

Teste de provocação em indivíduos com hipersensibilidade aos antiinflamatórios não-esteroidais – Proposta de uma abordagem prática

Drug provocation test in non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) hypersensitivity patients – suggestion of a practical approach

Luis Felipe C. Ensina¹, Luciana Kase Tanno², Ana Karolina B. de Oliveira², Jorge Kalil⁴, Antonio Abilio Motta³

Resumo

As reações de hipersensibilidade aos AINE são comuns. O teste de provocação com droga (TPD) é o método de escolha para determinar alternativas terapêuticas seguras nestes pacientes. Sugerimos uma abordagem prática para a realização do TPD.

Métodos: Avaliamos 52 pacientes com suspeita de reação imediata (urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia) aos AINEs em nosso serviço durante 2006. Os pacientes foram testados com diferentes drogas, de acordo com sua história clínica e gravidade da reação. O TPD foi realizado de acordo com os protocolos sugeridos pela ENDA.

Resultados: Realizamos 33 provocações (14 com viminol, sete com paracetamol, sete com etoricoxibe, quatro com benzidamina e uma com tramadol), todas com resultados negativos, exceto uma com etoricoxibe. Um paciente provocado com viminol apresentou reação duvidosa confirmada como negativa após uma segunda provocação.

Conclusão: Demonstramos que o teste de provocação com AINEs é um procedimento simples e seguro, que permite melhorar a qualidade de vida do paciente, proporcionando drogas alternativas para o uso.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(2):60-63 Antiinflamatórios não esteróides, hipersensibilidade a drogas.

Abstracts

Rational: Non-allergic hypersensitivity reaction to NSAID are common. The drug provocation test (DPT) is the procedure of choice to determine safety alternative drugs to these patients. We suggest a practical approach to be used in the DPT.

Methods: We evaluated 52 patients with suspicion of immediate reaction (urticaria, angioedema, bronchoconstriction and/or anaphylaxis) to NSAID in our clinic during 2006. The patients were challenged with different drugs, according to their clinical history and severity of the reaction. The DPT was performed following the ENDA protocols.

Results: We performed 33 challenges (14 with viminol, 07 with paracetamol, 07with etoricoxib, 04 with benzidamine and 01 with tramadol), all of them with negative results, except one with etoricoxib. Another patient challenged with viminol had a doubtful event, confirmed as negative after a second challenge.

Conclusion: We demonstrated that the DPT is a practical and safety method that helps us to improve the quality of life of our patients, giving them the possibility to use alternative drugs.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(2):60-63 Non-steroid anti-inflammatory agents, drug hypersensitivity.

1. Mestre em Imunologia pela USP,
2. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI,
3. Doutor em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da USP,
4. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da USP.

Artigo submetido em 11.09.2007, aceito em 13.01.2008.

Introdução

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), juntamente com os antibióticos, são os fármacos que provocam o maior número de reações adversas, principalmente as cutâneas¹. Além da urticária e do angioedema, os AINE também podem desencadear quadros de broncoespasmo, rinite ou anafilaxia. Apesar do grande número de casos e pacientes estudados, o mecanismo fisiopatogênico que envolve as reações aos AINE ainda não é totalmente esclarecido.

O ácido araquidônico (AA) encontra-se "preso" nos fosfolípidos de membranas celulares, sendo liberado pela ação da fosfolipase A2 (FLA2). Vários estímulos podem liberar o AA como: lesão celular, complexo antígeno-anticorpo, bradicinina, etc. Uma vez liberado ele pode seguir por duas vias de metabolização: a da lipooxigenase (LPO) e a da ci-

clooxigenase 1,2 e 3 (COX-1, COX-2 e COX-3). Quando o AA segue a via da LPO ocorre a formação dos leucotrienos (LT), principalmente do LTC4 e LTD4 que são broncoconstritores. Se a via for a da ciclooxigenase aparecem os tromboxanos e prostaglandinas: a PGF_{2α} (broncoconstrictora), a PGD₂ (espasmógena) e a PGE₂ (broncodilatadora, vasodilatadora)².

Um dos mecanismos de ação propostos dos AINE é o efeito farmacológico de inibição da enzima prostaglandina-endoperoxido-H-sintetase (PGHS) 1 e/ou 2. A inibição destas enzimas pode criar um desequilíbrio entre PGHS e a 5-lipoxigenase na cascata do ácido araquidônico, levando a menor produção da prostaglandina (PG) PGE₂ (broncodilatadora), e uma produção relativamente maior de leucotrienos (LT) LTC4 e LTD4 (broncoconstritores). Este é o mecanismo da asma induzida pela aspirina²⁻³.

A maioria das reações aos AINE são consideradas reações de hipersensibilidade não-alérgicas (pseudo-alérgica), pois não há mecanismo imunológico conhecido, embora alguns AINE já foram citados na literatura sendo capazes de produzirem reações alérgicas, principalmente os derivados da pirazolona (dipirona), do ácido acetil-salicílico (aspirina), derivados do ácido antranílico e o diclofenaco²⁻³.

Dado o grande número de pacientes que são encaminhados ao nosso serviço com história de reação de hipersensibilidade à drogas, principalmente analgésicos e AINE, para esclarecimento diagnóstico e conduta, alguns destes pacientes são orientados de forma correta a evitar as drogas suspeitas e todas as outras relacionadas, no entanto, as opções disponíveis acabam sendo muito restritas, o que torna difícil a decisão da melhor conduta em determinadas condições, principalmente nas relacionadas com dor crônica.

Por outro lado, alguns pacientes simplesmente não recebem qualquer tipo de orientação do médico que realizou o atendimento inicial da reação, o que gera uma insegurança muito grande quanto à possibilidade de novos episódios ao tomar qualquer tipo de medicação. Em ambos casos, é fundamental que o paciente tenha uma solução adequada para o seu problema. Uma vez que não existem outros métodos que auxiliem no diagnóstico e orientação dos pacientes com reações de hipersensibilidade aos AINE, optamos em nosso serviço por realizar os testes de provocação com drogas (TPD) em todos os pacientes que tenham indicação do procedimento.

Um problema freqüente na prática clínica é encontrar drogas alternativas para os pacientes que apresentam hi-

persensibilidade aos AINE. A escolha acaba sendo direcionada para classes de AINE diferentes daquelas responsáveis pelas reações, e que ofereçam menor probabilidade de reação adversa.

O teste de provocação com droga é a administração controlada de um medicamento, em paciente com história sugestiva de reação a drogas. Este medicamento pode ser uma droga alternativa, estruturalmente ou farmacologicamente relacionada à droga suspeita, ou ela mesma. A *European Network for Drug Allergy* (ENDA) recomenda o uso do TPD para confirmação de reações de hipersensibilidade a drogas, embora as opiniões sejam controversas e não exista nenhum consenso quanto a este tipo de procedimento nos Estados Unidos⁴.

Apesar de suas limitações, o TPD ainda é considerado o padrão ouro para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade à drogas, mas só deve ser realizado quando não existirem outros métodos diagnósticos, e somente se o resultado for útil para auxiliar na condução do tratamento do paciente. É indicado para confirmar ou excluir uma reação de hipersensibilidade à droga ou, em casos específicos, proporcionar alternativas terapêuticas quando necessário (quadro 1)⁴.

Quadro 1 - Indicações para os testes de provocação com drogas (TPD) segundo a European Network for Drug Allergy

1. Excluir reação de hipersensibilidade em paciente com história não sugestiva de hipersensibilidade a droga e em pacientes com sintomas não-específicos, como sintomas vagais durante anestesia local.
2. Fornecer drogas farmacologicamente e/ou estruturalmente não relacionadas, seguras, em casos de hipersensibilidade comprovada, como outros antibióticos em pacientes com alergia aos beta-lactâmicos. Isso também pode auxiliar nos casos de pacientes ansiosos que se recusam a tomar a medicação recomendada sem a comprovação de tolerância.
3. Excluir reatividade cruzada de drogas relacionadas em casos de hipersensibilidade comprovada, como por exemplo, cefalosporina em pacientes com alergia a penicilinas, ou AINE alternativos em pacientes com asma por AAS.
4. Estabelecer diagnóstico em pacientes com história sugestiva de RAD e testes negativos, não conclusivos, ou não disponíveis, como na erupção maculo-papular durante tratamento com aminopenicilina e testes alergológicos negativos.

Objetivo

Sugerir uma abordagem prática para os pacientes com indicação do teste de provocação com analgésicos e AINE, baseados na experiência de um serviço especializado em reação adversa a drogas.

Métodos

Todos os pacientes atendidos no ambulatório de RAD do HC-FMUSP são submetidos a questionário específico adaptado da *European Network for Drug Allergy*⁵. Selecionamos para o presente estudo apenas aqueles que apresentaram história sugestiva de reação de hipersensibilidade aos AINE durante o ano de 2006. Os critérios utilizados para indica-

ção do teste de provocação oral foram os recomendados pela ENDA (quadro 1). Os pacientes foram orientados quanto aos riscos do procedimento e assinaram termo de consentimento pós-informado.

A escolha das drogas para o DPT é feita de acordo com a história clínica do paciente (quadro 2). Todos os testes de provocação com drogas são precedidos de uma dose de placebo, sem o conhecimento do paciente. As drogas são diluídas em água e administradas por via oral, a cada 20 minutos. A primeira dose equivale a 10% da dose terapêutica. As doses subsequentes equivalem a 20%, 30% e 40%, até atingir uma dose cumulativa total equivalente à dose terapêutica da droga.

Quadro 2 - Condutas nos pacientes com hipersensibilidade aos AINEs no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP:

1. Orientações: evitar todos os AINEs relacionados com a droga que causou a reação
2. Reações leve/moderada: permitido o uso de viminol, tramadol e paracetamol, sem necessidade do teste de provocação.
3. Reações graves: permitido o uso de viminol sem o teste de provocação. As demais drogas (tramadol e paracetamol) são liberadas apenas após o teste de provocação.
4. Pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol: realizar teste de provocação com benzidamina.
5. Pacientes com dor crônica ou necessidade de antiinflamatório mais potente: realizar teste de provocação com benzidamina e/ou etoricoxibe
6. Pacientes inseguros: realizar teste de provocação com qualquer uma das drogas indicadas.

Antes de cada dose (incluindo o placebo) e uma hora após a última dose, são realizadas: medidas de sinais vitais: freqüência cardíaca, pulso, pressão arterial; ausculta pulmonar, pico de fluxo expiratório, saturação de O₂ e exame físico da pele. Diante de qualquer sintoma significativo ou alteração nos parâmetros anteriores do exame físico, o teste é imediatamente interrompido e o paciente tratado.

Resultados

Avaliamos 52 pacientes com história sugestiva de reação de hipersensibilidade imediata por AINE, sendo 39 do sexo feminino e 13 do sexo masculino. Os principais sintomas referidos foram angioedema (46), urticária (36), broncoespasmo (seis) e anafilaxia (seis) (considerando como anafilaxia o acometimento de dois ou mais órgãos/siste-

mas). O teste de provocação foi indicado em 29 pacientes. Realizamos um total de 33 TPD, sendo 14 com viminol, sete com paracetamol, sete com etoricoxibe, quatro com benzidamina e um com tramadol. Todos os DPT com viminol foram negativos, incluindo o de uma paciente asmática que durante o procedimento queixou-se de falta de ar e cansaço, mas ao repetir o teste posteriormente não manifestou qualquer sintoma, confirmando o resultado negativo. Os TPD com paracetamol, benzidamina e tramadol também foram todos negativos. Um paciente provocado com etoricoxibe apresentou quadro urticariforme e angioedema após 60 minutos do início do teste, com dose cumulativa de 40mg, sendo o teste considerado positivo. Os demais TPD com etoricoxibe foram negativos. Não houve qualquer reação ao placebo durante as provocações.

Discussão

Em nosso serviço, os pacientes com história sugestiva de reação a qualquer AINE são orientados a evitar o uso de todos os outros AINE relacionados, no entanto, procuramos sempre oferecer ao paciente alguma alternativa terapêutica segura. A escolha das drogas permitidas para o uso domiciliar, bem como das utilizadas nos testes de provocação, vai depender da história clínica do paciente e gravidade da reação (quadro 2).

Entre as drogas que são permitidas aos pacientes com história de reação leve/moderada, sem necessidade de provocação, está o para-hidrobenzoato de viminol. O viminol é um analgésico de ação central, não-narcótico, sem ação antiinflamatória, que inibe os estímulos nociceptivos por ação no sistema nervoso central em nível subcortical, sem provocar as alterações respiratórias e cardiovasculares e autonômicas próprias dos opióides. É uma droga segura, com poucos efeitos colaterais. Não há relato na literatura de reação de hipersensibilidade ao viminol.

Outra opção terapêutica, especialmente para os casos de dor mais intensa, é o tramadol, um analgésico de ação central, derivado opióide, no entanto, embora não apresente estrutura semelhante à dos AINE, o tramadol também pode, por desgranulação direta de mastócitos, provocar quadros de prurido, urticária e eritema cutâneo.

Entre os AINE, aquele que demonstra maior segurança nos pacientes com hipersensibilidade a esta classe de droga é o paracetamol. Isso se deve ao fato do paracetamol ser um fraco inibidor da COX, o que o torna um analgésico pouco potente, sem efeito antiinflamatório significativo em baixas doses. Apesar de sua segurança, alguns pacientes também desenvolvem reações com o paracetamol, especialmente em doses superiores a 650mg, quando sua capacidade de inibir a COX aumenta⁶.

Nos pacientes com história de reação grave, ou naqueles indivíduos que não toleram o paracetamol, permitimos apenas o uso de viminol, sem a necessidade do teste de provocação, no entanto, os pacientes com história de reações graves, e também os pacientes com história de múltiplas reações a diferentes AINE, costumam apresentar insegurança para utilizar qualquer tipo de medicação, incluindo aquelas que orientamos sem necessidade de provocação. Nestes casos, o DPT é indicado como forma de mostrar ao paciente que aquela droga é segura.

É por este motivo que quase metade dos testes de provocação realizados em nosso serviço durante 2006 foram com o viminol. Embora não existam estudos específicos na literatura de TPD com viminol, nossa experiência mostra que é uma droga segura, uma vez que todos os 14 indivíduos testados apresentaram resultado negativo. Apesar da segurança do viminol, um dos pacientes se queixou de falta de ar e cansaço durante o teste. Por se tratar de um sintoma subjetivo, em um paciente sabidamente asmático,

optamos por interromper o teste, mesmo com saturação de O₂, pico de fluxo expiratório e ausculta pulmonar normais. Ao repetir o teste posteriormente, com o quadro de asma plenamente controlado, não ocorreu qualquer tipo de reação, sendo autorizado o uso da medicação.

A ocorrência de sintomas subjetivos durante os testes de provocação é uma das principais desvantagens do método. É freqüente o paciente apresentar queixas subjetivas logo no início do procedimento, antes mesmo da primeira dose da medicação ser testada. Dessa forma, fica evidente a importância do uso do placebo durante o teste de provocação. Apesar de não observarmos nenhuma reação objetiva ao placebo durante as provocações com AINE, em provocações com drogas de outras classes em nosso serviço, a incidência de reações ao placebo é por volta de 20%. Esse índice relativamente elevado de reações ao placebo pode ser atribuído ao alto grau de ansiedade dos pacientes que realizam o DPT, o que poderia inclusive comprometer a confiabilidade e eficácia do teste, levando a resultados falso-positivos⁷.

Por outro lado, alguns indivíduos, especialmente aqueles com dor crônica (fibromialgias, artroses, etc), demonstram ansiedade em conseguir uma alternativa terapêutica mais efetiva do que as drogas citadas anteriormente. Muitas vezes, existe a necessidade de se utilizar alguma droga com efeito antiinflamatório um pouco mais potente. Nestes pacientes, realizamos testes de provocação com a benzidamina e com o etoricoxibe.

A opção pela benzidamina se deve ao fato desta droga ter apresentado segurança em pacientes com reação aos AINE, uma vez que seu mecanismo de ação difere um pouco dos demais AINE. Ela age parcialmente através de um efeito inibitório na fosfolipase A2 diminuindo a liberação de ácido aracdônico, e parcialmente como um inibidor fraco da PGHS1 e/ou 2, reduzindo a produção de prostaglandinas. A provocação com benzidamina também pode ser realizada nos pacientes com história consistente de reação ao paracetamol. Todos os pacientes que foram testados com esta droga não manifestaram qualquer tipo de reação, o que mostra segurança compatível com a apresentada na literatura, onde no estudo mais significativo a incidência de reações foi de 2%⁸.

O etoricoxibe, por sua vez, é um inibidor seletivo da COX-2, e portanto, mais bem tolerado em indivíduos com reações aos outros AINE, no entanto, existe um percentual de pacientes com hipersensibilidade aos AINE que também apresentam reação aos inibidores seletivos da COX-2. De todas as provocações com AINE realizadas em nosso serviço durante o ano de 2006, o único resultado positivo ocorreu justamente com o etoricoxibe.

A reação ao etoricoxibe ocorreu em paciente do sexo feminino de 49 anos, que referia história de reações a múltiplas drogas, como por exemplo perda de consciência durante procedimento dentário e posteriormente durante parto cesárea, além de inchaço na face e pálpebras por diversas vezes, relacionado ao uso de amitriptilina e diclofenaco. Foi investigada através de testes de provocação com lidocaína e amitriptilina, ambos negativos, além de teste cutâneo negativo para o látex. Apesar de tolerar o paracetamol, necessitava de medicação mais potente para tratamento de fibromialgia. Durante o teste de provocação apresentou quadro de urticária e angioedema após receber dose cumulativa de 40mg (quase metade da dose terapêutica). Foi tratada com anti-histamínicos e recebeu alta após a resolução do quadro.

Dados da literatura demonstram que a incidência de reação ao etoricoxibe nos testes de provocação em pacientes com história de hipersensibilidade aos AINEs é de 7-8%. Em nosso serviço, esse índice foi de 14%, provavelmente pelo menor número de pacientes testados⁹⁻¹⁰.

Por outro lado, a positividade geral dos testes de provocação com drogas foi baixa (3%). Apesar do pequeno número de eventos adversos (02), o risco de reação durante o TPD existe e deve ser considerado. Este risco é a principal desvantagem do procedimento. É por esse motivo que os testes de provocação devem sempre ser realizado em ambiente hospitalar, por profissionais experientes, com infra-estrutura adequada para o atendimento de emergências.

Conclusão

Podemos concluir que os pacientes atendidos em nosso serviço se beneficiaram dos testes de provocação com AINE, uma vez que foi possível indicar medicações alternativas, através de procedimento relativamente simples e seguro, desde que realizado com pessoal treinado e em condições adequadas.

Referências

1. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:839-46.
2. Bircher J. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999; 9:657-63.
3. Corominas M. Mechanisms implicated in adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:41-45.
4. Alberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
5. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis workup. *Allergy* 2002;57:37-40.
6. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1366-9.
7. Hermes B, Hein UR, Henz BM. Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:800-3
8. Nettis E, Di Paola R, Napoli G. Benzydamine: an alternative nonsteroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide induced urticaria. *Allergy* 2002; 57:442-445.
9. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hullet A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:154-58.
10. Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, Calcagnile F. Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:168-171.

Correspondência:
Luis Felipe Chiaverini Ensina
Rua Barata Ribeiro, 490 – Cj. 67 – Bela Vista
01308-000 - São Paulo - SP
Fone: 0XX11-3123.5777
E-mail: lfensina@yahoo.com.br