço:** Prof. Dr. M. A. Pereira Barbosa  
**Coordenador do Hospital de Dia:** Dra. Elisa Pedro

Declaração

Para os devidos efeitos se declara que o/a doente:

\_\_\_\_\_

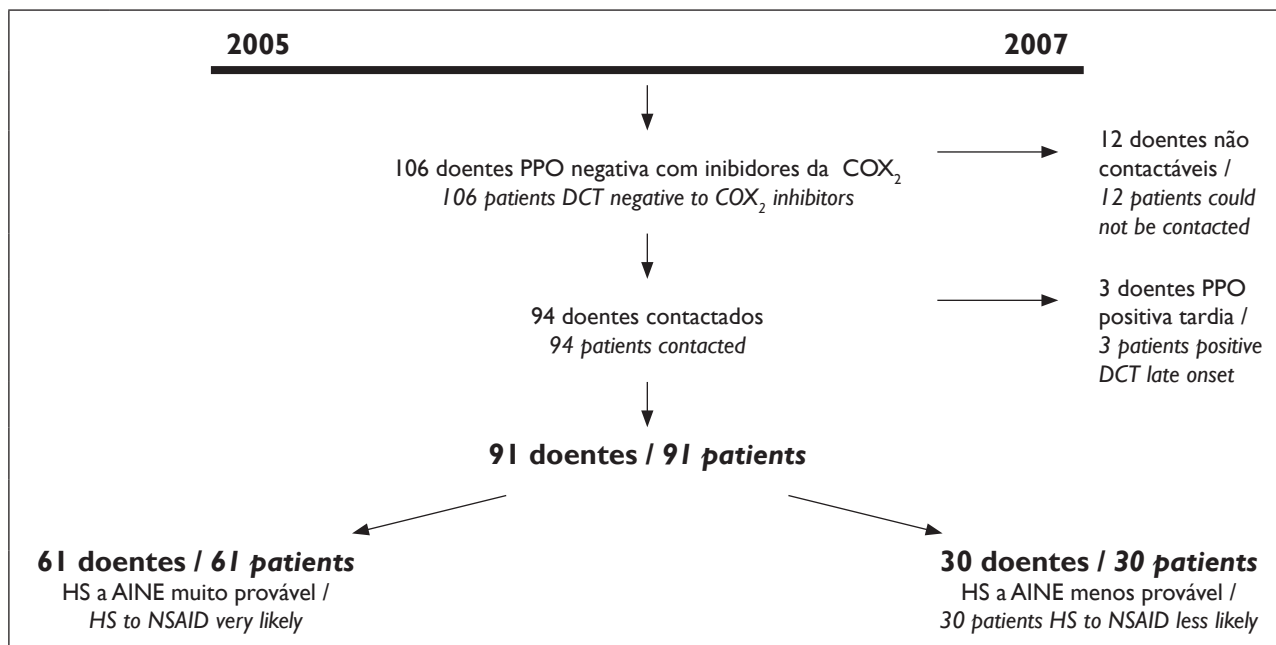
Realizou prova de provocação medicamentosa com: \_\_\_\_\_

O resultado imediato desta prova foi: \_\_\_\_\_

Lisboa, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
O Médico Imunoalergologista

\_\_\_\_\_

**Figura 1.** Folha com informação escrita relativamente aos resultados da prova efectuada, à data deste estudo  
**Figure 1.** Written information sheet of the DCT as of the date of this study



Legenda: PPO – prova de provocação oral; COX – ciclooxigenase; HS – hipersensibilidade; AINE – anti-inflamatórios não esteróides  
 Legend: DCT – drugs challenge test; COX – cyclooxygenase; HS – hypersensitivity; NSAID – non-steroid anti-inflammatory drug

**Figura 2.** Desenho do estudo  
**Figure 2.** Study design

tâneo: antibióticos, anestésicos, analgésicos e/ou diferentes tipos de AINE) (Figura 2).

Cada doente foi submetido a inquérito telefónico questionando qual o fármaco testado, o resultado obtido e a posse de algum documento com indicações sobre os fármacos que poderia ou não tomar. Também era questionado sobre a utilização do fármaco dado como alternativa, a dosagem e período de tempo máximo de uso contínuo, bem como sobre a ocorrência ou não de qualquer reacção. Nos doentes que referiram reacção foi pesquisada a utilização de outros fármacos concomitantes, febre ou infecção.

Os doentes que não tinham tomado o fármaco foram questionados sobre a existência de eventual receio em relação à utilização desse fármaco, bem como sobre a utilização de outros fármacos, nomeadamente paraceta-

salicylic acid/other NSAID), type of reaction presented and the drug used in the DCT. The patients were divided into 2 groups. Group A was composed of 61 patients with a clinical history highly suggestive of NSAID hypersensitivity (reactions in which the only drug taken was a NSAID and/or several episodes of reactions following NSAID intake). Group B was composed of 30 patients with less probable NSAID hypersensitivity (reactions appearing while taking several drugs simultaneously: antibiotics, anaesthetics, analgesics and/or different types of NSAID) (Figure 2).

Each patient underwent a telephone interview regarding the name of the drug tested, the result obtained and if they had any written document showing which drugs to avoid and which they could take. They were also asked about the efficacy of the drug recommended as an alternative, the dose, the maxi-



mol, anti-inflamatórios enzimáticos ou analgésicos derivados dos opiáceos.

Para a análise estatística foi utilizado o *software* Graphpad Prism 5, aplicando o teste exacto de Fisher na comparação entre os dois grupos.

## RESULTADOS

O grupo A incluiu 61 doentes, 67% do sexo feminino, idade média  $47 \pm 15$  anos. Em 44% dos doentes, o fármaco implicado na reacção era o ácido acetilsalicílico e em 56% outros AINE não selectivos. Em 82% dos doentes a reacção que motivou a prova foi urticária e/ou angioedema, 3% tiveram apenas sintomas respiratórios e 15% anafilaxia. Neste grupo, todas as provas que analisámos tiveram como objectivo encontrar uma alternativa, sendo que em 46% das provas o fármaco utilizado foi o nimesulide e, nas restantes, o etoricoxibe.

O grupo B incluiu 30 doentes, 93% do sexo feminino, idade média  $47 \pm 14$  anos. Em 15% o ácido acetilsalicílico era o AINE suspeito. 80% dos doentes apresentaram, no momento da reacção que motivou a prova, urticária e/ou angioedema, 3% sintomas respiratórios e 17% anafilaxia. Neste grupo, com história de toma, no momento da reacção, de AINE e um ou mais fármacos de outros grupos, os objectivos das provas variaram:

- a) 50% tiveram como objectivo encontrar uma alternativa segura, em doentes em que a gravidade da reacção apresentada contraindicava a realização de prova de diagnóstico ou que recusaram efectuar prova com o fármaco implicado;
- b) 17% foram provas de segurança, efectuadas com o objectivo de determinar se o fármaco da prova era bem tolerado, quando não foi possível identificar exactamente o AINE implicado na reacção e havendo necessidade de o doente ter um AINE disponível como alternativa terapêutica;

um continuous use period and if they had any reaction to this or not. Patients who complained of a reaction were asked about the use of any concomitant drugs, fever or infection.

Patients who had never taken the drug were asked if they had any fear about using it. They were also asked about using any other drugs, namely paracetamol, enzymatic anti-inflammatory drugs or opiate-based analgesics.

We used the software Graphpad Prism 5 for statistical analysis and Fisher exact test for comparisons between the two groups.

## RESULTS

Group A included 61 patients, 67% female, mean age  $47 \pm 15$  years old. Acetylsalicylic acid was the drug causing the reaction in 44% of patients and other non-selective NSAIDs in 56%. Urticaria and/or angioedema was the reaction that led to the DCT in 82% of patients, with 3% presenting only respiratory symptoms and 15% anaphylaxis. In this group, all the tests we analysed were aiming to find an alternative. The drug used in 46% of the DCT was nimesulide and etoricoxib in the remainder.

Group B had 30 patients, 93% female, mean age  $47 \pm 14$  years old. Acetylsalicylic acid was the suspected NSAID in 15%. At the moment of the reaction which led to the DCT, 80% of patients presented urticaria and/or angioedema, 3% only respiratory symptoms and 17% anaphylaxis. There were several aims to the DCT in this group, with a history of taking NSAID and one or more drugs of other groups at the moment of reaction:

- a) Fifty per cent were aiming to find a safe alternative, in patients in whom the severity of the reaction contraindicated DCT or in patients who refused to undergo a DCT with the suspected drug;
- b) Seventeen per cent were safety tests, performed to see if the drug tested was well tolerated, when it was not possible to identify exactly which NSAID

c) 33% das provas foram de diagnóstico, ou seja, nestes doentes a suspeita de hipersensibilidade ao AINE inibidor da COX<sub>2</sub> não se confirmou.

O nimesulide foi o fármaco testado em 73% do total das provas efectuadas no grupo B, sendo o etoricoxibe testado nas restantes.

A distribuição relativamente à idade, sexo e sintomas da reacção inicial foi homogénea entre os dois grupos.

Independentemente do grau de probabilidade da história, e com proporções semelhantes nos dois grupos, apenas cerca de um terço dos doentes recorda o nome do fármaco testado (Quadro 1), embora cerca de 80% se recorde de que a prova foi negativa (comparação entre os dois grupos,  $p > 0,05$ ). Apenas cerca de metade dos doentes, em ambos os grupos, é portadora de informação escrita relativamente à investigação efectuada (comparação entre os dois grupos,  $p > 0,05$ ). Trinta e um doentes (34%) tomaram o fármaco após a prova de provocação, sendo que todos recordam o nome do fármaco utilizado na PP, independentemente do grupo. 16/19 dos doentes do grupo A e 11/12 dos doentes do grupo B toleraram a toma do fármaco alternativo ( $p > 0,05$ ). O fármaco não tolerado foi o etoricoxibe num doente do grupo A e o nimesulide em dois do grupo A e no doente do grupo B. Os quatro que não toleraram tiveram reacção semelhante à que tinha motivado a prova, em média após 3,2 tomas do fármaco, no contexto de processos inflamatórios (nomeadamente dores ostearticulares, tendinite e/ou odinofagia), sem febre e sem qualquer outra medicação concomitante. É igualmente de referir que nenhum destes doentes apresentava urticária crónica.

As razões para não ter tomado o fármaco foram ligeiramente diferentes nos dois grupos ( $p > 0,05$ ), referindo a maioria do grupo A que “não necessitou”, enquanto no grupo B o receio foi o motivo mais citado, contrastando com a boa tolerância global dos doentes que recorreram ao fármaco (Quadro 1).

Dos doentes que não tomaram o fármaco dado como alternativa, nenhum tomou outros fármacos, nomeada-

led to a reaction and the patient needed a NSAID available as alternative treatment;

c) Thirty-three per cent were diagnostic, that is, these patients had suspected hypersensitivity to a COX-2 inhibitor, which was not confirmed by the DCT.

Nimesulide was the drug tested in 73% of the total tests performed in Group B, with etoricoxib tested in the remainder.

The two groups had a homogeneous distribution of age, gender and initial reaction symptoms. Independent of likelihood of the clinical history, only one third of patients recalled the name of the drug tested, with similar proportion in both groups (Table 1). Although around 80% recalled that the test was negative (comparison between the groups  $p > 0.05$ ), only approximately half of the patients in both groups retained the written information on the investigation performed (comparison between the groups  $p > 0.05$ ). Thirty-one patients (34%) took the drug after the CT, with all of these recalling the name of the drug used in the test, independent of the group. In group A, 16/19 and in Group B 11/12 patients tolerated the alternative drug ( $p > 0.05$ ). One patient in Group A did not tolerate etoricoxib. Nimesulide was not tolerated by two Group A patients and one Group B patient. The four patients who could not tolerate these drugs had a similar reaction which led to the DCT, on average after 3.2 doses of the drug. The reasons for taking COX-2 inhibitors were always inflammatory conditions (osteoarticular pain, tendinitis and/or odynophagia), with no fever and no other concomitant medication. No patient had chronic urticaria.

The reasons for not having taken the drug differed slightly from group to group ( $p > 0.05$ ). The majority of Group A patients said they ‘did not need it’ while ‘fear’ was the reason given most often in Group B, contrasting with the good overall tolerance of patients who took the drug (Table 1). None of the patients who did not take the drug given as an alternative, took other drugs, namely parace-



**Quadro I.** Resumo de resultados dos inquéritos efectuados em ambos os grupos

**Table I.** Summary of the results of the interviews in both groups

	Recordam-se do fármaco da PP / Recalled the CT drug	Recordam-se do resultado da PP / Recalled the CT result	Portador de informação escrita / Retained the written information	Utilização ulterior do fármaco / Used the drug				
				Sim / Yes		Não / No		
				Total (n=31)	T	Total (n=60)	NN	R
<b>A (n=61)</b>	37% (n=22)	79% (n=48)	51% (n=31)	31% (n=19)	84% (n=16)	69% (n=42)	69% (n=29)	31% (n=13)
<b>B (n=30)</b>	40% (n=12)	80% (n=24)	47% (n=14)	40% (n=12)	92% (n=11)	60% (n=18)	44% (n=8)	50% (n=9)
<b>Total (n=91)</b>	<b>37%</b> <b>(n=34)</b>	<b>79%</b> <b>(n=72)</b>	<b>49%</b> <b>(n=45)</b>	<b>34%</b> <b>(n=31)</b>	<b>87%</b> <b>(n=27)</b>	<b>66%</b> <b>(n=60)</b>	<b>62%</b> <b>(n=37)</b>	<b>37%</b> <b>(n=22)</b>

Legenda / Legend: PP / CT – Prova de provocação / challenge test; T – Tolerou / Tolerated; NN – Não necessitou / No need; R – Receio / Fear

mente paracetamol, anti-inflamatórios enzimáticos ou analgésicos derivados dos opiáceos.

O intervalo entre a realização da prova e o inquérito variou entre 6 e 30 meses.

## DISCUSSÃO

As PP com fármacos são consideradas *gold standard* no diagnóstico de hipersensibilidade medicamentosa, podendo ser efectuadas com o objectivo de confirmar ou excluir hipersensibilidade medicamentosa ou para encontrar fármacos alternativos seguros e bem tolerados em doentes com este diagnóstico<sup>15-17</sup>.

No nosso Hospital de Dia de Imunoalergologia, à data do estudo eram efectuadas em média duas PP diariamente, representando uma proporção importante da actividade desenvolvida. As indicações para PP com fármacos são estabelecidas conforme as indicações da EAACI (ENDA)<sup>17</sup>. De acordo com os dados de um estudo prévio<sup>24</sup>, de Outubro de 2000 a Junho de 2006, foram efectuadas 667 PP com AINE no nosso Hospital de Dia, constituindo a classe de fármacos mais testada. Setenta e nove por cento das PP orais com AINE

tamol, enzymatic anti-inflammatory drugs or opiate-based analgesics.

The interval between undergoing the test and the interview varied from 6 to 30 months.

## DISCUSSION

Challenge tests to drugs are considered the gold standard in diagnosing drug hypersensitivity (DH) and they can be performed to confirm or rule out DH or to find safe, well-tolerated alternative drugs for patients diagnosed with DH<sup>15-17</sup>. Two DCT per day were performed at our hospital's Immunoallergy outpatient clinic at the time this study was undertaken. This represents a significant amount of time given over to this activity. DCT to drugs are performed in line with the EAACI (ENDA) guidelines<sup>17</sup>. According to data from a previous study<sup>24</sup>, from October 2000 to June 2006, 667 DCT to NSAIDs were performed at our outpatient clinic. More tests were performed to NSAIDs than any other drugs. Seventy-nine per cent of the oral DCT to NSAIDs were performed to find an alternative that the

foram efectuadas com o objectivo de encontrar uma alternativa tolerada pelo doente. No entanto, os dados da literatura relativamente à avaliação do resultado prático / impacto ou repercussão do procedimento de provas de provocação na avaliação da hipersensibilidade a fármacos são escassos.

No presente estudo, a frequência de reacções após re-exposição ao fármaco foi de 13%. Em 1997, Quaratino *et al* avaliaram a tolerância a longo prazo do nimesulide e paracetamol em 248 doentes com HS a AINE<sup>19</sup>. Estes doentes, que tinham tolerado nimesulide e/ou paracetamol em prova de provocação oral com uma dose correspondente a uma toma única do fármaco, foram submetidos a uma entrevista, 1 a 3 anos após a prova, para averiguar a sua tolerância. Dos 159 doentes (64%) que tomaram um ou ambos os fármacos testados, 5% tiveram reacções adversas. Os autores não avaliaram os motivos para não ter utilizado o fármaco dado como alternativa e também não fazem referência a qual foi o período de utilização consecutiva do fármaco, utilização simultânea de outros fármacos, nem especificam se os doentes que tiveram reacções apresentavam febre ou sintomas de infecção. Relativamente à frequência de reacções após exposição a nimesulide e/ou paracetamol (5%), é importante salientar que o paracetamol é um fármaco com menor potencial de inibição da enzima ciclooxigenase 2 e, portanto, é frequentemente bem tolerado pela grande maioria de doentes com hipersensibilidade a AINE. Adicionalmente, os autores não fazem referência ao número de tomas consecutivas, que pode influenciar significativamente a tolerância a estes fármacos.

Em 2005, outro grupo testou a tolerância a longo prazo do rofecoxibe<sup>20</sup>. Foram estudados 182 doentes com PP negativas com rofecoxibe, os quais foram reavaliados entre 1 e 3 anos após a realização da prova. O fármaco não fora utilizado por 51 doentes (28%): vinte e nove (57%) referiam não ter sido necessário e 22 (43%) ter tido receio de possíveis reacções adversas. Dos 131 doentes que voltaram a tomar rofecoxibe, 5% reportaram reacções adversas. Nenhum dos doentes estava a efectuar outra medicação concomitante e todos tinham efectuado múltiplas tomas do fármaco (média 3,8). Contudo, neste estudo, os autores não discutem o facto de

patient could tolerate. There is not a great deal in the literature on evaluating the practical result/impact or repercussion of the CT procedure in assessing HS to drugs.

We found a 13% frequency of reactions following re-exposure to the drug. In 1997, Quaratino *et al.* evaluated long-term tolerance to nimesulide and paracetamol in 248 patients with HS to NSAIDs<sup>19</sup>. These patients, who had tolerated nimesulide and/or paracetamol in oral DCT with a dose equivalent to one single administration of the drug, were interviewed 1-3 years after the test to assess their tolerance. Five per cent of the 159 patients who took one or both drugs had adverse reactions. The authors did not probe the reasons why patients did not use the drug recommended as an alternative; neither do they state the drug's consecutive period of use, any simultaneous use of other drugs, or specify if the patients with reactions presented fever or symptoms of infection. In terms of the frequency of reactions following exposure to nimesulide and/or paracetamol (5%), it should be stressed that paracetamol has a lesser inhibition potential of the cyclooxygenase-2 enzyme and, thus, is generally well tolerated by the great majority of NSAID hypersensitive patients. In addition, the authors made no reference to the number of consecutive drug administrations, which could have impacted significantly on tolerance to these drugs.

In 2005, another group tested long-term tolerance to rofecoxib<sup>20</sup>, where 182 patients with negative DCT to rofecoxib were studied, and evaluated 1-3 years after the test. Fifty-one patients (28%) had not taken the drug, 29 (57%) had had no need and 22 (43%) had been afraid of a possible adverse reaction. Five per cent of the 131 patients who had retaken rofecoxib reported adverse reactions. None of these patients was taking a concomitant drug and all had taken multiple doses (mean 3.8). The authors, however, do not discuss the fact that 22 patients had not taken the drug out of fear

22 doentes não terem tomado o fármaco por receio de reacção, apesar do procedimento a que tinham sido submetidos. Referem ainda que a tolerância a longo prazo pode estar sub ou sobreestimada porque uma proporção considerável de doentes não utilizou o fármaco. Neste estudo, o número de doentes que tomou o fármaco foi consideravelmente superior (131) ao do presente estudo (31). O rofecoxibe não está actualmente disponível no nosso país, mas, dentro deste grupo de fármacos, é reconhecidamente um dos que apresenta maior selectividade para a enzima COX<sub>2</sub><sup>4</sup>.

Em 2007, um estudo efectuado em Portugal avaliou as reacções positivas em doentes reexpostos ao fármaco suspeito após provocações diagnósticas negativas com diversos tipos de fármacos, incluindo AINE, efectuadas nos sete anos precedentes. Os autores verificaram que 16% dos doentes que foram reexpostos ao fármaco anteriormente tolerado apresentaram reacção<sup>21</sup>. Contudo, neste estudo, a ocorrência de reacção na reexposição incluiu diferentes tipos de fármacos, entre os quais AINE (5 de 19 doentes), e o principal motivo para reexposição ao fármaco foi o tratamento de infecções do tracto respiratório superior, o que pode explicar a maior percentagem de reacções observadas.

Em 2005, Çelik *et al* efectuaram um estudo de avaliação da tolerância a longo prazo de inibidores da COX<sub>2</sub> em 87 doentes com intolerância a analgésicos<sup>22</sup>. Num intervalo de 7 anos, 61 doentes (70%) utilizaram o fármaco, 11% dos quais (7 doentes) reportaram efeitos adversos. Destes sete doentes, três foram submetidos novamente a prova de provocação, que se revelou negativa. A frequência de reacções na reexposição ao fármaco foi semelhante à que encontramos no presente trabalho. O desenho deste estudo é idêntico ao nosso, embora não tenhamos repetido a prova de provocação nos doentes que referiram reacção com o fármaco alternativo. Além disso, este estudo avaliou a utilização do fármaco alternativo em alguns casos até sete anos após a realização da prova, enquanto alguns dos nossos doentes tinham efectuado a prova apenas cerca de 6 meses antes. Este facto terá seguramente contribuído para o reduzido número de doentes que utilizaram o fármaco, uma vez que,

of reactions, despite the procedure they had undergone. Further, long-term tolerance may be under- or overestimated, as a considerable proportion of patients did not use the drug. The number of patients who took the drug was markedly higher (131 patients) in this study than in ours (31 patients). Rofecoxib is not currently available in Portugal but it is recognised as being one of this class of drugs with greater selectivity for COX-2<sup>4</sup>.

A 2007 study undertaken in Portugal, assessed positive reactions in patients re-exposed to the suspect drugs following negative diagnostic DCT, performed within the seven preceding years, to several types of drugs, including NSAIDs. The authors found that 16% of patients re-exposed to the drug they formerly tolerated presented a reaction<sup>21</sup>. In this study, however, reaction upon re-exposure included different types of drugs, among which were NSAIDs (5 out of 19 patients), and the main reason for re-exposure to the drug was to treat upper respiratory tract infections, which could explain the higher percentage of reactions seen.

Çelik *et al*. evaluated long-term tolerance to COX-2 inhibitors in 87 patients with intolerance to analgesics<sup>22</sup>. Sixty-one patients (70%) used the drug over a 7-year interval and 11% of those (7 patients) reported adverse effects. Three of these seven underwent a further DCT, which proved negative. The frequency of reactions upon re-exposure was similar to that we saw. The design of that study is identical to ours, although we did not repeat the DCT in the patients who reported a reaction to the alternative drug. Moreover, that study evaluated the use of an alternative drug in some cases seven years after undergoing the DCT, while some of our patients had undergone DCT only 6 months previously. This could certainly have contributed to the reduced number of patients who used the drug; in our study the time lag following the DCT varied from 6 to 30 months only.

no nosso estudo, o intervalo de tempo após a realização da prova variou apenas entre 6 e 30 meses.

No presente estudo, os doentes foram divididos em dois grupos clinicamente diferentes. Esta divisão pareceu-nos importante no sentido de avaliar se o grau de esclarecimento da situação clínica podia influenciar a informação que os doentes retinham, uma vez que, em termos de gravidade, o tipo de reacções registadas em ambos os grupos era semelhante.

A proporção de doentes que se recorda do nome do fármaco dado como alternativa parece-nos francamente reduzida, tendo em conta o objectivo da realização das provas. Embora o procedimento e o objectivo da prova sejam explicados aos doentes, provavelmente será útil rever a forma como esta informação está a ser transmitida e garantir que é suficientemente clara para poder ser apreendida e recordada pelo doente. A proporção de doentes que se recorda do nome do fármaco é muito semelhante em ambos os grupos, o que significa que a atribuição de uma causalidade mais ou menos provável aparentemente não interfere na capacidade que os doentes têm de recordar os resultados das provas de provocação. A avaliação socioeconómica ou cultural da população poderia trazer resultados interessantes, com eventual relação com o grau de conhecimento acerca dos procedimentos executados e da informação retida, mas este dado não foi incluído no inquérito efectuado.

Apenas cerca de metade dos doentes era portadora de informação escrita relativamente aos fármacos que podem tomar e aos que devem evitar, o que se torna preocupante, visto que apenas 37% dos doentes do grupo A e 40% dos do grupo B sabiam referir o fármaco que poderia ser utilizado como alternativa. Uma vez que, após a prova, é fornecida informação escrita a todos os doentes, o formato no qual essa informação é fornecida pode ser também um aspecto importante para os doentes manterem os dados em sua posse. Durante o período a que este estudo se reporta, a informação foi fornecida num documento em que constava a o fármaco testado na prova a que tinham sido submetidos e o seu resultado imediato. A informação simplificada, num cartão de pequenas dimensões, fornecido no momento da

Our patients were divided into two clinically different groups. We feel this division could be important to assess if the degree of awareness of the clinical situation impacts on the information patients retain, as the type of reactions registered in both groups were similar in terms of severity. We felt the proportion of patients who recalled the name of the drug recommended to them as an alternative to be quite low, bearing in mind the aim of the DCT. Although the procedure and the aim are clearly explained to patients, it is probably a good idea to review how this information is being transmitted and ensure the information is clear enough to be understood and recalled by the patient. There was a similar proportion of patients in both groups who recalled the name of the drug, meaning that attributing a more or less probable causality apparently does not interfere with the patients' capability to recall the DCT results. A socio-economic or socio-cultural assessment of the population could produce interesting results, with a possible impact on the degree of understanding of the procedures performed and the information retained, but these data were not included in our questionnaire.

Only around half of the patients retained the written information on the drugs they could take and had to avoid, which is worrying seeing also that only 37% of Group A patients and 40% of Group B patients were able to provide the name of the drug recommended as an alternative. All patients are given written information after the DCT and the format in which this information is provided could also be an important factor in patients retaining these data. During the study period the information was provided in a document that stated the drug tested in the DCT and the immediate result. Information provided in a more simplified form, in a smaller sized card given at the time of the DCT or at an appointment with the allergologist could be more effective as patients would retain it and so have the necessary information on which drugs can and cannot be taken, should this be



PP ou em consulta com o seu imunoalergologista assistente, poderá ser mais eficaz no sentido de os doentes a manterem em sua posse e, dessa forma, terem acessível a informação necessária relativamente aos fármacos que podem ou não utilizar, em caso de necessidade. Esta informação escrita é essencial para apresentar ao clínico que seja confrontado com a necessidade de efectuar decisões terapêuticas, em doentes com história de reacções a medicamentos.

Na literatura, a questão da forma como a informação deve ser fornecida ao doente raramente é abordada, inclusivamente nos documentos de consenso que estabelecem as normas para realização deste tipo de provas<sup>17</sup>. A *British Society for Allergology and Clinical Immunology* publicou recentemente *guidelines* sobre orientação dos doentes com alergia medicamentosa<sup>23</sup>, onde é salientada a importância da tentativa de prevenção de futuras reacções, devendo o doente ser portador de informação escrita sobre os fármacos que deve evitar e devendo o clínico geral ser informado (grau de recomendação – B). Braceletes com indicação dos fármacos a evitar são consideradas úteis quando existe risco de administração do fármaco por via endovenosa em casos de emergência (como relaxantes musculares, opiáceos) ou quando os fármacos estão disponíveis sem prescrição médica, como se verifica no caso dos AINE (grau de recomendação – B).

Um outro aspecto que salientamos prende-se com o facto de todos os doentes do nosso estudo que não toleraram a toma do fármaco terem-no tomado de forma consecutiva (em média 3,2 tomas), o que vem reforçar a necessidade de prolongar, por mais 48 horas, as provas de provocação deste grupo de fármacos, de forma a verificar a segurança da sua toma continuada, conforme indicado em algumas situações clínicas. De facto, o mecanismo fisiopatológico mais frequentemente implicado nas reacções de hipersensibilidade a estes fármacos faz prever que a tolerância esteja inversamente relacionada com a dose cumulativa/duração da terapêutica consecutiva. Assim, será possível que estes doentes tenham reacção ao fármaco tolerado na PP se este for utilizado em doses mais elevadas ou por um período mais prolongado do que o testado na prova, pelo que será sensato advertir os doentes

needed. It is essential that this written information is available to any clinician who may have to make decisions on treatment in patients with a history of reactions to drugs.

The issue of which form the information should be given is rarely addressed in the literature, even in the consensus documents which set the norms for undertaking this type of DCT<sup>17</sup>. The British Society for Allergology and Clinical Immunology recently published guidelines for patients with drug allergies<sup>23</sup>, highlighting the importance of trying to prevent future reactions and the patient should retain written information on the drugs to avoid, and the general practitioner informed (degree of recommendation – B). Bracelets stating the drugs to avoid are considered useful when there is risk of the drug being administered intravenously in emergencies (as muscle relaxants, opiates) or when the drugs are available without prescription, as is the case with NSAIDs (degree of recommendation – B).

Another aspect to highlight is the fact that all patients in our study who did not tolerate the drug had taken it consecutively (on average 3.2 doses), which reiterates the need to prolong the DCT to this group of drugs for an additional 48 hours to ensure safety when it is taken continuously, as indicated in some clinical situations. In fact, the pathophysiological mechanisms most commonly implicated in HS reactions to these drugs allow it to be said that tolerance is inversely related to the cumulative dose/duration of consecutive treatment. So, it is possible that these patients have a reaction to the drug tolerated in the DCT if this is used in higher doses or for a more prolonged period than that tested in the DCT, and patients should be warned of this possibility. Alert to this fact, as from 2007, we began routinely prolonging the DCT to NSAIDs during 48 hours, using daily treatment doses of the involved drugs, which seems the best attitude to identify the patients who could react with continuous administration of the drug. We highlight that



dessa possibilidade. Também atendendo a este facto, a partir de 2007 passámos a efectuar por rotina o prolongamento das provas de provocação com AINE durante 48 horas, utilizando a dose terapêutica diária do fármaco em questão, que parece ser a atitude mais correcta no sentido de identificar os doentes que podem reagir com a toma continuada do medicamento. É de referir que, apesar de esta medida já ter sido adoptada por vários autores<sup>9,12</sup>, o grupo ENDA não faz qualquer referência à duração das provas de provocação com AINE<sup>17</sup>.

O grupo B incluiu doentes que estavam sob terapêutica com vários fármacos em simultâneo no momento da reacção e que considerámos, na metodologia do nosso trabalho, como tendo menor probabilidade de hipersensibilidade a AINE. Apesar disso, um doente do grupo B apresentou reacção após toma consecutiva do fármaco dado como alternativa.

Independentemente do grupo, uma fracção considerável dos doentes que não recorreram ao fármaco (31% do grupo A e 50% do grupo B) admite ter receio relativamente à sua utilização, apesar do procedimento a que foram submetidos para testar a sua segurança. Estes doentes não tinham uma frequência significativamente maior de anafilaxia relativamente aos que tomaram o fármaco ou relativamente aos doentes que não tomaram o fármaco por não terem necessitado. Assim, aparentemente, o receio de tomar o fármaco não está relacionado nem com a gravidade da reacção nem com a maior ou menor probabilidade de hipersensibilidade, avaliada pela história clínica. O “maior receio” do grupo B poderá eventualmente dever-se também ao facto de os doentes com HS a vários medicamentos serem em geral mais ansiosos com a toma de qualquer fármaco.

## CONCLUSÕES / IMPACTO PARA O FUTURO

Os resultados que obtivemos alertam para a necessidade de reforçar o esclarecimento dos doentes, já que a informação relevante que estes retêm após o procedimen-

while this measure has been adopted by several authors<sup>9,12</sup>, the ENDA group has made no reference to the length of the DCT to NSAIDs<sup>17</sup>.

Our group B included patients who were undergoing treatment with several drugs simultaneously at the time of reaction and who we considered, using the methodology of our study, less likely to be hypersensitive to NSAIDs. Despite this, one Group B patient presented a reaction after consecutively taking the drug recommended as an alternative.

The group notwithstanding, a considerable fraction of patients who did not take the drug (31% of Group A patients and 50% of Group B patients) admitted to fear of using it, despite the procedure they had undergone in order to test its safety. These patients did not present a significantly higher incidence of anaphylaxis than those who took the drug or than those who did not take the drug, as there had been no need to. So, it seemed that fear of taking the drug was not related to the severity of a reaction or to the likelihood of HS, as assessed by the clinical history. The ‘greater fear’ of Group B patients could be due to the fact that a patient with HS to various drugs is usually a more anxious patient when it comes to taking any drug.

## CONCLUSIONS / FUTURE IMPACT

Our results show the need to raise patient awareness, since the relevant information retained after the DCT seemed somewhat reduced. The form in which the written information is transmitted is perhaps not the most effective one, and it could be useful to adopt another format which would make the information on the drugs the patient can and cannot take more available.

Despite the procedure they underwent, a high number of patients did not use the drug due to fear surrounding its use, apparently unrelated to the likelihood of HS to NSAIDs or to the severity of the initial reaction. It might

to a que foram submetidos parece ser bastante reduzida. A forma como a informação escrita está a ser transmitida provavelmente não será a mais eficaz, pelo que poderá ser útil adoptar um outro formato que permita maior disponibilidade da informação sobre os fármacos que o doente pode ou não utilizar.

Apesar do procedimento a que foram submetidos, uma proporção elevada de doentes não utilizou o fármaco por manter receio relativamente à sua utilização, aparentemente sem relação com a probabilidade de hipersensibilidade a AINE ou com a maior gravidade da reacção inicial.

Poderá ser útil programar sempre uma consulta após o procedimento da PP com o respectivo médico assistente, no sentido de reforçar o resultado prático da prova, assegurar que o doente compreendeu a informação correctamente e excluir a possibilidade de uma reacção tardia à prova efectuada.

Os doentes que não toleraram o fármaco utilizaram-no de forma consecutiva, tendo efectuado em média 3,2 tomas, pelo que nos parece importante o prolongamento das provas de provocação com este grupo de fármacos, no sentido de identificar melhor os doentes que podem reagir à sua utilização continuada ou a maiores doses cumulativas.

be useful to always schedule an appointment with the patient's physician after a DCT procedure to reinforce the practical result of the test, make sure the patient understood the information correctly and rule out the possibility of a late reaction to the test.

The patients who did not tolerate the drug had used it consecutively, on average 3.2 times, which makes us believe it is important to prolong the DCT with this group of drugs to better identify the patients who might react to its continued use or to cumulative doses.

Contacto / Contact:  
Sara Branco Pereira da Silva  
sarabps@sapo.pt

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
2. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
3. Pereira da Silva S, Duarte F, Lopes A, Spínola Santos A, Pereira Barbosa M. Hipersensibilidade a fármacos reportada em ambulatório hospitalar. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15 (Suppl 2): 20.
4. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.
5. Weberschock TB, Muller SM, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2007;299:169-75.
6. Malheiro D, Cadinha S, Rodrigues J, Castel-Branco MG. Hipersensibilidade a AINE: O papel dos inibidores da COX-2 como fármacos alternativos. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:243-50.
7. Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, Onoda M, Takeshita Y, Chiba Y, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol* 2007;34:172-7.
8. Prieto A, De Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:960-4.
9. Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, Calcagnile F, Quarta E, Muratore M, et al. Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:168-71.

10. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caruso C, Valluzi R, Romano A. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:103-8.
11. Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, Joanpere RS, Guadaño EM. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:364-6.
12. Andri L, Falagiani P. Safety of celecoxib in patients with cutaneous reactions due to ASA-NSAIDs intolerance. *Allergol Immunopathol* 2007;35:126-9.
13. Celik G, Paşaoğlu G, Baybek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42:127-31.
14. Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:2803-8.
15. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
16. Wöhrl S, Vigil K, Stingl G. Patients with drug reactions – is it worth testing? *Allergy* 2006;61:928-34.
17. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
18. Schubert B, Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker E, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15:146-7.
19. Quarantino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda M, D'Am-brosio FP, et al. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:47-50.
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. Botelho C, Silva R, Rodrigues J, Castel-Branco MG. Reacções positivas em doentes re-expostos ao fármaco suspeito, após provocações diagnósticas negativas – frequência e tipo de reacção. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15 (Suppl 2): 43.
22. Celik G, Erkeköl FO, Baybek S, Dursun B, Misirligil ZZ. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:33-7.
23. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
24. Duarte F, Silva S, Ravasqueira A, Caiado J, Rodrigues Alves R, Costa AC, et al. Provas de provocação a fármacos – Estudo retrospectivo. *Rev Port Imunoalergologia* 2006;16(Suppl. 3): 28.