

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

1
9

19º Congresso Nacional
de Pediatria
24 – 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril



Hipersensibilidade a Anti-inflamatórios Não Esteróides

Cláudia Pedrosa

Unidade de Imunoalergologia e Pneumologia Pediátrica
Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de V.N.Gaia/Espinho, EPE

1899



→ Solution
Problem ←

EPIDEMIOLOGIA

População pediátrica

- Prevalência 0,3%
 - Com asma 5%

População geral adulta

- Prevalência 0,5-1,9%
 - Com asma 4,3-11%

A incidência **aumenta com a idade**,
sendo extremamente raro em <2A

EPIDEMIOLOGIA

Original Article

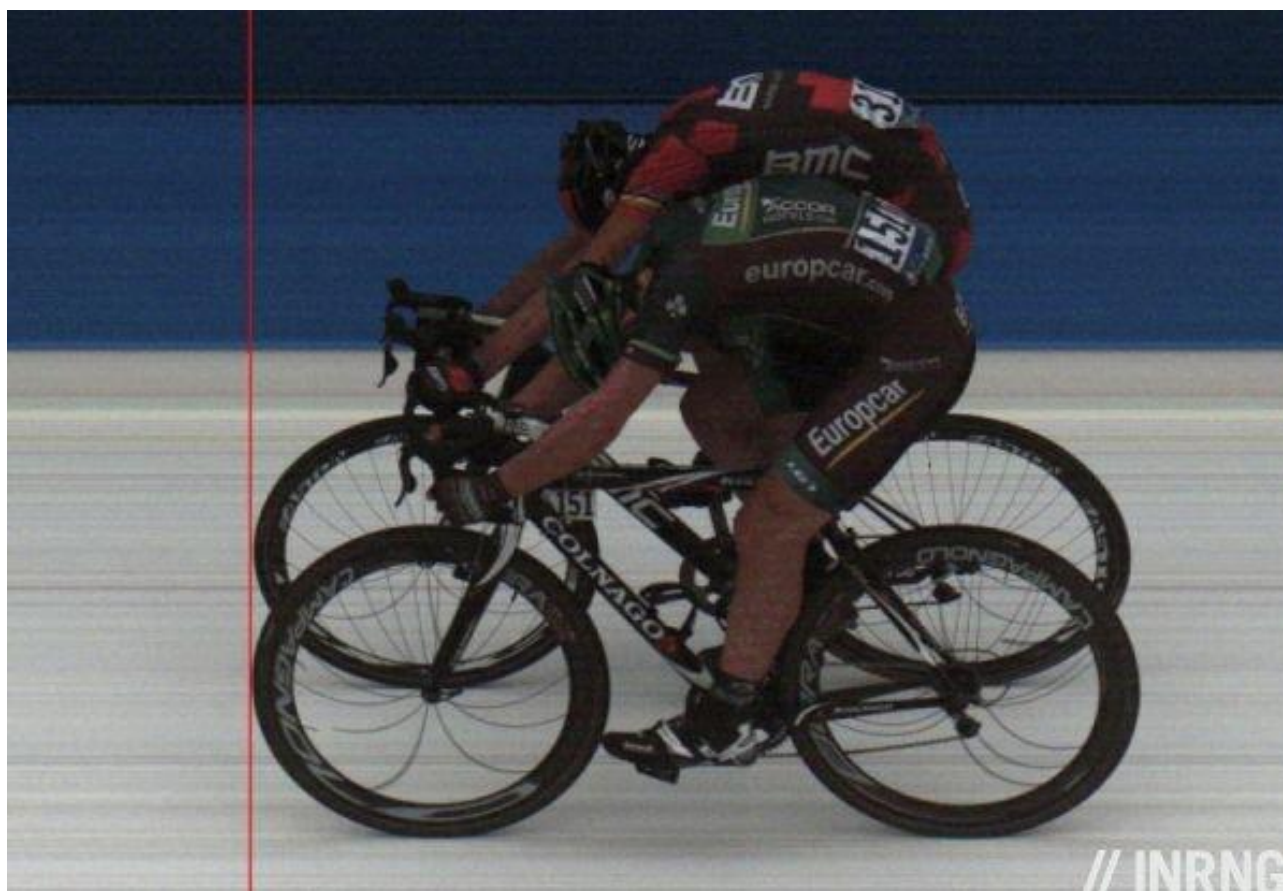
Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs

Mathias Cousin, Anca Chiriac, Nicolas Molinari, Pascal Demoly, Davide Caimmi✉

First published: 12 May 2016 | <https://doi.org/10.1111/pai.12596> | Cited by: 9

Introduction

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat fever and pain in children. Nevertheless, they are currently considered as the first cause of drug-induced hypersensitivity (HS) reactions in children (1, 2). Two different mechanisms are able to elicit



// INRNG

EPIDEMIOLOGIA



Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: Changing food allergy triggers over time. Asia Pacific allergy. 3. 29-34.

Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. J Allergy Clin Immunol Pract 2015.

EPIDEMIOLOGIA

ORIGINAL ARTICLE

Drug-Induced Anaphylaxis Survey in Portuguese Allergy Departments

E Faria,¹ J Rodrigues-Cernadas,² Â Gaspar,³ C Botelho,² E Castro,² A Lopes,⁴ E Gomes,⁵ D Malheiro,⁶ S Cadinha,⁶ S Campina-Costa,⁷ M Neto,⁸ N Sousa,¹ R Rodrigues-Alves,⁹ A Romeira,¹⁰ J Caiado,⁴ M Morais-Almeida,³ Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) Drug Allergy Interest Group

Table 1. Causes of Drug-Induced Anaphylaxis in 313 Patients by Age Group^a

Drugs	All Patients (n=313)	Patients <18 y (n=26)
NSAIDs	150 (47.9)	11 (42.3)
Antibiotics	111 (35.5)	12 (46.2)

J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol. 24(1): 40-48





AINEs – MECANISMO DE AÇÃO

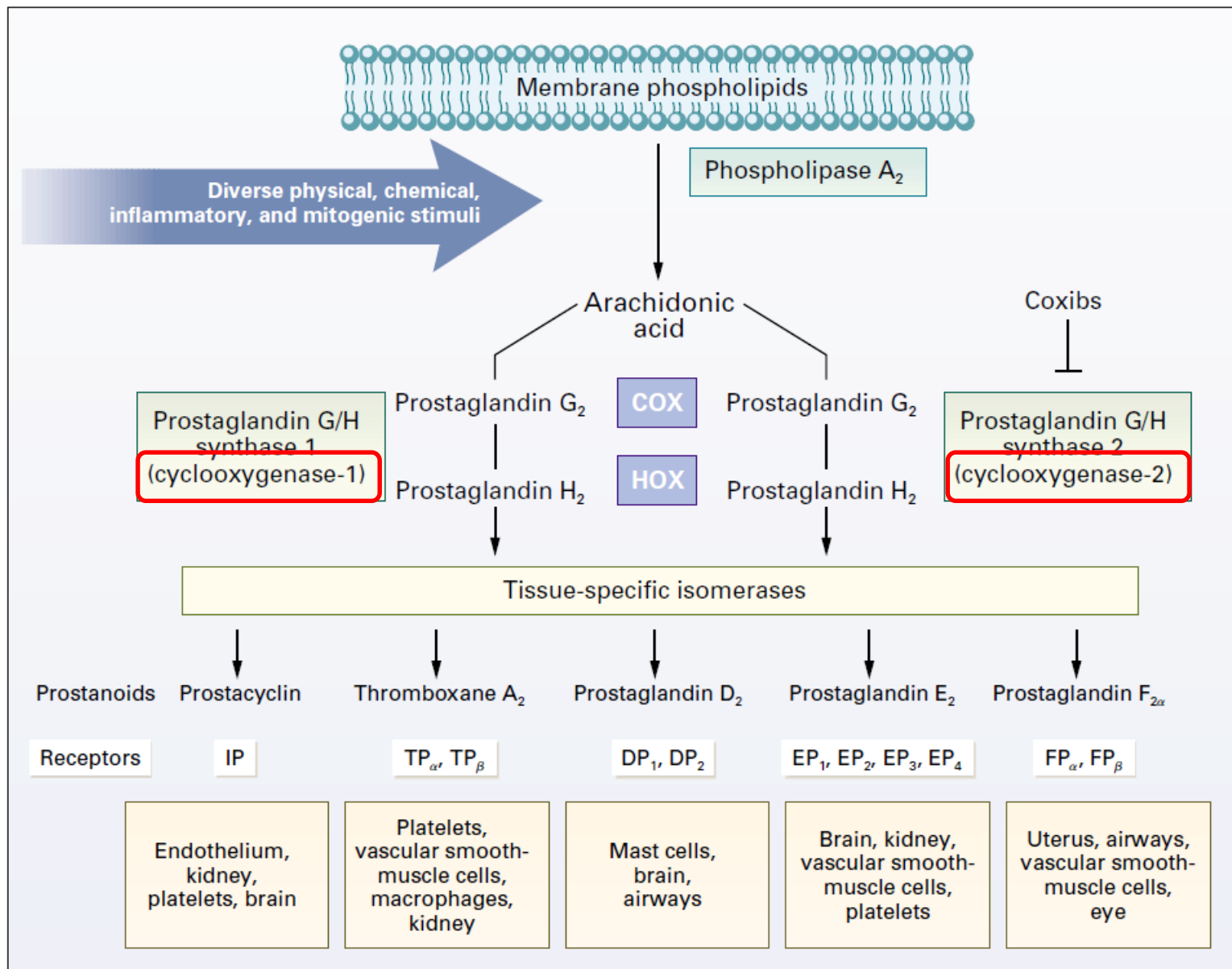
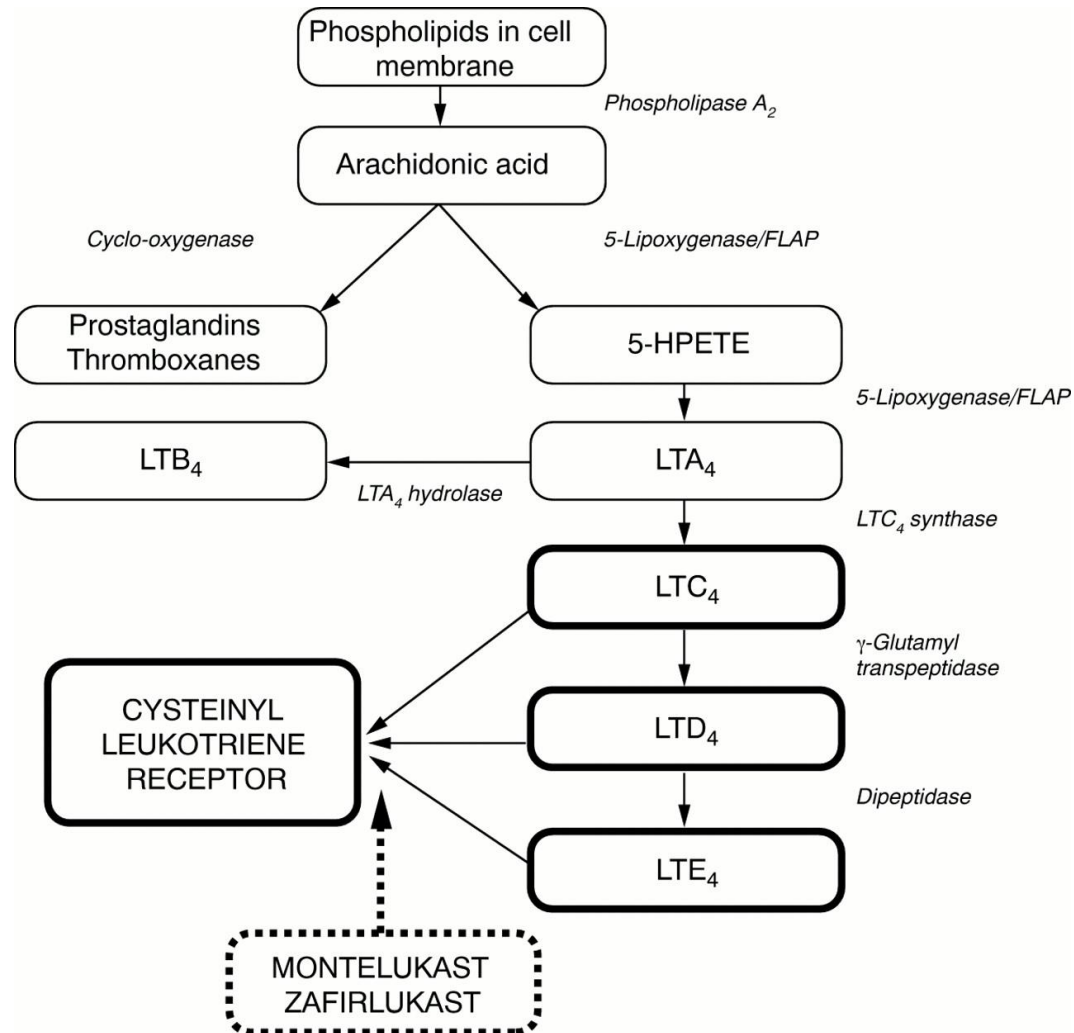


Figure 1. Production and Actions of Prostaglandins and Thromboxane.

Arachidonic acid metabolism.



O J Dempsey Postgrad Med J 2000;76:767-773

AINEs - CLASSIFICAÇÃO

- De acordo com a afinidade para a COX-1 e COX-2:

Inibidores preferenciais da COX-1

AAS
INDOMETACINA
DICLOFENAC
IBUPROFENO
CETOROLAC

Inibidores preferenciais da COX-2

MELOXICAM
NIMESULIDA

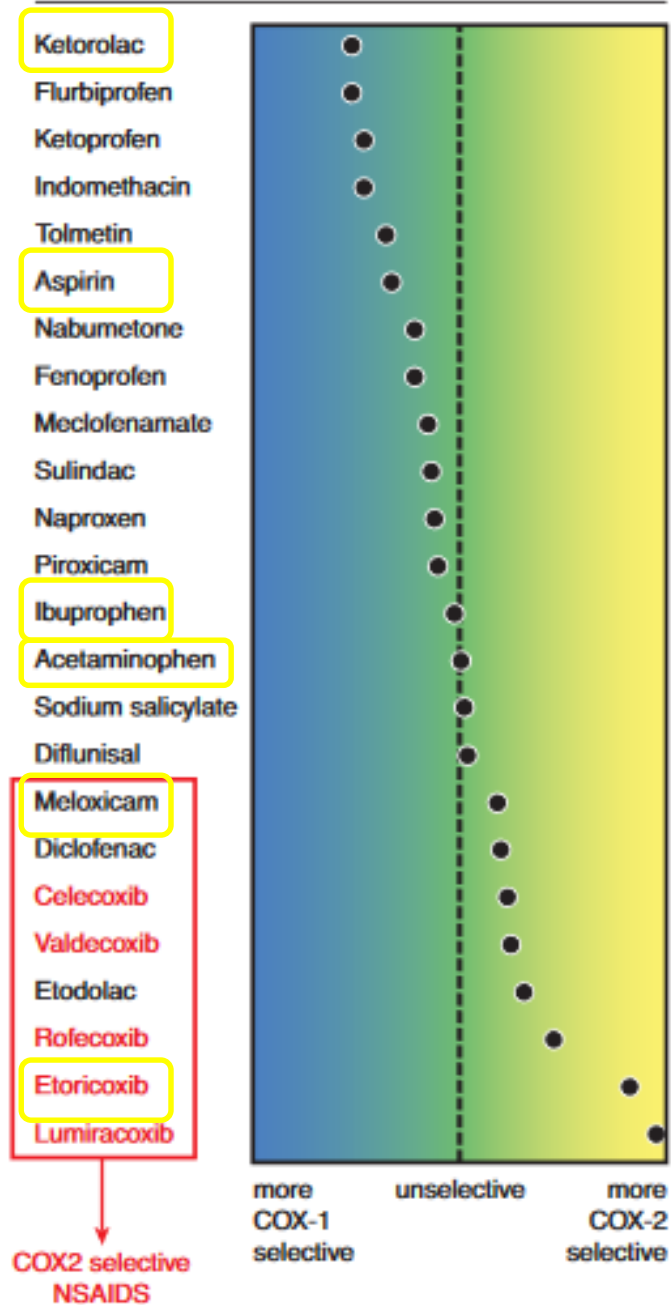
Inibidores seletivos da COX-2

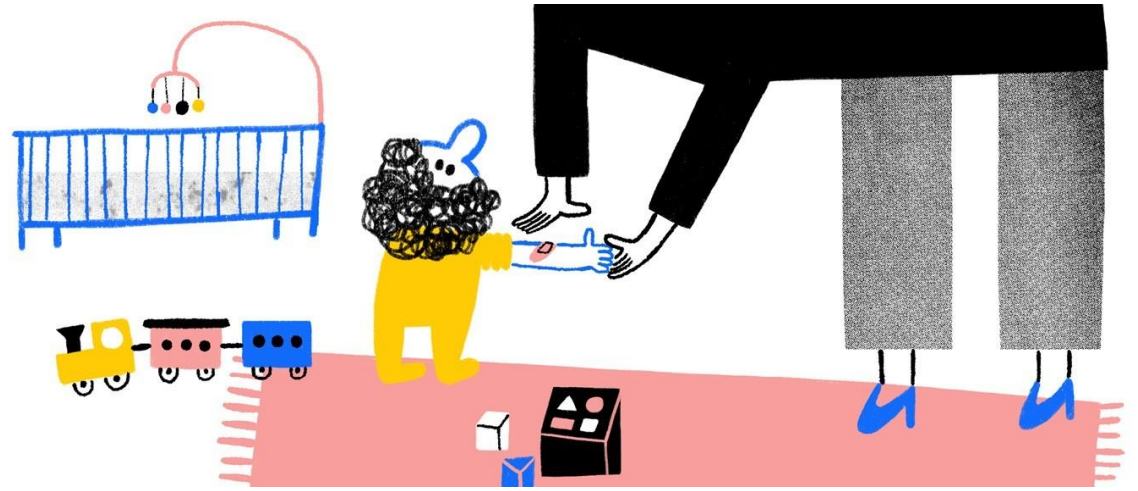
COXIBES

Inibidores da COX-3

PARACETAMOL

B COX isoform selectivity (log scale)





FENÓTIPOS

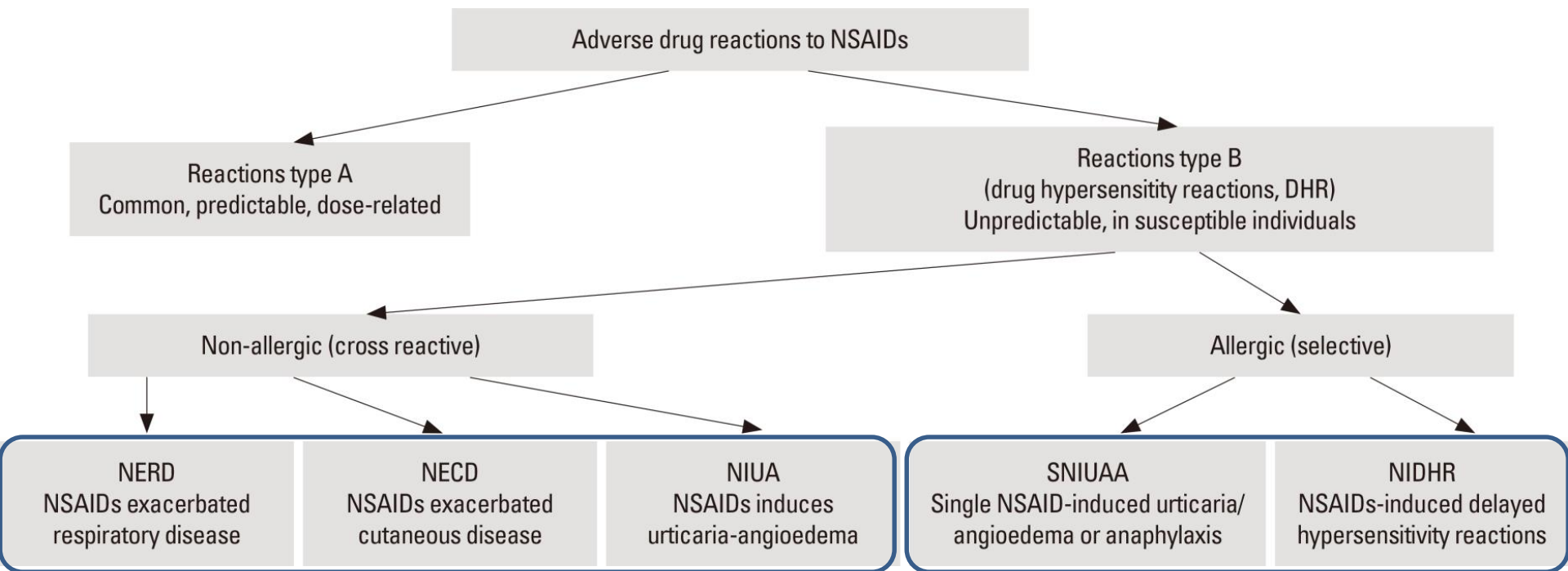


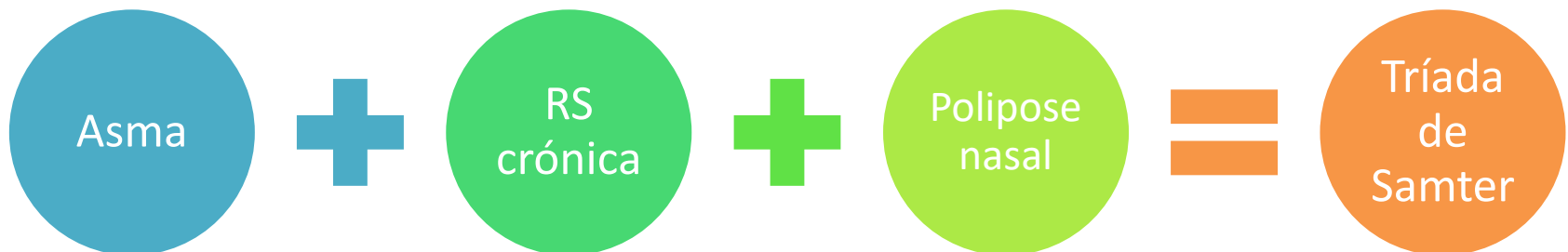
Fig. 1. NSAIDs-induced adverse reactions.



REAÇÕES DE HS NÃO ALÉRGICA

DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA POR AINEs

- Combinação de:
 - HS a AINEs
 - Asma
 - Rinossinusite crónica
 - Polipose nasal
- Sintomas respiratórios superiores e/ou inferiores após toma de diferentes AINEs
- Tipicamente 1-3h após



DOENÇA CUTÂNEA EXACERBADA POR AINEs

- Exacerbação de urticária crónica após toma de diferentes AINEs
- 30-90 min após
- Afeta:
 - Até 30% dos doentes com urticária crónica estável
 - >30% dos doentes com urticária crónica ativa

URTICÁRIA-ANGIOEDEMA INDUZIDOS POR AINEs

- Em indivíduos previamente saudáveis
- Desenvolvimento de urticária aguda e/ou angioedema facial (palpebral, labial) com diferentes AINEs
- 30-90 min após
- > predisposição para a urticária crónica no futuro?



REAÇÕES DE HS ALÉRGICA

URTICÁRIA/ANGIOEDEMA OU ANAFILAXIA INDUZIDA POR UM ÚNICO AINE

- Em indivíduos previamente saudáveis
- Desenvolvimento de urticária aguda e/ou angioedema
- Com um AINE particular ou a vários AINEs pertencentes ao mesmo grupo químico
- < 60 min após
- Casos mais graves (re-exposição) - Anafilaxia

REAÇÕES DE HS TARDIA INDUZIDAS POR UM ÚNICO AINE

- Em indivíduos previamente saudáveis
- 24-48 h após
- Com um AINE particular ou a vários AINEs pertencentes ao mesmo grupo químico
- Exantema maculopapular
- Erupção fixa a fármaco
- Dermatite de contacto
- Reações de fotossensibilidade
- Nefrite, Pneumonite, Hepatite
- Meningite assética, vasculite
- Anemia, neutropenia e trombocitopenia
- Pustulose Exantemática Generalizada Aguda
- DRESS (Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos)
- SSJ/NET

Tipo	Tipo de resposta imunológica	Patofisiologia	Sintomas clínicos	Cronologia típica da reação
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflamação monocítica	Eczema	1-21 dias após o início do fármaco
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Inflamação eosinofílica	Exantema maculopapular (EMP), DRESS	1 a vários dias após o início do fármaco para o EMP 2-6 semanas após o início do fármaco para o DRESS
IVc	Células T citotóxicas (perforina, granzima B, FasL)	Morte dos queratinócitos mediada por CD4 ou CD8	Exantema maculopapular, SJS / TEN, exantema pustular	1-2 dias após o início do fármaco para a erupção fixa com fármacos 4-28 dias após o início do fármaco para o SJS / TEN
IVd	Células-T (IL-8/CXCL8)	Inflamação neutrofílica	Pustulose exantemática generalizada aguda	Tipicamente 1-2 dias após o início do fármaco (mas pode ser mais longo)

DRESS: Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (da sigla inglesa, Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms); SJS: Síndrome Stevens-Johnson; TEN : Necrólise Epidérmica Tóxica (da sigla inglesa, Toxic Epidermal Necrolysis); MPE: Exantema maculo-papular (da sigla inglesa, maculo-papular exanthema)

- Toleram outros AINEs quimicamente não relacionados

DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

AAS, ácido salicílico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, ácido salicilsalicílico (salsalato), salicilato magnésico, acetilsalicilato de lisina, salicilato de sódio, salicilato de colina, tri-salicilato magnésico de colina, mesalamina (ácido 5-aminosalicílico), olsalazina (azodisalicilato sódico), sulfasalazina (salicilazosulfapiridina), balsalazida, subsalicilato de bismuto

DERIVADOS PARA-AMINOFENÓLICOS

Acetaminofeno (paracetamol)

DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO

Indometacina, sulindac, etodolac, tolmetina, cetorolac, nabumetona, diclofenac, lumiracoxibe (análogo do diclofenac)

DERIVADOS DO ÁCIDO PROPÍONICO

Ibuprofeno, naproxeno, oxaprozim, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, fembufeno, carprofeno, piroprofeno, indobufeno, ácido tiaprofénico, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, ioxoprofeno

DERIVADOS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO = FENAMATOS

Ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, meclofenamato (ácido meclofenâmico), ácido tolfenâmico, etofenamato

DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO = OXICAMS

Piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, lornoxicam, cinoxicam, sudoxicam, tenoxicam, isoxicam

DERIVADOS PIRAZÓLICOS

Fenilbutazona, oxfembutazona, antipirina, aminopirina, dipirona (metamizole), azapropazona, fenazona, aminofenazona, ampirona, suxibuzona, sulfamazona, nifenazona, pirazolona, propifenazona

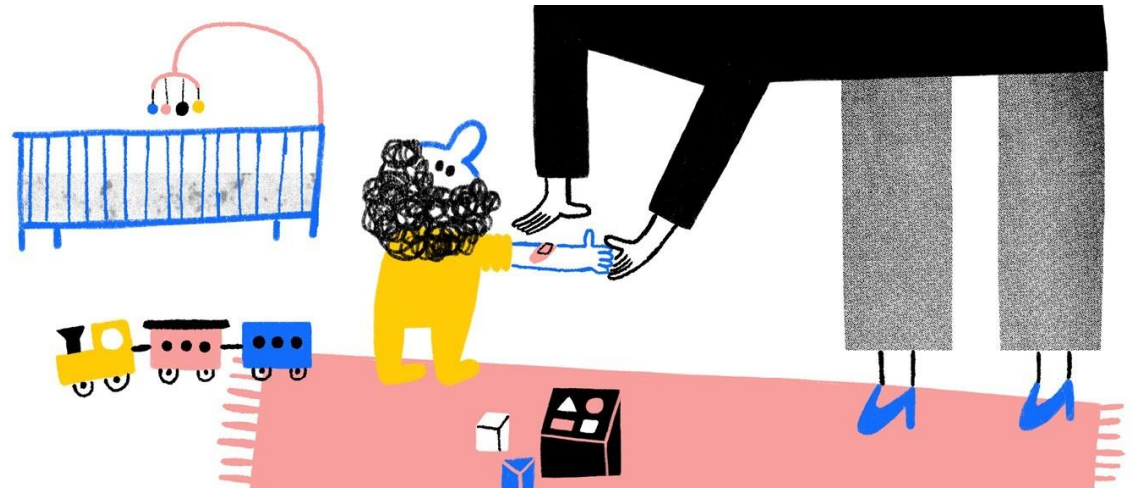
SULFONANILIDAS

Nimesulide

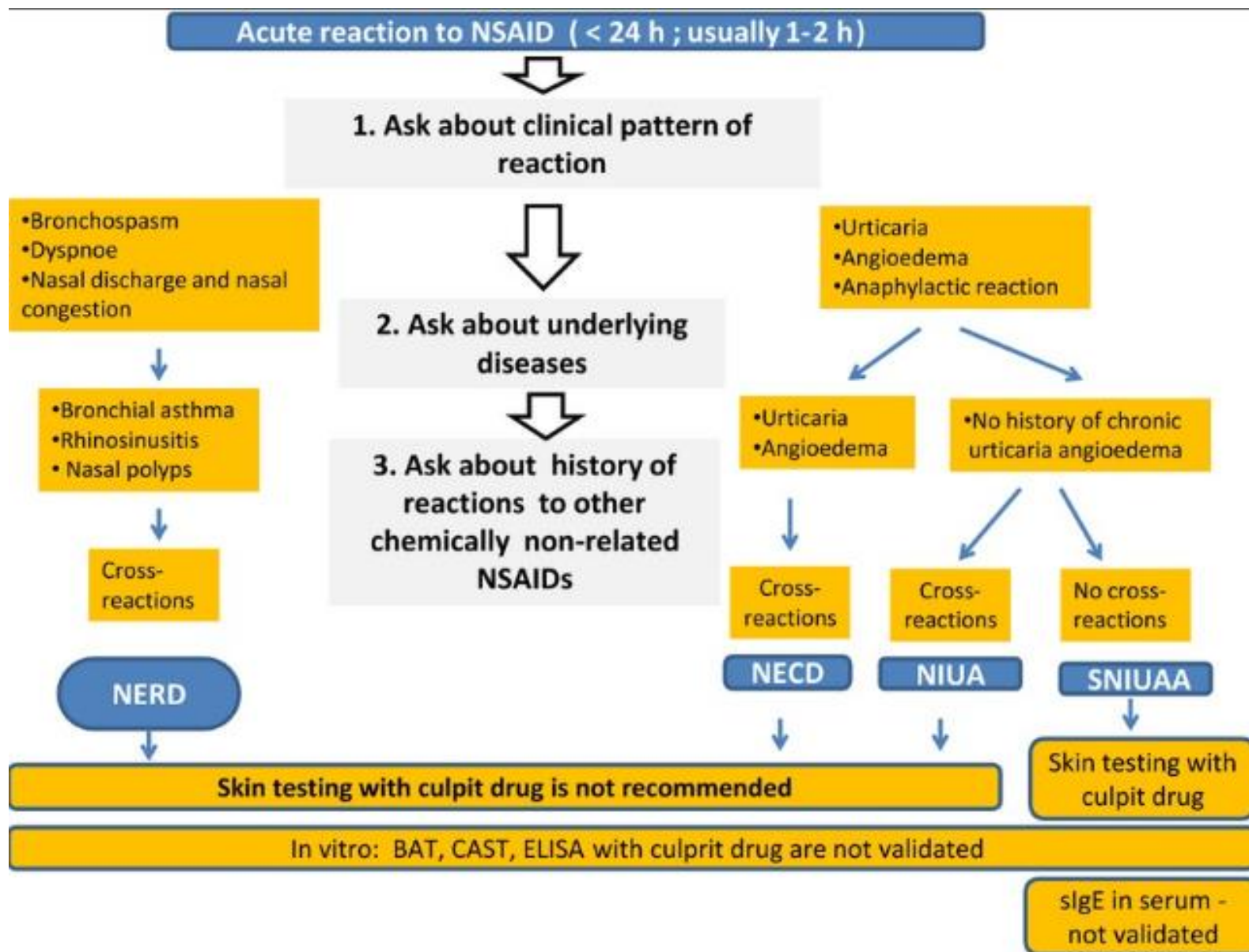
COXIBES DIARIL-HETEROCÍCLICOS

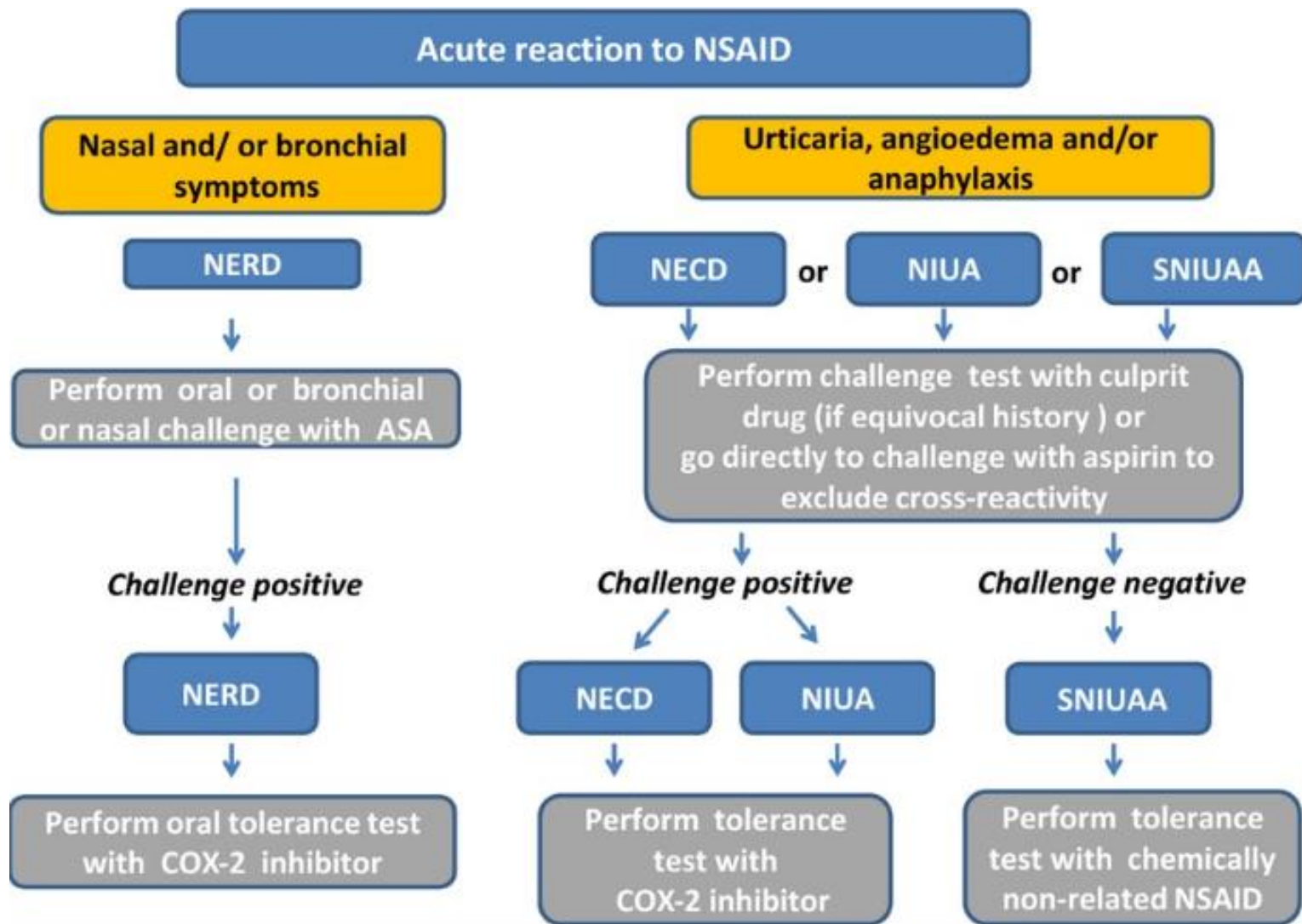
Celecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe, rofecoxibe

APAZONA (AZAPROPAZONA)



DIAGNÓSTICO







PARTICULARIDADES NA IDADE PEDIÁTRICA

www.who.int/ceh

Children are not little adults

CHILDREN ARE NOT LITTLE ADULTS

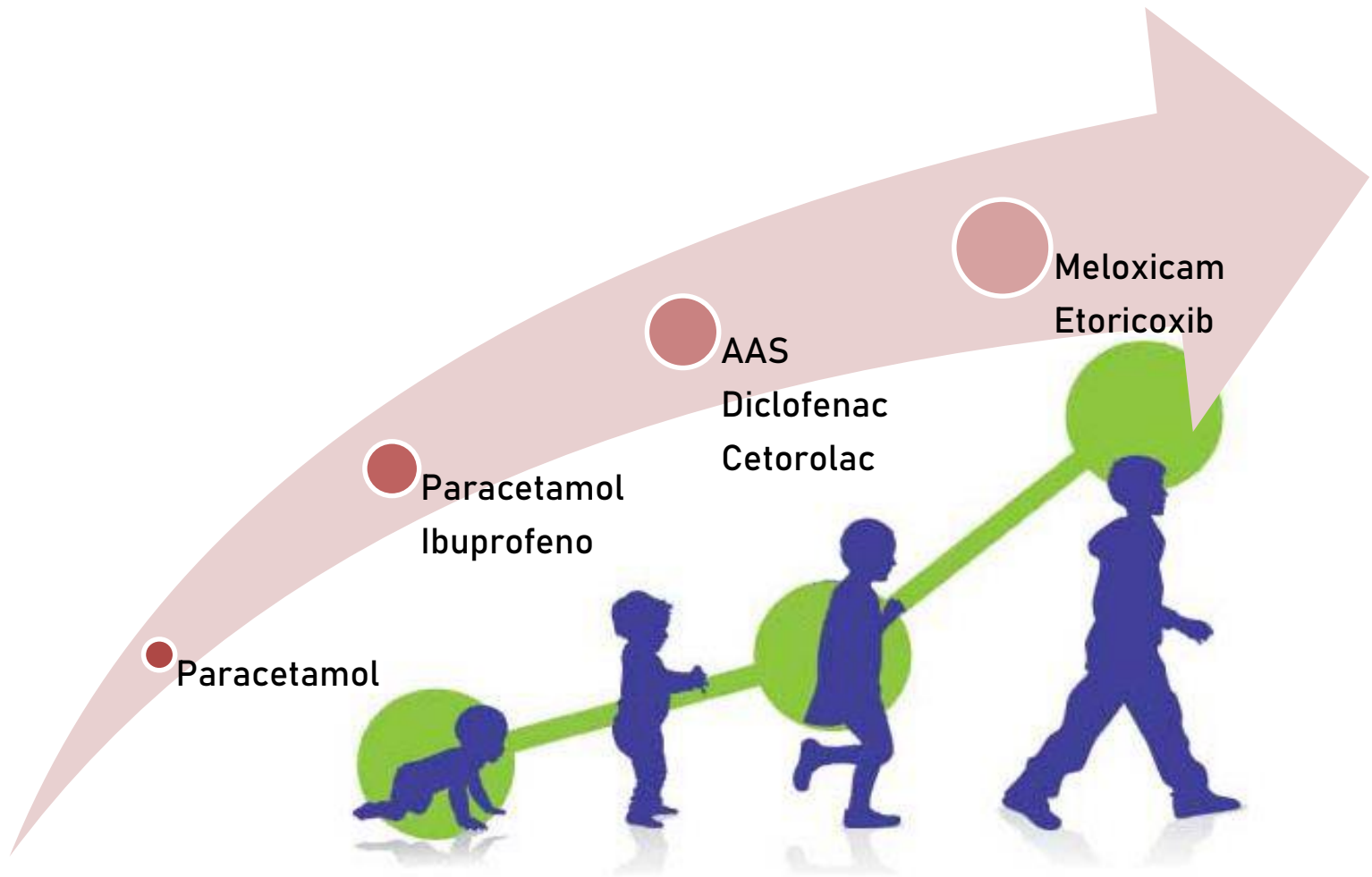


Giotto, National Gallery, Washington DC



Raphael, National Gallery of Art, Washington, DC

PARTICULARIDADES NA IDADE PEDIÁTRICA



EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents

Mona Kidon¹  | Natalia Blanca-Lopez² | Eva Gomes³ | Ingrid Terreehorst⁴ |
Luciana Tanno^{5,6,7} | Claude Ponvert⁸  | Chiang Wen Chin⁹ | Jean Christoph Caubet¹⁰ |
Ozge Soyer¹¹ | Francesca Mori¹² | Miguel Blanca¹³ | Marina Atanaskovic-Markovic¹⁴ 

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA - DIFICULDADES

1. Presença frequente de **co-fatores** (ex: infecções, exercício)
2. Pouco conhecimento sobre o **metabolismo dos fármacos** nas diferentes faixas etárias pediátricas
3. **Variabilidade** das manifestações **clínicas** com a idade
4. **Falta** de **dados epidemiológicos** pediátricos a nível mundial
5. Pouco conhecimento sobre a **história natural** deste problema na idade pediátrica



NOVA CLASSIFICAÇÃO PEDIÁTRICA

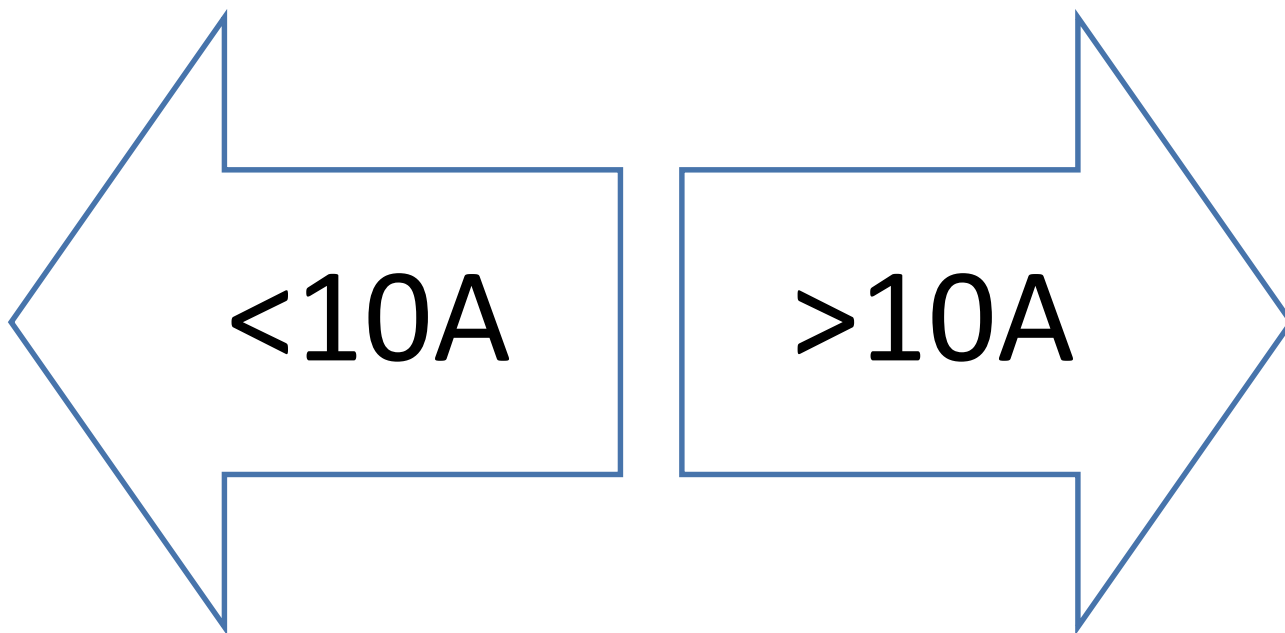


Table 1: Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the child aged (0-10y) pediatric population

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of co-factors
Cross intolerant reactions (Non-allergic)	Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NECD, NIUAA)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX-1 inhibition	Possible

Table 2: Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the older pediatric population and adolescents (10 – 19 yo)

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of co-factors and/or underlying conditions
Cross-Intolerant reactions (Non-allergic)	NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion, rhinorrhea	Immediate (usually form minutes to several hours after exposure)	COX1-inhibition	Strong (Asthma, Rhinosinusitis)
	NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		COX1-inhibition	Strong (Chronic urticaria)
	NSAIDs-induced urticaria/angioedema, anaphylaxis (NIUAA)	Wheals and/or angioedema with/without respiratory symptoms		Unknown, probably COX-1 inhibition	Unknown

MUDANÇA DE PARADIGMA

- Maioria das reações são **não imunológicas** e com presença de **co-fatores**
- **Menor** frequência de **reações alérgicas** e **maior** frequência de **reações não alérgicas** na população pediátrica do que no adulto
- Os **fenótipos** assemelham-se mais aos do adulto na adolescência

MUDANÇA DE PARADIGMA

- As reações **anafiláticas** são frequentes
- O **angioedema periorbitário isolado** é particularmente frequente
- A **tríada** clássica de Samter é **rara** na criança
- **Exantema maculopular** é **frequente** (tal como com as aminopenicilinas) na criança e rara no adulto



DIAGNÓSTICO NA CRIANÇA

TESTES CUTÂNEOS

	Formulation	Skin test	Intradermal test
Acetaminophen	Perfalgan®	10 mg/mL	1 mg/mL
Metamizole sodium	Novalgin®	40-400 mg/mL 400 mg/mL	0.4-4 mg/mL 40 mg/mL

TESTES LABORATORIAIS



Limitados

Indisponíveis

Interpretação difícil na criança

Não validados na criança

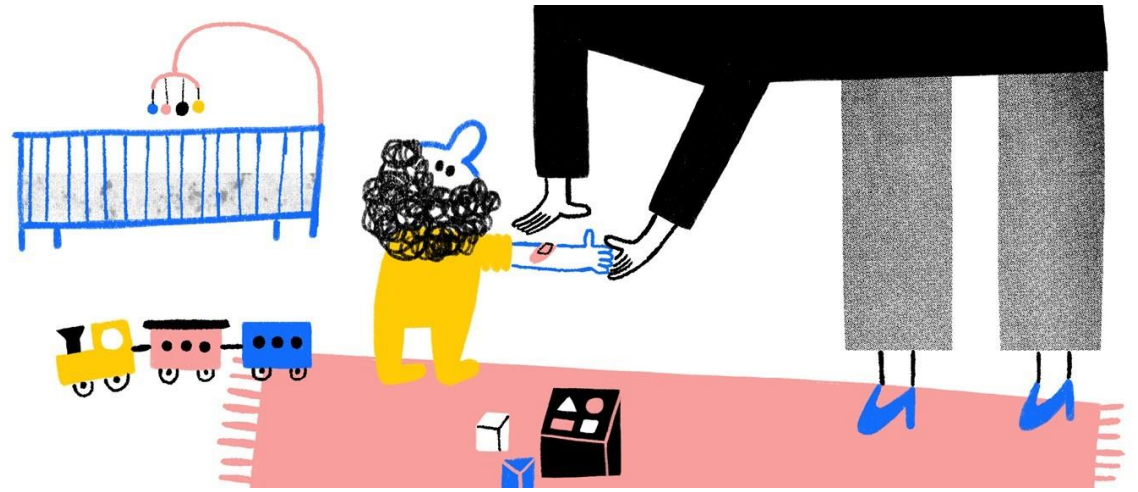
Ainda não recomendados

PPO

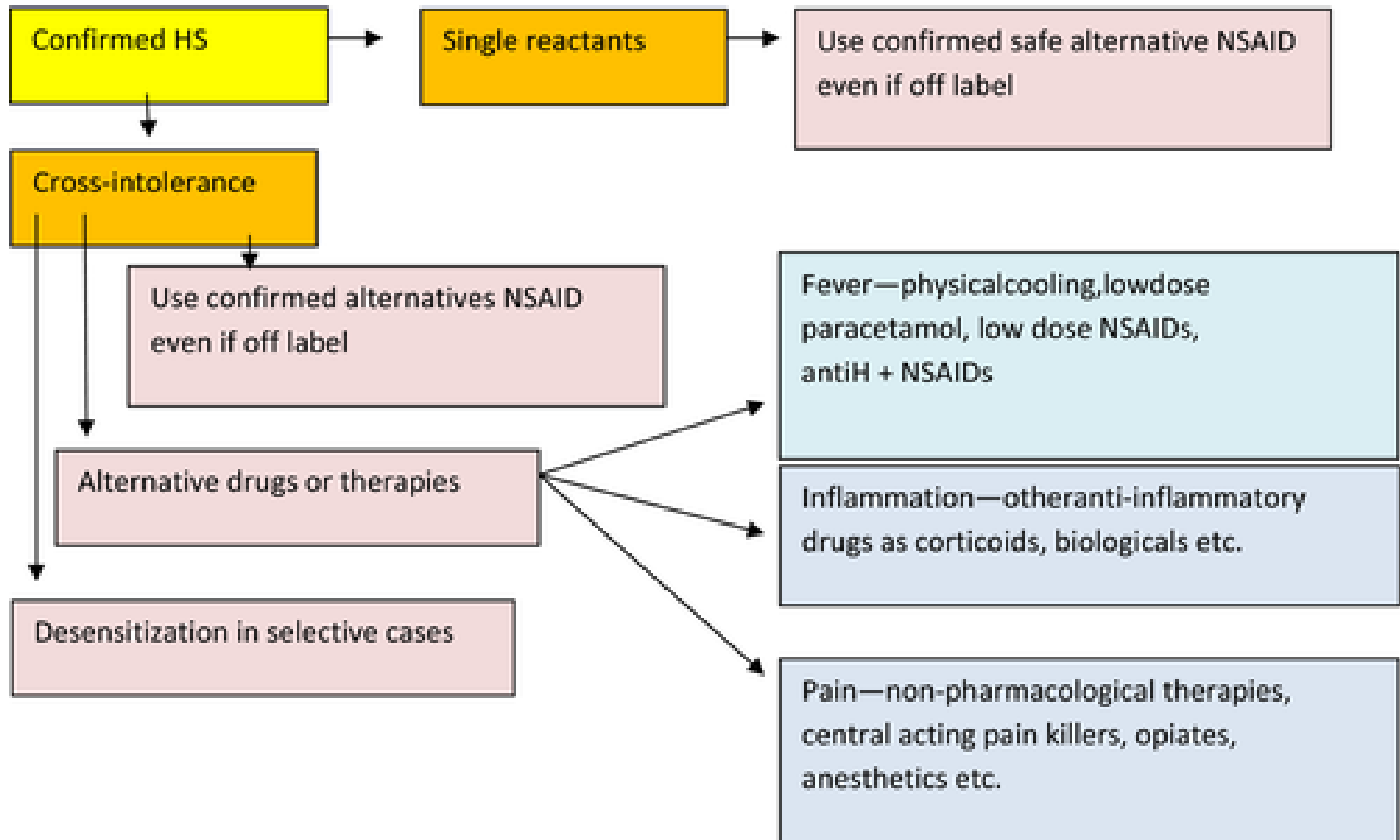
- Espirometria se:
 - asma
 - sintomas respiratórios







ORIENTAÇÃO



DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

AAS, ácido salicílico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, ácido salicilsalicílico (salsalato), salicilato magnésico, acetilsalicilato de lisina, salicilato de sódio, salicilato de colina, trisalicilato magnésico de colina, mesalamina (ácido 5-aminosalicílico), olsalazina (azodisalicilato sódico), sulfasalazina (salicilazosulfapiridina), balsalazida, subsalicilato de bismuto

DERIVADOS PARA-AMINOFENÓLICOS

Acetaminofeno (paracetamol)

DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO

Indometacina, sulindac, etodolac, tolmetina, cetorolac, nabumetona, diclofenac, lumiracoxibe (análogo do diclofenac)

DERIVADOS DO ÁCIDO PROPÍONICO

Ibuprofeno, naproxeno, oxaprozim, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, fembufeno, carprofeno, piroprofeno, indobufeno, ácido tiaprofénico, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, ioxoprofeno

DERIVADOS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO = FENAMATOS

Ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, meclofenamato (ácido meclofenâmico), ácido tolfenâmico, etofenamato

DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO = OXICAMS

Piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, lornoxicam, cinoxicam, sudoxicam, tenoxicam, isoxicam

DERIVADOS PIRAZÓLICOS

Fenilbutazona, oxfembutazona, antipirina, aminopirina, dipirona (metamizole), azapropazona, fenazona, aminofenazona, ampirona, suxibuzona, sulfamazona, nifenazona, pirazolona, propifenazona

SULFONANILIDAS

Nimesulide

COXIBES DIARIL-HETEROCÍCLICOS

Celecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe, rofecoxibe

APAZONA (AZAPROPAZONA)

AINEs - CLASSIFICAÇÃO

- De acordo com a afinidade para a COX-1 e COX-2:

Inibidores preferenciais da COX-1

AAS
INDOMETACINA
DICLOFENAC
IBUPROFENO
CETOROLAC

Intolerância cruzada com a AAS

Inibidores preferenciais da COX-2

MELOXICAM
NIMESULIDA

só inibem a COX-1 em altas concentrações

Inibidores seletivos da COX-2

COXIBES

não inibem a COX-1; não ocorre intolerância cruzada com a AAS

Inibidores da COX-3

PARACETAMOL

só inibem a COX-1 em altas concentrações

INTOLERÂNCIA CRUZADA – FÁRMACOS ALTERNATIVOS

A maioria consegue tolerar:

1. Paracetamol em dose baixa (máx. 650 mg/dose)

2. Inibidor seletivo da COX-2

- Não aprovado em <12A (off-label)
- Sem formulação pediátrica
- Seguro (diversas publicações)



Key notes:
NSAIDs
hypersensitivity in the
pediatric
population
Management

Drug Provocation tests are useful both for the confirmation of hypersensitivity and the election of safe alternative medications

COX2 specific preparations although not approved in children have been prescribed and are useful as alternative medications

The natural history of NSAIDs HS in children is unknown, so periodical re-evaluation may be warranted



ATENÇÃO:
CONSUMA SOMENTE REMÉDIOS
RECOMENDADOS PELO SEU FARMACÊUTICO
OU MÉDICO. PRESERVE A SUA SAÚDE!