

Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e antiinflamatórios não-hormonais

N.A. ROSÁRIO, A.C. RIBEIRO

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR

RESUMO - Analgésicos (ANA) e antiinflamatórios não-hormonais (AINH) podem causar reações que simulam as alérgicas ou agravam asma e urticária.

OBJETIVO. Verificar as manifestações clínicas de pacientes com história de reação a analgésicos (ANA) e antiinflamatórios não-hormonais (AINH).

MÉTODO. Análise retrospectiva de prontuários de 183 pacientes com história de sensibilidade a ANA e AINH.

RESULTADOS. Eram 93 (51%) pacientes do sexo feminino e 90 (49%) do sexo masculino; 63 (34%) com idade igual ou inferior a 15 anos e 120 (66%) com idade superior a 15 anos. Havia um predomínio de pacientes do sexo feminino com idade superior a 15 anos que foi estatisticamente significativo ($p = 0,02$). A idade por ocasião da primeira reação com medicamentos variou de 7 meses a 65 anos (média de 15 anos). Testes cutâneos para aeroalérgenos foram positivos para pelo menos um alérgeno testado em 100/138 (72%). As manifestações clínicas encontradas foram angioedema (86%), urticária (39%), reações sistêmicas

(30%), reações nasais e oculares (15%) e crise de asma (14%). Não havia diferença quanto à frequência de sintomas com relação à idade. Havia história familiar de sensibilidade a ANA/AINH em sete pacientes (3,8%). As doenças associadas foram rinite (55%), urticária crônica (47%), asma (37%) e conjuntivite (17,5%). As drogas causavam crise de asma com maior frequência em asmáticos do que em não asmáticos ($p = 0,001$). Reações repetidas a mais de uma droga ocorreram em 107 (58%) pacientes.

CONCLUSÕES. Reações a ANA e AINH foram frequentes em atópicos; crianças e adultos reagem igualmente; foram mais comuns em adultos do sexo feminino; angioedema palpebral foi a manifestação clínica mais frequente; broncoespasmo foi mais comum nos asmáticos e a maioria dos pacientes tinha reações repetidas a mais de uma droga.

UNITERMOS: Antiinflamatório. Alergia. Asma. Ácido acetil salicílico.

INTRODUÇÃO

Há 100 anos o ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido utilizado por bilhões de pessoas como o primeiro antiinflamatório não-hormonal (AINH), bem como analgésico (ANA) e antipirético¹. A partir de 1960, uma série de outros AINH foram sintetizados e administrados não só para doenças musculoesqueléticas, mas para inflamação em geral e cólica menstrual.

A ciclooxigenase, enzima responsável pela geração de prostaglandinas (PG) a partir do ácido araquidônico se apresenta sob uma forma induzida (COX-2) e uma isoforma diferente, constitutiva (COX-1). A COX-2 é indetectável nos tecidos em condições fisiológicas, mas aumenta sua expressão em até 80 vezes durante inflamação ou estímulo mitogênico².

O estímulo à COX-1 regula processos fisiológicos normais e é responsável pela síntese de prostaglandinas^{3,4}. O maior benefício dos inibidores seletivos de

COX-2 é um perfil favorável em efeitos colaterais, sem a perda da atividade antiinflamatória².

A exposição ao AAS e aos AINH é bem tolerada pela maioria dos indivíduos. Alguns desenvolvem efeitos adversos que incluem reações alérgicas e pseudoalérgicas. Reações cruzadas respiratórias (rinoconjuntival e asma) e reações cruzadas cutâneas (urticária/angioedema) são ligadas ao efeito comum de inibição da ciclooxigenase pelo AAS e AINH. As outras reações são específicas para cada droga e independentes do efeito de inibição da COX, incluindo urticária/angioedema ou anafilaxia, meningite asséptica e pneumonite de hipersensibilidade secundária. Estas reações são causadas por AAS ou um AINH específico⁵.

A inibição da COX por estes agentes parece ser responsável pelo desequilíbrio dos metabólitos do ácido araquidônico, com um aumento dos produtos derivados da lipoxigenase, os leucotrienos (LT), com propriedades broncoconstritoras e proinflamatórias⁶⁻⁹.

Tabela 1 – Frequência de intolerância a ANA e AINH em relação ao sexo e idade.

IDADE	≤ 15 anos	> 15 anos
SEXO		
Feminino	24 (38%)	39 (62%)
Masculino	*69 (57,5%)	51 (42,5%)

$\chi^2 = 4,8 ; p=0,02$

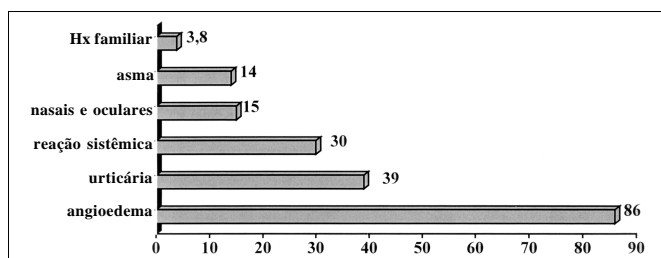


Fig. 1 – Manifestações clínicas mais frequentes na sensibilidade a ANA e AINH (n=183)

A incidência de doenças atópicas em pacientes com sensibilidade a AINH não é conhecida. Para alguns autores há um aumento de sensibilidade a AINH em indivíduos atópicos, mas esta associação parece inexplicada^{10,11}.

O objetivo do presente estudo foi verificar as manifestações clínicas em pacientes com história de reação a analgésicos (ANA)/antitérmicos e AINH, particularmente a relação com atopia.

MÉTODOS E CASUÍSTICA

O trabalho é descritivo e retrospectivo, baseado em revisão de prontuários médicos de 183 pacientes com história de reações à ingestão de analgésicos (ANA)/antitérmicos e AINH, atendidos em clínica de Imunologia entre abril de 1980 a dezembro de 1998. Eram 93 (51%) do sexo feminino e 90 (49%) do sexo masculino, 63 (34%) com idade igual ou inferior a 15 anos e 120 (66%) com idade superior a 15 anos. A idade, por ocasião da primeira reação com medicamentos, variou de 7 meses a 65 anos, com média de 15 anos. Cinquenta e oito por cento dos pacientes tiveram reações repetidas a mais de uma droga em ocasiões diferentes.

Foram realizados testes cutâneos de leitura imediata pela técnica de puntura com extratos glicerinados de aeroalérgenos que incluíam *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitélio de cão e gato, pólen de gramíneas, fungos do ar e baratas, todos obtidos de Greer Laboratories, Lenoir USA.

Os testes cutâneos foram considerados positivos quando a pápula formada tinha diâmetro igual ou maior que 3 mm.

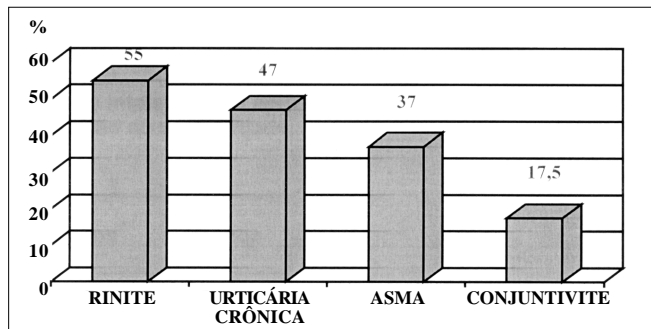


Fig. 2 – Doenças associadas em pacientes com sensibilidade a ANA e AINH. (n=183)

RESULTADOS

Com relação à idade e ao sexo, 24 (38%) pacientes com idade inferior a 15 anos eram do sexo feminino enquanto que 69 (58%) com idade superior a 15 anos eram do sexo feminino (tabela 1). O predomínio feminino nesta faixa etária era significativo ($\chi^2=4,8 ; p=0,02$).

Os testes cutâneos com aeroalérgenos foram realizados em 138 pacientes, dos quais 100 (72%) apresentaram resultado positivo, para pelo menos um alérgeno testado, e mais frequentemente ao ácaro (92%).

As manifestações clínicas encontradas foram angioedema 158 (86%), urticária 72 (39%); reações sistêmicas 55 (30%) ; reações nasais e oculares 28 (15%) e crises de asma 24 (14%). Havia história familiar de sensibilidade a ANA/AINH em 7 (3,8%) dos pacientes (fig.1). Quando a frequência de manifestações clínicas foi analisada com relação à idade, verificou-se que não havia diferença significativa entre pacientes com idade inferior ou superior a 15 anos.

As doenças associadas à sensibilidade aos ANA e AINH foram rinite 101 (55,2%), urticária crônica 86 (47%), asma 68 (37%) e conjuntivite 32 (17,5%) (fig. 2). Reações a uma droga isoladamente foram referidas ao ácido acetil salicílico em 55 (30%); dipirona 14 (7,6%); e AINH 8 (4,4%). O acetaminofen, isoladamente, não desencadeou reações. Foram observadas reações repetidas a mais de uma droga em 106 (58%) pacientes. O AAS e a dipirona estavam associados em 49 (26,7%). Reações ao AAS e também a AINH ocorreram em 16 (8,7%). Igual número de reações foram ocasionadas por AAS, dipirona e AINH. Apesar de o acetaminofen ser utilizado como alternativa para casos de sensibilidade a outros antitérmicos/analgésicos, ele causou sintomas em 11% dos pacientes nas doses prescritas usualmente com esta finalidade, mas que não foram informadas (tabela 2).

Nossos pacientes não referiram se a nimesulida

Tabela 2 – Frequência das drogas que provocam reações.

ISOLADAS (n = 77)		MÚLTIPLAS (n = 106)	
1. AAS	55(30%)	1+2	49(26,7%)
		1+3	16(8,7%)
2. Dipirona	14(7,6%)	1+2+3	16(8,7%)
		1+2+4	8(4,4%)
3. AINH*	8(4,4%)	2+3	5(2,7%)
		1+2+3+4	4(2,2%)
4. Acetaminofen	0	1+4	4(2,2%)
		2+4	1(0,5%)
		3+4	2(1,0%)
		1+3+4	1(0,5%)

* AINH: Propifenazona, ác. Mefenâmico, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno e piroxicam.

Tabela 3 - Crises de broncoespasmo desencadeadas por drogas.

Drogas	Asmáticos (n=68)	Não-Asmáticos (n=115)
AAS	9	3
AAS + Dipirona	4	2
AAS + AINH	2	0
AAS + Dipirona + AINH	0	3
AAS + Dipirona + Acetaminofen	0	1
Dipirona	1	0
Total	16 (23,5%)	9 (7,8%)
	$\chi^2 = 10,6$	$p=0,001$

havia sido utilizada ou não por eles. Os AINH que causaram reações foram propifenazona, ácido mefenâmico, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno e piroxicam. No grupo, havia 68 asmáticos e destes, 16 (23,5%) apresentavam crise de asma com a utilização de medicamentos, na qual o AAS era responsável em 15 casos, dipirona em cinco casos, AINH em dois. Cento e quinze pacientes não eram asmáticos, porém nove apresentavam crises de broncoespasmo com a ingestão de AAS, seis tinham crises com a dipirona, três com AINH e um com acetaminofen (tabela 3).

A história de broncoespasmo à ingestão destas drogas era significativamente mais frequente em asmáticos do que em não-asmáticos. ($\chi^2=10,6$; $p=0,001$). Pólipos nasais foram encontrados à rinoscopia anterior em seis adultos, dos quais três eram asmáticos, porém cinco desenvolviam broncoespasmo à ingestão de AAS.

DISCUSSÃO

Os AINH têm em comum com o ácido acetil salicílico (AAS) os efeitos farmacológicos pela inibição da ciclooxigenase (COX)³. Estes efeitos compartilhados são essenciais para a eficácia como analgésicos e antiinflamatórios, mas também nos

mecanismos de alguns efeitos colaterais destas drogas¹.

A principal causa de reação à droga é a ingestão de AAS e AINH. Um estudo retrospectivo de 266 indivíduos trazidos ao Serviço de Emergência, com reação anafilática, mostrou que em 52 casos (20%) havia suspeita de reação à droga, dos quais 27 reagiram à provocação com aspirina e sete a AINH. Portanto, cerca da metade dos casos com anafilaxia a drogas foi provocada por AAS e AINH¹².

A prevalência de hipersensibilidade a AAS/AINH é de 0,3% na população adulta e pediátrica. Está presente em cerca de 10% de adultos asmáticos e aumenta para 30 a 40% em pacientes com asma e polipose nasal^{5,13}. Para Stevenson, autoridade reconhecida em reações ao AAS e AINH, o termo sensibilidade é preferível à intolerância, pois este último é menos específico e melhor descritivo para as reações gastro-intestinais causadas pelo AAS^{5,14}.

Os mecanismos de sensibilidade à aspirina permanecem obscuros, mas há evidências de que as reações não sejam fenômenos de natureza imunológica¹⁵. A patogênese das doenças respiratórias provocadas por AAS envolve mastócitos e eosinófilos pela formação contínua de produtos do ácido araquidônico. Há uma correlação positiva entre a potência *in vitro* como inibidor da COX e a capacidade de induzir asma. A sensibilidade ao AAS resulta em tolerância cruzada a AINH estruturalmente não relacionados, mas com propriedades farmacológicas similares. A inibição da COX poderia induzir sintomas por vários mecanismos: a) desequilíbrio na geração de prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TX) com ações protetoras; b) desvio do metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipoxigenase, levando à maior produção de leucotrienos; c) ativação direta da lipoxigenase pelo AAS^{5,15}.

Ferreri *et al.*¹⁶ encontraram aumento de LTC₄ e histamina e diminuição de PGE₂ em lavado nasal após provocação oral com AAS em asmáticos sensíveis ao AAS. Achados semelhantes foram descritos por Kowalski *et al.*¹⁵.

Sladek *et al.*¹⁷ obtiveram lavados broncoalveolares (LBA) 30 minutos após inalação de lisina-aspirina em asmáticos sensíveis ao AAS. Proteína alcalina principal, um mediador químico proinflamatório do eosinófilo, LTC₄ e histamina estavam aumentadas e TXB₂ diminuída, em relação aos valores basais antes da provocação.

Portanto, duas células, os mastócitos e eosinófilos, são provavelmente responsáveis pelas reações ao AAS, através da síntese de leucotrienos e liberação de histamina⁵. Não há testes *in vitro*

QUADRO DE ABREVIATURAS:

ANA	Analgésico(s).
AINH	Antiinflamatório(s) não-hormonal(is).
AAS	Ácido acetil salicílico.
PG(s)	Prostaglandina(s).
COX	Ciclooxigenase.
TX	Tromboxano.
LT (s)	Leucotrieno(s).
LBA	Lavado broncoalveolar.

para detecção de sensibilidade ao AAS. O diagnóstico é feito por testes de provocação por via oral ou inalatória^{5,18-20}. Os testes por ingestão da droga podem precipitar reações asmáticas ou sistêmicas que necessitem tratamento de urgência. Por isso, devem ser conduzidos em centros especializados e próximos à unidade de terapia intensiva.

O diagnóstico em nossos pacientes não foi confirmado por teste de provocação oral, uma vez que são oriundos de clínica privada e não havia um protocolo para submetê-los com segurança à provocação. No entanto, 58% dos casos haviam tido reação, em mais de uma ocasião, com a mesma droga ou com medicamentos diferentes, o que aumenta a probabilidade do diagnóstico correto de sensibilidade aos fármacos.

Quiralte *et al.*¹⁰ estudaram 240 pacientes com história de intolerância a AINH pela provocação controlada com placebo e único-cega. O teste foi positivo em 98 pacientes, dos quais 74% eram atópicos e tinham rinoconjuntivite e/ou asma. Nenhum deles apresentava pólipos nasais ou urticária crônica. A reação mais frequentemente observada foi angioedema periorbitário. Outras reações verificadas, mas com menor frequência, foram erupções cutâneas, asma, reações nasculares e em quatro casos, reação anafilática. Um aumento significativo de atopia (100%) foi encontrado em pacientes com angioedema periorbitário isolado. Reatividade cruzada entre os AINH era comum, mas não foi observada em dois casos com angioedema, um com urticária, um de asma e 18 casos de reação sistêmica¹⁰.

A frequência de doenças atópicas associadas à sensibilidade ao AAS depende da população estudada, do tipo de reação e varia entre 10 e 68% em outras séries. Em crianças, a prevalência de sensibilidade é mais baixa (0 a 21%) e aumenta após a puberdade⁵. Em nossa casuística, angioedema foi a manifestação clínica de sensibilidade mais frequente (86%). Reação sistêmica foi referida em 30% e crise de asma em 14%. Atopia estava presente em 72% dos casos, frequência semelhante à observada por Quiralte *et al.*¹⁰, especialmente em pacientes com angioedema periorbitário. As crian-

ças responderam clinicamente de modo similar aos adultos. Por outro lado, os asmáticos apresentavam broncoespasmo como manifestação clínica da sensibilidade ao AAS e AINH mais frequentemente do que aqueles sem asma.

Tipicamente a doença respiratória pelo AAS é adquirida na idade adulta com raro início na infância⁶. A descrição clássica inclui rinite com pólipos, sinusite, asma e sensibilidade ao AAS. Sem a história de exacerbações associadas ao AAS, é impossível diferenciar asmáticos sensíveis ou não ao AAS⁹. De fato, 2/3 dos pacientes que se enquadram nesta descrição não reagem ao AAS durante a provocação oral com a droga⁶.

Uma opção para a provocação oral é a utilização do teste nasal com lisina-aspirina para o diagnóstico de asma sensível ao AAS, porém não é empregado em nosso meio. Este difere na dose, duração do período de observação e critérios de positividade¹⁸. O teste é sensível e específico, mas resultados negativos não excluem a possibilidade de sensibilidade ao AAS. Pode ser usado em pacientes com asma instável e ser o método de escolha para confirmação de sensibilidade ao AAS somente nos indivíduos com sintomas do trato respiratório superior. Quando negativo, o teste deve ser seguido pela provocação oral¹⁸.

Sintomas nasais e sinusais são queixas dominantes na maioria dos pacientes com a tríade do AAS e há evidências de que a rinossinusite agrava a asma¹⁵. A incidência de sinusite em radiografias de asmáticos sensíveis ao AAS é de até 96% e a frequência de pólipos nasais pode alcançar 70%²¹. Em vários estudos há predomínio do sexo feminino^{6,10}.

Em nossa população é alta a frequência de atopia, e baixa a observação de pólipos nasais, o que indica que são pacientes clinicamente diferentes da analisada. A maioria é atópica (72%), alguns têm polipose nasal (3%) e alguns desenvolvem broncoespasmo (14%) à ingestão de AAS/AINH.

Reações cruzadas entre AAS e paracetamol ocorrem com frequência baixa que varia entre 0 e 29% durante provocação com estas drogas²². A relação é dependente da dose de paracetamol, e a recomendação é evitar doses maiores que 1.000mg desta droga em asmáticos sensíveis ao AAS. Esta frequência pode ser falseada em razão de se usar doses baixas de paracetamol, pacientes com asma mal controlada, falta de critérios para estabelecer broncoespasmo na espirometria e realização de provocação com paracetamol no período refratário ao AAS²².

Durante os testes de provocação, observou-se que quanto menor a dose de AAS para provocar broncoespasmo maior o número de pacientes que reagem ao paracetamol²³. Embora nossos casos não tivessem sido submetidos à provocação, pela

história clínica obtivemos a frequência de reações ao paracetamol de 11%. Além disso, nenhum paciente reagia isoladamente ao paracetamol, mas já havia tido reação prévia a outro ANA ou AINH.

Paracetamol em doses altas (1.000mg ou maior) deve ser evitado em pacientes sensíveis ao AAS. A maioria dos asmáticos, sensíveis ou não ao AAS, deve tolerar doses de até 650mg com risco pequeno de broncoespasmo²³. Uma alternativa de tratamento para estes pacientes é a dessensibilização isolada e cruzada com AAS, reduzindo-se as reações respiratórias pela exposição repetida e crescente ao AAS até que as reações respiratórias cessem. O estado de dessensibilização permanece por dois a cinco dias com a reatividade retornando após sete dias¹⁸.

Antagonistas dos leucotrienos e inibidores de sua síntese podem beneficiar estes pacientes, atenuando a broncoconstrição e os sintomas extrapulmonares de pacientes sensíveis ao AAS²³. Os antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2, nimesulida e meloxicam, provocam menos efeitos colaterais gástricos e renais²⁴, no entanto faltam estudos que comprovem a segurança do meloxicam em pacientes com sensibilidade a outros AINH.

Pacientes sensíveis a AINH e que toleravam acetaminofen e nimesulida à provocação oral, foram contatados entre um e três anos após o teste para se estabelecer se a tolerância era persistente. Nimesulida era tolerada por 115/122 (94,2%) e acetaminofen por 71/75 (95,6%) dos que haviam ingerido estas drogas. Somente oito pacientes (5%) tiveram reações (urticária em sete e crise de asma em um) a uma ou ambas as drogas, mostrando que a provocação identifica os que toleram a droga e que na maioria a tolerância é persistente²⁵.

Nimesulida, em 20 asmáticos sensíveis ao AAS, revelou-se relativamente segura à administração oral, nas doses recomendadas habitualmente e sem efeitos sobre a asma²⁶. Em estudo aberto não controlado, com doses cumulativas de nimesulida, administrada em dois dias diferentes a 429 pacientes com história de sensibilidade a AINH, somente 11 pacientes (2,6%) mostraram teste de provocação positivo com nimesulida, revelando-se adequado em sensibilidade a AINH. No entanto, os autores não mencionam se outros medicamentos foram suspensos antes dos testes e não discutem o fato de nove destes 11 pacientes terem teste positivo com apenas 10 mg de AAS, o que é incomum²⁷.

Os inibidores fracos da COX, benzidamina e salicilato de sódio, raramente desencadeiam sintomas decorrentes da reatividade cruzada com AAS, e estes são dependentes da dose^{5,28}. Neste grupo de indivíduos com sensibilidade à ANA/AINH verifi-

camos que as reações eram frequentes em atópicos, mais comuns em mulheres adultas, e que as crianças reagem com as mesmas manifestações clínicas que os adultos. O angioedema palpebral foi a expressão clínica mais frequente. O broncoespasmo, como era esperado, foi mais comum nos pacientes com asma. A maioria dos casos havia repetido a reação com mais de uma droga.

SUMMARY

Clinical findings of sensitivity to analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs

BACKGROUND. Analgesics (ANA) and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) may simulate an allergic reaction or aggravate asthma and urticaria.

OBJECTIVE. The aim of this study was the analysis of the clinical findings in patients sensitive to ANA/NSAID.

METHODS AND SUBJECTS. The charts of 183 patients with history of reacting to these drugs were retrospectively analysed.

RESULTS. There were 93 (51%) females and 90 (49%) males; 63 (34%) were aged 15 years or less. Females predominate in the age group older than 15 years ($p = 0,02$). The age by the time of the first reaction varied from 7 months to 65 years (median 15 years). Skin tests to inhalant allergens were positive to at least one antigen in 100/138 patients (72%).

Clinical presentation was angioedema (86%); urticaria (39%); systemic reaction (30%); nasal and ocular (15%); and asthma (14%). The frequency of symptoms was not related to age. Family history of ANA/NSAID sensitivity was present in 3.8% of patients. Associated diseases were rhinitis (55%), chronic urticaria (47%), asthma (37%) and conjunctivitis (18%). Among asthmatics 16 (23,5%) had had attacks with ANA/NSAID. Nine non asthmatics (7.7%) had had bronchospasm as clinical presentation. This difference was statistically significant. Repeated reactions occurred in 107 (58%) patients.

CONCLUSIONS. Sensitivity to ANA/NSAID was frequent in atopics; children and adults responded similarly; reactions were more common in adult females; palpebral angioedema was the most frequent clinical presentation; bronchospasm was usually seen in asthmatics and most patients reacted repeatedly to different drugs. [Rev Ass Med Bras; 46(3): 201-6]

KEY WORDS: Asthma. Allergy. Nonsteroidal. Antiinflammatory drugs. Aspirin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 773-98.
2. Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase - 2 inhibition by nimesulide: An overview. *Inflamm Res* 1997; 46: 437-46.
3. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44:1-10.
4. Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds. *J. Allergy Clin. Immunol* 1976; 58:691-712
5. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allergy - Principles and Practice*, 5th ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1998; p.1225-1234.
6. Stevenson DD. Aspirin-sensitive asthma. In Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ eds. *Asthma*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; p. 2025-2040.
7. Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1442-3.
8. Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. *Allergy* 1996; 51: 506-10.
9. Simon RA, Baldwin JL. Drug-induced asthma. In Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW eds. *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998; p. 549-558.
10. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-85.
11. Sanchez-Borges M, Capriles-Hullett A. Atopy and NSAID sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:143-4.
12. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL et al. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1749-54.
13. Almeida MAM, Gaspar AP, Carvalho FS, Nogueira JMA, Pinto JER. Reacciones adversas a acetaminofen, AAS y AINE en niños: ¿alternativas? *Allergy Asthma Proc.* 1998; 12:30-5.
14. Feigenbaum BA, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin intolerance. *Ann Allergy* 1994; 73: 455-6.
15. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma syndrome - pathophysiology and management. *Allergy Clin Immunol* 1996; 8:49-56.
16. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD et al. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854
17. Sladek K, Dworski R, Soja J et al. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid or aspirin intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 940 - 946
18. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6
19. Stevenson D.D. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1993; 71: 417-8.
20. Tomaz EM; Ferreira MF; Spinola MA, Oliveira ML, Clode MH, Palma-Carlos AG. Pruebas de provocación nasal en el diagnóstico de la urticaria inducida por ácido acetilsalicílico. *Allergy Asthma Proc* 1998; 12:36-40.
21. Settupane GA. Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987; 1: 119 - 126
22. Settupane RA et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 480-5.
23. Hendersen WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 689 - 697.
24. Brusasco V, Crimi E, Scaricabarozzi I. Nimesulide does not interfere with airway responsiveness in allergic asthma. *Drugs* 1993; 46 (suppl 1): 121-3
25. Quarantino D, Romano A, Papa G et al. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal antiinflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 1997; 79: 47-50.
26. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (suppl 1): 115-20.
27. Andri L, Senna G, Betteli C et al. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1994; 72: 29-32.
28. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Scand J Reumatol* 1996; 25 (suppl 102): 9-21.