



# Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais em crianças: relato de dois casos e revisão das novas classificações

*Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: report of two cases and review of new classifications*

Mara Morelo Rocha Felix<sup>1,2</sup>, Gladys Reis e Silva de Queiroz<sup>3</sup>, Carolina Sanchez Aranda<sup>4,5</sup>, Marcelo Vivolo Aun<sup>6,7</sup>, Ullissis Pádua de Menezes<sup>8</sup>, Adriana Teixeira Rodrigues<sup>9</sup>, Inês Cristina Camelo-Nunes<sup>5</sup>, Monica Soares de Souza<sup>1</sup>, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho<sup>10</sup>, Maria Fernanda Malaman<sup>11</sup>

## RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados para tratamento de dor e/ou febre em crianças. Atualmente, constituem a principal causa de reação de hipersensibilidade (RH) a medicamentos em adultos e crianças de vários países, inclusive do Brasil. Existem dois mecanismos envolvidos nessas reações: mecanismos não imunológicos (devido à inibição da enzima ciclooxigenase), e mecanismos imunológicos responsáveis pelas reações alérgicas (mediadas por IgE ou células T). As reações mais comuns em crianças e adolescentes são aquelas decorrentes de mecanismos não imunológicos. As manifestações clínicas variam desde urticária/angioedema/anafilaxia, que ocorrem em poucos minutos a horas após a administração do AINE, até reações tardias, que podem surgir vários dias após o início do tratamento. A história clínica detalhada é fundamental para o diagnóstico. Os testes *in vitro* são pouco validados, mas os testes cutâneos podem ser realizados nos casos de suspeita de uma RH seletiva, com provável mecanismo imunológico. O teste de provo-

## ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat pain and fever in children. Currently, they are considered the main cause of drug hypersensitivity reaction (DHR) in adults and children from several countries, including Brazil. There are two mechanisms involved in these reactions: non-immune (due to inhibition of cyclooxygenase enzyme) and immune mechanisms responsible for allergic reactions (IgE or T-cell mediated). The most common reactions in children and adolescents are those resulting from non-immunological mechanisms. Clinical manifestations range from urticaria/angioedema/anaphylaxis that occur within a few minutes to hours after NSAID administration up to late reactions that may occur several days after starting treatment. Detailed medical history is critical to diagnosis. In vitro tests are poorly validated, but skin tests can be performed in cases of suspected selective DHR with a probable immune mechanism. Oral provocation test (OPT) is considered the "gold standard" for diagnosis and may help in choosing a safe alternative. This

1. Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina Souza Marques, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas - Recife, PE, Brasil.
4. Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Clínica de Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
6. Universidade de São Paulo (FMUSP), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
7. FICS Albert Einstein, Disciplina Agente Hospedeiro - São Paulo, SP, Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMUSP-Ribeirão Preto), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica e Pediátrica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
9. Hospital do Servidor Público de São Paulo (IAMSPE), Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
10. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica - Recife, PE, Brasil.
11. Universidade Tiradentes, Faculdade de Medicina - Aracaju, SE, Brasil.

Submetido em: 05/09/2017, aceito em: 16/10/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):410-6.

cação oral (TPO) é considerado o padrão ouro para o diagnóstico, e pode auxiliar na escolha de uma alternativa segura. Este artigo relata dois casos de hipersensibilidade a AINEs em crianças que ilustram tipos diferentes de mecanismos (não imunológico e imunológico) com manifestações clínicas distintas: urticária (imediate) e erupção fixa por droga (não imediata). Existe dificuldade na classificação das RHs aos AINEs, assim como ocorreu em um dos casos descritos. Portanto, há necessidade de mais estudos nessa área buscando ampliar o conhecimento e melhorar a avaliação e seguimento dessas crianças com RH a AINEs.

**Descritores:** Anti-inflamatórios, hipersensibilidade a drogas, criança.

article reports two cases of hypersensitivity to NSAIDs in children that illustrate different types of mechanisms (non-immunological and immunological) with distinct clinical manifestations: urticaria (immediate) and fixed drug eruption (non-immediate). There is difficulty in classifying DHRs for NSAIDs, as occurred in one of the cases described. Therefore, there is a need for further studies in this area in order to increase knowledge and improve the evaluation and follow-up of these children with DHR to NSAIDs.

**Keywords:** Anti-inflammatory agents, drug hypersensitivity, child.

## Introdução

As reações adversas a drogas e, em especial, as reações de hipersensibilidade (RH), representam um grande problema de saúde na prática clínica em pediatria<sup>1</sup>. Cerca de 10% dos pais relatam que seus filhos apresentam hipersensibilidade a pelo menos um medicamento<sup>1</sup>. Entretanto, somente poucas reações são confirmadas após uma investigação alergológica completa<sup>1</sup>. Sabe-se, também, que alguns aspectos da hipersensibilidade a drogas diferem entre adultos e crianças. Portanto, há necessidade de dados epidemiológicos de alta qualidade realizados em crianças, a fim de reduzir a extrapolação de dados de adultos para a faixa etária infantil<sup>1</sup>.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados para tratamento de dor e/ou febre em crianças. Atualmente, constituem a principal causa de RH a medicamentos em adultos e crianças de vários países, inclusive do Brasil<sup>2-5</sup>.

Existem dois mecanismos envolvidos nessas reações: mecanismos não imunológicos (devido à inibição da enzima ciclooxigenase - COX), e mecanismos imunológicos, responsáveis pelas reações alérgicas (mediadas por IgE ou células T)<sup>3,6</sup>.

As reações mais comuns em crianças e adolescentes são aquelas decorrentes de mecanismos não imunológicos<sup>3</sup>. Os AINEs mais implicados nessas reações são o paracetamol e o ibuprofeno<sup>3,7</sup>. Estes AINEs, além das pirazolonas, também são os desencadeantes mais frequentes das reações seletivas IgE-mediadas em crianças<sup>6</sup>. As reações seletivas tardias são infrequentes em crianças, mas foram associadas ao ibuprofeno, naproxeno e dipirona<sup>6</sup>.

As manifestações clínicas decorrentes das RH aos AINEs variam desde urticária/angioedema/anafilaxia que ocorrem em poucos minutos a horas após

a administração do AINE, até reações tardias, que podem surgir vários dias após o início do tratamento<sup>8</sup>. As reações cutâneas tardias não graves em crianças podem se apresentar como exantema maculopapular, urticária, dermatite de contato, erupção fixa por drogas (EFD) e doença do soro-símile<sup>9</sup>.

A EFD apresenta-se clinicamente como uma lesão localizada, circunscrita, com formato redondo ou oval, de coloração eritematosa ou violácea, algumas vezes com vesículas e/ou bolhas<sup>9</sup>. A principal característica é que a lesão reaparece no mesmo local cada vez que o fármaco desencadeante for administrado, e pode reaparecer em menor intervalo de tempo se houver administrações subsequentes<sup>9</sup>. Geralmente, surge dentro de duas semanas após administração da droga, e ocorre regressão das lesões em uma semana, deixando na maior parte dos casos lesão residual acinzentada. Acredita-se que a patogênese se enquadra na reação de hipersensibilidade tipo IVc<sup>6,9</sup>.

Várias classificações foram propostas para os pacientes com RH aos AINEs, porém a maioria delas baseou-se em estudos realizados em adultos<sup>8,10,11</sup>. A classificação mais recente elaborada pelo ENDA (*European Network for Drug Allergy*) divide as RH a AINEs em cinco fenótipos: (1) doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA); (2) doença cutânea exacerbada por AINEs (DCEA); (3) urticária/angioedema induzidos por AINEs (UAIA); (4) urticária/angioedema ou anafilaxia induzidos por AINE único (UAAIU); e (5) reações tardias induzidas por AINE único (RHTIU)<sup>8</sup>. Os fenótipos 1, 2 e 3 do ENDA são também conhecidos como intolerantes cruzados (reagem a mais de um AINE), e o 4 e o 5 são os reatores seletivos (reagem a um AINE único)<sup>3</sup>. Entretanto, muitas crianças com RH a AINEs não se encaixam nessa classificação. Há casos de pa-

cientes pediátricos em que ocorrem fenótipos mistos (DREA e UAIA).

Cousin e colaboradores realizaram um estudo prospectivo observacional com 635 crianças, das quais 107 tiveram confirmação da RH através de testes de provocação oral (TPO)<sup>12</sup>. Destas, 43 (40,2%) não puderam ser completamente classificadas utilizando a classificação do ENDA<sup>12</sup>. Baseados nesses resultados, eles propuseram uma nova classificação para a faixa etária pediátrica em três grupos: grupo I: hipersensibilidade não alérgica aos AINEs; grupo II: urticária/angioedema/anafilaxia induzidos por AINE único; e grupo III: reações tardias induzidas por AINE único<sup>12</sup>.

Em outro estudo, Arikoglu e colaboradores investigaram 106 crianças com suspeita de hipersensibilidade a AINEs<sup>13</sup>. Houve confirmação da RH em 31 pacientes, sendo que 8 (24,2%) não puderam ser classificados de acordo com a proposta do ENDA<sup>13</sup>.

Outro aspecto particular das RH a AINEs em crianças é que a doença respiratória exacerbada por AINEs não é comumente observada nessa faixa etária<sup>12</sup>. De fato, no estudo de Cousin e colaboradores, não houve nenhum paciente com esse diagnóstico, e no trabalho de Arikoglu, apenas um paciente teve diagnóstico de doença respiratória<sup>12,13</sup>. Cavkaytar e colaboradores analisaram 30 crianças com diagnóstico de RH a AINEs, e apenas uma apresentava doença respiratória exacerbada por AINEs<sup>14</sup>.

As manifestações clínicas mais comuns das RH a AINEs em crianças e adolescentes são a urticária e o angioedema<sup>3,12</sup>. A avaliação clínica baseia-se principalmente na história e nos TPOs<sup>3,15,16</sup>. Os testes cutâneos *in vivo* e os testes *in vitro* são de limitado valor diagnóstico, e são utilizados quando há suspeita de reações imunológicas<sup>6,15</sup>. O TPO é considerado o padrão ouro para o diagnóstico, e pode auxiliar na escolha de uma alternativa segura<sup>3,17</sup>.

O objetivo deste artigo é relatar dois casos de hipersensibilidade a AINEs em crianças, e discutir a abordagem diagnóstica.

## Descrição dos casos

### Caso 1

Criança do sexo masculino, 4 anos de idade, pardo, compareceu ao ambulatório de Alergia e Imunologia de um hospital terciário pela primeira vez aos 7 meses de idade. A mãe relatava surgimento de placas eritematosas disseminadas

pelo corpo após uso oral de dipirona, ibuprofeno e paracetamol. As reações ocorreram cerca de 1 hora após a administração das medicações citadas, sem sintomas respiratórios, digestivos e/ou cardiovasculares associados. Referia que na maioria dos episódios, a criança apresentava febre, sendo esta a indicação do AINE. Negava outras patologias ou sintomas semelhantes sem a ingestão das drogas suspeitas. Como tratamento desses episódios, o paciente recebeu anti-histamínico, com melhora dos quadros de urticária.

O paciente foi avaliado através de um questionário padronizado e adaptado do ENDA em outubro de 2013, e, após a assinatura de um termo de consentimento pelo responsável, ele foi submetido a um TPO com benzidamina gotas em ambiente hospitalar. O teste foi realizado sem placebo, sob supervisão médica, com programação de 4 etapas (10%, 20%, 30% e 40% da dose total) e intervalos de 30 minutos entre as doses. Após a segunda dose, o paciente apresentou placas urticariformes em face e tronco, sendo administrada fexofenadina oral. O teste foi suspenso e a criança foi liberada após 2h de observação com melhora do quadro e orientação para uso de anti-histamínico oral em casa. Recebeu uma lista com os nomes dos AINEs para evitar o uso, e programação para realização futura de um TPO com paracetamol.

O paciente permaneceu sem retornar ao Serviço até 2016, quando foram realizados TPOs com dipirona e paracetamol gotas em diferentes datas. O TPO com um inibidor forte da COX-1 (dipirona) teve como objetivo confirmar o diagnóstico, e verificar se o paciente apresentava reatividade cruzada a mais de um AINE de grupo químico diferente, como era sugerido pela história clínica. O TPO com um inibidor fraco da COX-1 (paracetamol) objetivou oferecer uma alternativa terapêutica para a criança. Os testes foram realizados em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, e após assinatura do termo de consentimento. Ambos os testes foram positivos, com surgimento de *rash* cutâneo após a 2ª dose da dipirona (dose cumulativa 75 mg), e urticária após 20 minutos da 1ª etapa do teste com paracetamol (dose cumulativa 25 mg). Ele foi tratado com hidroxizina (anti-histamínico disponível no hospital) em ambas situações, e houve recuperação completa do quadro após cerca de 1 hora, sem outras manifestações. A mãe foi orientada a evitar o uso de todos os AINEs, inclusive paracetamol. Em caso de febre, os corticosteroides orais foram prescritos como opção aos anti-inflamatórios.

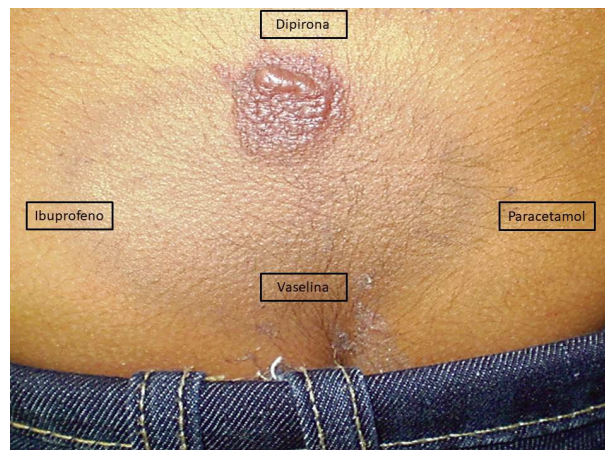
## Caso 2

Criança do sexo feminino, com 10 anos, foi atendida num ambulatório de Alergia e Imunologia de um hospital escola em 2010. A genitora relatava aparecimento de lesão eritematosa com posterior formação de bolha na região sacral após uso de paracetamol via oral em doses habituais desde os 9 anos de idade. Foram quatro episódios, todos no mesmo local, com surgimento aproximadamente 48 horas após ingestão da medicação, e que regrediam após 1 semana, deixando mácula hipercrômica residual. Todas as lesões se iniciaram com eritema local, prurido e posterior formação de bolhas de conteúdo hialino. O paracetamol foi suspenso, porém um novo surto aconteceu após uso de dipirona endovenosa em doses habituais, com ampliação das lesões residuais e surgimento de novas lesões (regiões pubiana e inframamárias), sem formação de bolhas.

A paciente foi avaliada através do questionário padronizado e adaptado do ENDA, em outubro de 2010. Foram realizados testes de contato (TC) após assinatura do termo de consentimento pelo responsável em todos os momentos em que houve realização de procedimentos. O TC foi realizado sobre as lesões residuais (sacral e inframamárias) com paracetamol na concentração de 20% (correspondente a 80 mg de 400 mg/dose estabelecida para idade), sendo negativo. De toda forma, foi recomendado a evitar o paracetamol. Quando retornou ao nosso serviço após 6 meses, houve relato da reação acima descrita com dipirona. Nessa ocasião, foi realizado novo TC nos locais referidos acima com dipirona, paracetamol e ibuprofeno, todos preparados na concentração de 20% (correspondente a 80 mg de 400 mg/dose estabelecida para idade da dipirona e do paracetamol, e 30 mg de 150 mg/dose estabelecida para idade do ibuprofeno), com positividade para dipirona (Figura 1). Em 17/10/11, pela negatividade do TC ao paracetamol e ibuprofeno, procedeu-se a realização do TPO com o paracetamol, mantendo a paciente internada sob supervisão médica, com programação de 3 etapas e intervalos de 12 horas (25%, 25% e 50%). Em seguida, foi administrado o paracetamol de 6/6 horas (15 mg/kg). Apresentou eritema e prurido na região sacral após 48 horas do início do TPO, sendo tratada com prednisona e loratadina por 7 dias. Foi orientada a suspender o paracetamol e a dipirona e continuar utilizando o ibuprofeno.

A paciente continuou sendo acompanhada no Serviço. Houve relato de uso de viminol para cefaleia, escopolamina para cólicas, ibuprofeno e nimesulida

(administração realizada por iniciativa da genitora) somente para febre, sem reações. Em 2015, apresentou eritema e prurido com lesões residuais nas regiões habituais, após cerca de 6 horas da ingestão de água no mesmo copo em que o genitor havia tomado dipirona.



**Figura 1**

Teste de contato com AINEs no local da lesão residual (região sacral) da erupção fixa por droga (EFD). Teste positivo para dipirona e negativo para ibuprofeno e paracetamol

## Discussão

Os casos acima descritos representam dois tipos diferentes de hipersensibilidade a AINEs em crianças. O primeiro é observado mais frequentemente, sendo causado por mecanismo não imunológico, com intolerância cruzada a vários AINEs de grupos químicos diferentes. Já o segundo, é uma situação incomum, com uma hipersensibilidade tardia a dois AINEs. Ambos os pacientes foram investigados através do questionário padronizado do ENDA e TPO, e o segundo foi submetido também ao TC, importante ferramenta diagnóstica para casos de EFD.

O caso 1 pode ser classificado como um caso de UAIA (grupo 3 do ENDA), ou como hipersensibilidade não alérgica por AINEs (grupo I da classificação nova proposta por Cousin e colaboradores)<sup>8,12</sup>. A investigação foi realizada através da anamnese obtida de uma forma sistematizada com o questionário padronizado do ENDA. Como a história era bastante sugestiva de hipersensibilidade imediata a vários AINEs, inicialmente buscou-se uma alternativa segura através do TPO com a benzidamina (inibidor fraco da COX-1), que não havia sido utilizado anteriormente. Entretanto, o teste foi positivo. Depois,

o paciente permaneceu três anos sem procurar o Serviço. Como ele ainda não havia sido testado com um inibidor forte da COX-1, e o diagnóstico de intolerância cruzada inclui o TPO com esse tipo de AINE, optou-se por realizar TPO com a dipirona (inibidor forte da COX-1) para confirmar o diagnóstico, e com o paracetamol (inibidor fraco da COX-1), para oferecer uma alternativa. Ambos os testes foram considerados positivos, pois houve manifestações objetivas (*rash* cutâneo e urticária). Na faixa etária pediátrica, o uso dos coxibes (inibidores seletivos de COX-2) está contraindicado. Optou-se, então, por orientar o uso dos corticosteroides como anti-inflamatórios em caso de febre.

O caso 2 é uma situação infrequente, na qual a paciente apresentou quadro clínico característico de EFD a dois AINEs de estruturas diferentes (paracetamol e dipirona), e que tolera ibuprofeno e nimesulida<sup>15</sup>. Portanto, ela não se encaixaria em nenhuma das duas classificações citadas anteriormente, pois teve reação tardia a dois AINEs, e não a um AINE único. As categorias mais próximas seriam a RHTIUA (grupo 5 do ENDA), e a reação tardia induzida por AINE único (grupo III da classificação de Cousin e colaboradores)<sup>8,12</sup>. Este fato é interessante, pois observa-se que mesmo as classificações mais novas são incapazes de abranger todo o espectro de RH aos AINEs.

A história clínica detalhada é fundamental para o diagnóstico das RH aos AINEs, e deve incluir a descrição dos sintomas, o intervalo de tempo entre a administração da droga e o início dos sintomas, as drogas envolvidas, as drogas toleradas após a reação, a via de administração, o número de episódios e as doenças concomitantes<sup>15</sup>.

No caso 1, o paciente apresentava história sugestiva de intolerância cruzada com três episódios de manifestações cutâneas após a ingestão de três AINEs de grupos químicos diferentes. Não apresentava história de doenças atópicas ou urticária crônica. No caso 2, a paciente apresentava história clínica compatível com EFD com paracetamol (vários episódios) e dipirona (sinais e sintomas mais exacerbados). A EFD não é difícil de ser diagnosticada quando se conhece as suas características de apresentação clínica e evolução. As áreas do corpo mais comumente acometidas por essa condição são lábios, genitália (principalmente masculina), e, ocasionalmente, mucosa oral. Estudos ainda investigam a predileção por algumas áreas do corpo, a depender da droga envolvida pela EFD<sup>6</sup>.

Os testes cutâneos podem ser realizados nos casos de suspeita de uma RH seletiva, com provável mecanismo imunológico<sup>6</sup>. Os testes de punção e intradérmico de leitura imediata são utilizados nas reações agudas (mediadas por IgE), e os testes intradérmicos de leitura tardia e/ou de contato nas reações tardias<sup>6</sup>. Em 2013, a *European Network on Drug Allergy* (ENDA) e a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) publicaram um artigo recomendando concentrações para realização de testes cutâneos em casos de RH a medicamentos (entre eles, TC para AINEs) utilizando como critério uma especificidade de 95%, sendo estabelecida a concentração de 10% para TC com AINEs<sup>18</sup>. No entanto, no caso 2, os TC foram realizados em 2010 e, como no referido período havia divergência nas concentrações, optou-se por utilizar 20%<sup>18,19</sup>.

No caso 1, como a história era compatível com mecanismo não imunológico, o paciente não foi submetido a testes cutâneos<sup>3</sup>. No caso 2, foi realizado TC com o paracetamol que não positivou, mesmo após quatro episódios com esse fármaco. Posteriormente, foram realizados TC com repetida negatividade ao paracetamol, positividade à dipirona e negatividade para o ibuprofeno. Em todos os TC, foram utilizadas as formas comercializadas das drogas e a concentração de 20%. O TC com paracetamol possui uma boa especificidade, porém com uma sensibilidade baixa. Ele é importante porque reduz a necessidade do TPO, entretanto um TC negativo não exclui a hipersensibilidade à droga testada. Em casos de reações tardias não graves, pode-se considerar a realização de um TPO para melhor avaliação da RH<sup>19</sup>.

Na EFD, as células T CD8+ têm um papel primordial na lesão da epiderme, pois estão presentes na pele com ou sem crise<sup>20</sup>. Essas células mantêm a memória específica da droga sem estímulo antigênico presente e, na fase aguda, produzem grande quantidade de interferon- $\gamma$ . Atualmente, sabe-se que existe uma complexa interação entre alguns vírus e as RH a medicamentos, como no caso da EFD, que pode ocorrer antes, durante e após a RH, com curso clínico e gravidade variáveis<sup>21</sup>.

Os testes *in vitro* são pouco validados para investigação de RH aos AINEs<sup>6</sup>. De toda forma, podem ser realizados em casos onde há suspeita de mecanismo imune. Existem relatos descrevendo dosagem de IgE específica para alguns AINEs como as pirazonas, mas não há padronização, e os resultados são pouco convincentes<sup>22</sup>. O teste de ativação basofílica (BAT) mostrou ser útil para reações a pirazonas, porém

com uma sensibilidade em torno de 50%<sup>23</sup>. No caso 1, como não havia suspeita de mecanismo imune, estes testes seriam pouco úteis. Por outro lado, os testes *in vitro* para avaliação de RH aos AINEs mediada por células T também precisam ter sua utilidade melhor elucidada, pois não houve demonstração de boa acurácia nos estudos realizados até o momento<sup>6</sup>.

Os TPOs em crianças podem ser realizados para confirmar a RH ou, mais frequentemente, para encontrar uma alternativa terapêutica segura. Existem diversos protocolos, sendo que a maioria dos pediátricos utiliza intervalos de 60-90 minutos<sup>3</sup>. Uma opção bastante segura é o paracetamol (inibidor fraco da COX-1), geralmente bem tolerado nas doses habituais (15-20 mg/kg). Um estudo demonstrou hipersensibilidade ao paracetamol em apenas 4% das crianças avaliadas por TPO<sup>3</sup>. Entretanto, alguns pacientes reagem até mesmo ao paracetamol, como foi o caso 1. Nessas situações, o arsenal terapêutico fica restrito. Alguns pesquisadores estudaram o uso *off-label* de inibidores seletivos de COX-2 (p. ex. etoricoxibe) e consideraram estes medicamentos uma alternativa segura para crianças mais velhas (peso  $\geq$  40 kg) com hipersensibilidade a múltiplos AINEs<sup>24</sup>. Como o paciente do caso 1 ainda tem 4 anos, optou-se por não realizar testes com o etoricoxibe. No caso 2, houve necessidade de realização de TPO com o paracetamol, o qual reproduziu reação característica da EFD. Na literatura existe uma grande diversidade de recomendações para TPOs a depender da intensidade de sintomas, então foi decidido realizar TPO com doses pequenas crescentes e, dependendo da evolução, chegar à posologia terapêutica até desencadear a lesão de pele<sup>3,6,8,15</sup>. Ressalta-se que como o caso 2 tratava-se de uma hipersensibilidade tardia, o TPO foi realizado com intervalos maiores e com duração superior ao caso 1.

## Conclusão

Os AINEs constituem a principal causa de RH a medicamentos em crianças e adultos no Brasil. Os dois casos descritos de RH a AINEs em crianças ilustram tipos diferentes de mecanismos (não imunológico e imunológico) com manifestações clínicas distintas: urticária (imediate) e EFD (não imediata). O intercâmbio de experiências e conhecimentos entre os centros de referência em alergia em nosso meio será essencial na produção de estudos multicêntricos que contribuam para o diagnóstico e classificação das RH aos AINEs.

## Agradecimentos

Agradecimento especial aos médicos do Hospital Federal dos Servidores do Estado-RJ, Drs. Anieli Bonorino Xexéo Castelo Branco, Jaqueline Coser Vianna, Raquel Grinapel e José Roberto Coelho dos Santos, pela contribuição no Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos.

Agradecimento merecido aos médicos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco-PE pela colaboração em um dos casos clínicos, Drs. Dayanne Mota Veloso Bruscky, Luiz Alexandre Rocha, e à Coordenação do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica: Drs. José Ângelo Rizzo, Almerinda Maria do Rêgo Silva e Décio Medeiros Peixoto.

## Referências

1. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
2. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;113(3):282-9.
3. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):259-69.
4. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kail J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):414-20.
5. Ensina LF, de Lacerda AE, de Andrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Solé D. Drug-induced anaphylaxis in children: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):825.
6. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):385-95.
7. Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(1):40-7.
8. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32.
9. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):403-26.
10. 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(3):177-80.

11. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
12. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):743-8.
13. Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int*. 2017;66(3):418-24.
14. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):211-21.
15. Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):308-23.
16. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):507-24.
17. Defrance C, Bousquet P-J, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011;66(11):1410-4.
18. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
19. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(6):442.
20. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol*. 2017;17(3):201-8.
21. Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R. Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;16:49(2):192-202.
22. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):882-8.
23. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1217-24.
24. Loh W, Lim HH, Rao R, Goh A, Ong LX, Chiang WC. Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(1):40.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Mara Morelo Rocha Felix  
E-mail: maramorelo@gmail.com