

Perfil dos pacientes com urticária e angioedema por anti-inflamatórios não esteroidais do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo

Profile of patients with urticaria and angioedema caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Allergy and Immunology Division of Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Priscila Bechaalani¹, Veridiana Aun-Pereira², Andrea Pescadinha de Carvalho², Wilson Tartuce Aun³, João Ferreira de Mello⁴

RESUMO

Objetivos: Identificar pacientes com história de urticária e angioedema desencadeados por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, classificá-los como seletivos e não seletivos e avaliar a tolerabilidade ao inibidor de COX-2 (etoricoxib 90 mg). **Métodos:** Os indivíduos com múltiplas reações desencadeadas por AINE, de grupos diferentes, foram submetidos a teste de provocação oral com Etoricoxib 90 mg. Pacientes com história de urticária e/ou angioedema a um único grupo de AINE, ou com primeiro episódio, realizaram testes de provocação oral com outro grupo de AINE, para classificá-los em seletivo ou não. **Resultados:** Estudou-se 43 pacientes, com idade entre 18 e 71 anos, predomínio do sexo feminino (77%). A maioria dos pacientes apresentavam reações a múltiplos AINE (não seletivos) e 2 (5%) a um único AINEs (seletivos). Observou-se sintomas alérgicos em 53%, com predomínio da rinite (61%). Os fármacos mais implicados foram: dipirona (39%), diclofenaco (18%) e AAS (14%). Todos os pacientes apresentaram teste com etoricoxib 90 mg negativo. **Conclusão:** A maioria dos pacientes apresentou reação não seletiva, e todos os pacientes apresentaram teste com etoricoxib 90 mg negativo, demonstrando segurança e ser uma boa opção terapêutica.

Descritores: Reação a anti-inflamatórios não esteroidais, inibidor da COX-2, angioedema e urticária.

ABSTRACT

Objectives: To identify patients with a history of urticaria and angioedema caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the Allergy and Immunology Division of Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, to classify them as selective or nonselective, and to evaluate their tolerability to cyclooxygenase-2 inhibitors (etoricoxib 90 mg). **Methods:** Patients with multiple reactions induced by NSAIDs, from different groups, were subjected to oral provocation test with etoricoxib 90 mg. Patients with a history of urticaria and/or angioedema induced by only one group of NSAIDs, or experiencing their first episode, were subjected to oral provocation test with another NSAID group to classify them as selective or non-selective. **Results:** A total of 43 patients aged 18-71 years, predominantly female (77%), were studied. The majority of patients showed reactions to multiple NSAIDs (non-selective); only 2 (4.6%) reacted to only one NSAID (selective). Allergic symptoms were observed in 53% of the patients, mainly rhinitis (61%). The drugs most frequently involved were dipyrone (39%), diclofenac (18%) and acetylsalicylic acid (14%). The etoricoxib 90 mg test resulted negative for all patients. **Conclusion:** The majority of patients showed non-selective reactions, and all of them showed negative etoricoxib 90 mg tests, demonstrating the safety and appropriateness of this treatment option.

Keywords: Reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, angioedema and urticaria.

1. Médica estagiária do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP), São Paulo, SP.
2. Médica assistente do Serviço de Alergia e Imunologia, HSPE-SP, São Paulo, SP.
3. Chefe da Seção de Imunologia do Serviço de Alergia e Imunologia, HSPE-SP, São Paulo, SP.
4. Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia, HSPE-SP, São Paulo, SP.

Submetido em: 19/04/2017, aceito em: 03/05/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):201-5.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) compõem um grupo heterogêneo de medicamentos que frequentemente são prescritos para a analgesia, como anti-inflamatórios ou antipiréticos^{1,2}. Representam a segunda causa mais comum de reações induzidas por medicamentos, sendo os antibióticos betalactâmicos a primeira causa²⁻⁴. Entretanto, alguns centros apresentam resultados diferentes, como relatado por Tanno et al., em 2009, em que a prevalência de hipersensibilidade a AINEs foi de 49% no Serviço de Alergia do HSPE, e de 47% no Serviço de Imunologia e Alergia do Hospital das Clínicas de São Paulo, enquanto as reações a antibióticos betalactâmicos foram respectivamente de 9% e 10%⁵.

Segundo a EAACI/ WAO (*World Allergy Organization*), as reações de hipersensibilidade ou alérgicas ao AINE podem ser classificadas em relação ao mecanismo envolvido, sendo imunológicas (por anticorpos ou células T), ou não imunológicas, via inibição da ciclooxigenase (COX)^{2-4,6,7}. A classificação atual foi originalmente proposta por Stevenson e colaboradores, em 2001, e modificada pela Força-Tarefa do ENDA/EAACI, em 2011^{4,6}. Nessa classificação, as reações são divididas em imediatas (< 24 horas) ou tardias (> 24 horas).

Dentre as manifestações imediatas, estão: doença respiratória exacerbada pelo AINE (DREA), urticária e angioedema exacerbados, urticária e angioedema induzidos e urticária, angioedema ou anafilaxia em menos de 1 hora após a administração do AINE. Na DREA e nas urticárias exacerbadas ou induzidas pelo AINE, o mecanismo mais provável envolvido seria a inibição da COX-1; diferente da anafilaxia, que se presume a participação do anticorpo IgE^{4,6,8}.

A maioria dos pacientes com hipersensibilidade ao AINE apresenta sintomas após a ingestão de mais de um AINE, quimicamente não relacionados, compartilhando a propriedade da inibição da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1). Essa enzima é responsável pela produção de prostaglandinas (PGE) e tromboxanos e sua inibição causa a redução das PGE, especialmente a PGE2 e ativação da via da lipoxigenase (LO)⁷⁻⁹. Essa ativação ocasiona aumento na produção de leucotrienos, principalmente os cisteinileucotrienos (LTC4, LTD4 e LTE4), que são quimiotáticos para eosinófilos, potentes vasodilatadores e aumentam a permeabilidade vascular, induzindo o edema e broncoconstrição⁷⁻¹⁰. Assim, os pacientes que reagem a múltiplos AINE são classificados como não seletivos^{1,6,8,9}.

Os sintomas também podem ocorrer após a ingestão de um único AINE específico (ou mais de um, mas pertencendo ao mesmo grupo químico), sendo uma reação seletiva, com tolerância aos demais fármacos e considerada imunologicamente mediada (IgE mediada)^{4,6,11}.

As reações tardias apresentam os sintomas, em geral, após 24 horas da ingestão do fármaco, e as manifestações clínicas mais comuns são: erupções fixas à droga, maculopapulares, fotossensibilidade, urticária tardia, dermatite de contato, além de reações graves como pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação à droga com eosinofilia com sintomas sistêmicos, mas estes tipos de reação não serão abordados neste trabalho^{4,10}.

É importante salientar que além da enzima COX-1, que é constitutiva, há a COX-2, que apresenta a mesma estrutura proteica primária e catalisa essencialmente a mesma reação, mas é induzida nos processos inflamatórios⁹, sendo encontrada em células como macrófagos, monócitos, sinoviócitos, e também em órgãos como rins, cérebro, ovário, útero e endotélio vascular. Alguns AINEs são considerados inibidores fracos da COX-1 (como o paracetamol, nimesulide e meloxicam), sendo tolerados pela maioria dos indivíduos não seletivos. A inibição seletiva da COX-2 diminui os efeitos colaterais induzidos pela inibição da COX-1 como epigastralgia e aumento da liberação de leucotrienos, podendo ser uma opção para os pacientes com reações a múltiplos AINEs^{10,11}.

Assim, o objetivo do nosso trabalho foi identificar os pacientes com história de urticária e angioedema desencadeados por AINEs em nosso serviço, classificá-los em reatores seletivos e não seletivos, e avaliar a tolerabilidade dos reatores não seletivos ao inibidor seletivo da COX-2 (Etoricoxib 90 mg).

Métodos

Os pacientes foram selecionados do ambulatório de Alergia e Imunologia do HSPE, com idade acima de 18 anos, com história de reações imediatas (até 24 horas) de urticária e/ou angioedema desencadeadas pelo uso de AINE no período de 2011 a 2016.

Os indivíduos com múltiplas reações desencadeadas por AINE, de grupos diferentes, foram classificados como não seletivos e submetidos a teste de provocação oral com Etoricoxib 90 mg (inibidor seletivo de COX-2). Pacientes com história de reações à múltiplos fármacos, incluindo paracetamol

750 mg, realizaram provocação oral com paracetamol 500 mg.

Nos indivíduos com história de urticária e/ou angioedema a um único grupo de AINE correlacionados, ou seja, reação seletiva, foram realizados testes de provocação oral com outro grupo de AINE. Quando o resultado do teste foi negativo, seguiu-se com o teste de puntura e intradérmico com a droga suspeita, na tentativa de verificar a presença de IgE. Se o resultado do teste de provocação com outro grupo fosse positivo, o paciente era classificado como não seletivo e submetido a provocação com Etoricoxib 90 mg para opção terapêutica.

As pessoas que procuraram o serviço no primeiro episódio de urticária e/ou angioedema por AINE foram submetidas à provocação oral com AINE de outro grupo para classificá-lo como reator seletivo ou não seletivo. Os pacientes não seletivos eram provocados com Etoricoxib 90 mg, para avaliar a tolerabilidade.

Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, com reação imediata exclusivamente respiratória, cutâneas diferentes de urticária e/ou angioedema e reações tardias.

Resultados

Estudamos 43 pacientes com idade compreendida entre 18 a 71 anos (mediana 48 anos), e predomínio do sexo feminino (77%). Grande parte (53%) dos pacientes estudados apresentavam sintomas alérgicos, sendo rinite a mais prevalente (61%), seguida de asma e rinite (26%) e asma (13%), elucidado na Figura 1.

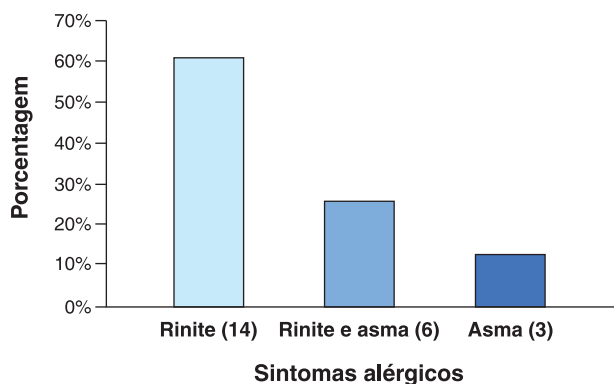


Figura 1
Prevalência de sintomas alérgicos nos pacientes com reação a AINE

Os sintomas relatados pelos pacientes foram: angioedema (65%), urticária e angioedema (30%) e somente urticária (5%). Desses pacientes, somente 1 (2%) apresentava antecedente de anafilaxia (Figura 2). Neste paciente com anafilaxia, o fármaco implicado foi a dipirona.

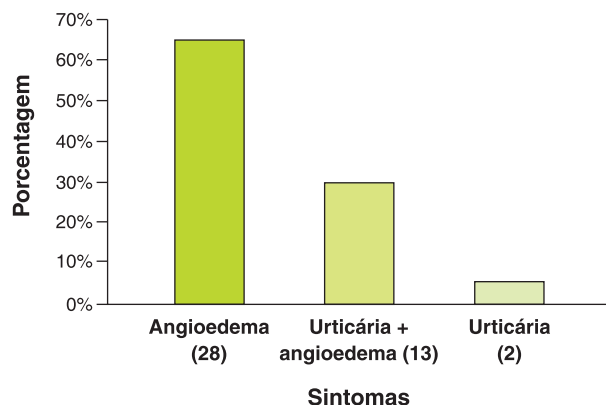


Figura 2
Sintomas relatados pelos pacientes após administração do AINE

A grande maioria dos indivíduos (95,4%) apresentava reação com múltiplos AINEs (não seletivos), sendo os fármacos mais implicados: dipirona (39%), diclofenaco (18%), AAS (14%), ibuprofeno (12%), nimesulida (5%) e cetoprofeno (4%), apresentados na Figura 3. Dos pacientes não seletivos, 7 (17,1%) relataram reação ao paracetamol 750 mg (inibidor fraco da COX-1). Estes pacientes foram submetidos a provocação oral com paracetamol 500 mg, e apenas 1 (2,3%) apresentou teste positivo.

Somente 2 indivíduos (4,6%) tiveram reação com um único fármaco, no caso a dipirona, e foram classificados como seletivos. Esses pacientes foram submetidos a teste com AAS 500 mg, que foi negativo. Realizado teste de puntura e intradérmico com dipirona, que foi positivo, comprovando a participação da IgE.

Todos os pacientes que realizaram teste de provocação oral com inibidor da COX-2 (etoricoxib 90 mg) tiveram resultado negativo. Não houve exacerbação da asma nos pacientes atópicos e nem queda do pico de fluxo durante a realização deste teste.

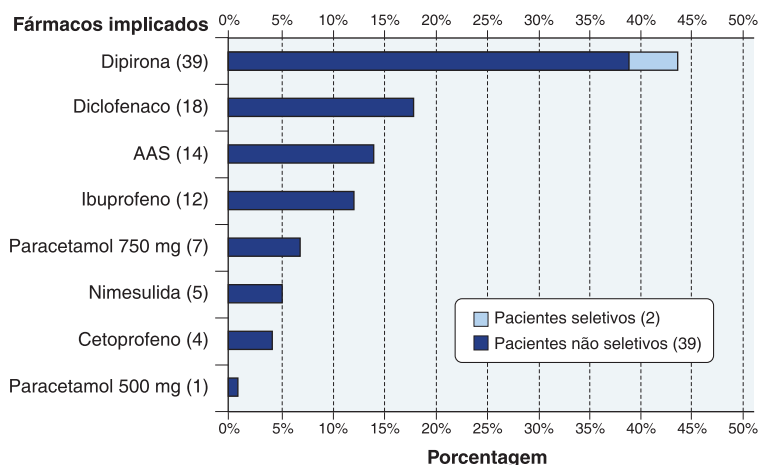


Figura 3
Principais AINEs implicados nas reações de hipersensibilidade

Discussão

Os AINEs são amplamente prescritos para o tratamento de várias doenças inflamatórias, porém os mesmos podem causar reações de hipersensibilidade que variam desde reação leve (cutânea ou vias aéreas) a sintomas sistêmicos, incluindo a anafilaxia^{1,2}. O alto número de prescrições e a automedicação destes fármacos elevaram o uso deles e concomitantemente as reações de hipersensibilidade. Isso nos mostra a importância de estudar este tipo de reação e suas opções terapêuticas, quando necessário.

Nesse estudo, observou-se o predomínio do sexo feminino (77%) e história pessoal de atopia (53%), sendo mais prevalente a rinite (61%). Infelizmente a confirmação de atopia por testes de puntura e/ou dosagem de IgE específica não foi obtida até o presente momento. Genevieve, em 2013, ao avaliar a tolerância do inibidor de COX-2 em 74 pacientes, também obteve predomínio do sexo feminino (59%)²; e Sanches-Borges et al., em 2000, mostraram a atopia como fator de risco para a reação de hipersensibilidade a AINE¹².

A maioria dos pacientes estudados foi classificada como não seletivo, por apresentar reações a múltiplos AINES, provavelmente por inibição da COX-1, e, dentre os fármacos implicados, destacaram-se as pirazonas (ex: dipirona), diclofenaco, AAS e ibuprofeno. Diferente dos nossos resultados, Sanches-Borges e Di Leo encontraram predomínio do AAS, seguido das pirazonas^{1,11,12}. Possivelmente esta discordância ocorre pela facilidade em adquirir as pirazonas, especialmente a dipirona em nosso país.

Dos 43 pacientes, somente 2 pacientes (4,6%) apresentaram reação a um único fármaco (seletivos), e conseguimos comprovar participação da IgE por testes cutâneos. Somente 1 destes pacientes apresentava como antecedente a anafilaxia, desencadeada por AINE, com necessidade de cuidados intensivos, e o fármaco associado foi a dipirona. Na literatura, o grupo das pirazonas (por exemplo, dipirona e fenilbutazona) é o principal responsável pelas reações seletivas, que são menos frequentes³, mas que podem ocorrer em 0,1 a 3,6% dos casos⁸.

Dentre os pacientes com reações a múltiplos fármacos, 7 informaram também reação com paracetamol 750 mg (17,1%), mas somente 1 paciente não tolerou 500 mg, apresentando teste de provocação oral positivo. Sanches-Borges em 2005 selecionou 11 trabalhos envolvendo 1201 pacientes sensíveis a AINE, dos quais 173 (14,4%) apresentaram reações com paracetamol¹³. Em 2009, o mesmo autor mostrou que 40,9% dos pacientes com reações a AINES reagem também com algum inibidor fraco da COX-1, como paracetamol, nimesulide, meloxicam e inibidores da COX-2¹⁴, o que nos faz refletir se existe a necessidade de testar paracetamol e outros inibidores fracos da COX-1, antes de sua prescrição.

Neste estudo, confirmamos achados relatados por Di Leo et al.¹, Nettis et al.¹⁵ e Quercia et al.¹⁰, que avaliaram a tolerabilidade ao etoricoxib em pacientes com reação aos AINES, e encontraram, respectivamente, 173 (100%), 139 (98,5%) e 63 pacientes (97%) com teste do etoricoxib 90 mg negativo. Genevieve et al. mostraram que mesmo na

dose de 120 mg, 95% (70) dos pacientes tiveram teste negativo. Os pacientes com reação positiva não apresentaram reação anafilática². Isso nos mostra que o etoricoxib pode ser uma opção terapêutica segura a estes pacientes com reação ao AINE.

Os fármacos inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib ou etoricoxib) tornam-se alternativas terapêuticas para os pacientes que apresentam essas reações não seletivas, relacionadas à inibição da COX-1^{1,10,15,16}. Em nosso serviço em 2006, foi realizado um estudo com teste de provocação oral com o inibidor da COX-2 (etoricoxib), na dose de 120 mg, pois era a dose recomendada e liberada naquele momento. Observou-se 7 pacientes (17,5%) com reação positiva, com sintomas clínicos de angioedema e urticária durante o teste¹⁷, mas em meados de 2008, foi proibida essa apresentação, sendo liberada somente na dose de 90 mg. Desde então, não se observou pacientes com reação positiva, o que nos leva a questionar se as reações apresentadas anteriormente foram dose-dependentes.

Conclusão

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentaram reação com múltiplos fármacos e somente 2 foram seletivos e com participação da IgE para dipirona. Todos os pacientes avaliados apresentavam mais de um episódio de urticária ou angioedema e teste com etoricoxib 90 mg negativos, o que o torna opção terapêutica segura.

Agradecimento

Agradeço a Deus pela oportunidade, minha família e a minha preceptora, Veridiana Aun Rufino Pereira, pelos ensinamentos e paciência.

Referências

1. Di Leo E, Aloia AM, Nettis E, Cardinale F, Fot C, Distaso M, et al. Long-term tolerability of etoricoxib in patients with previous reaction to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:1131-4.
2. Llanora GV, Loo EXL, Gerez IFA, Cheng YK, Shek LP. Etoricoxib: a safe alternative for NSAID intolerance in Asian patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31:330-3.

3. Kowalski ML, Makwska 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;66:818-29.
4. Arruda KL. Classificando reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) na prática clínica: uma tarefa em sete passos. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2:83-86.
5. Tanno L, Ensina L, Rodrigues F, Giavina-Bianchi P, Kalil J, Aun W, Mello J. Drug hypersensitivity reactions: clinical and epidemiological differences between allergy clinics of two services in São Paulo, Brazil. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;65:209-682.
6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Lopez NB, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;68:1219-32.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brokow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;420-37.
8. Ortega N, Dona I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Beges-Gimeno MP, et al. Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:308-23.
9. Dona I, Lopez NB, Jagemann LR, Torres MJ, Rondon C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011;66:1428-33.
10. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Safety of Etoricoxib in patient with reactions to NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:163-7.
11. Sanches-Borges M, Hulet A C, Fonseca FC. The multiple faces of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:329-34.
12. Sanches-Borges M, Capriles, Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:101-6.
13. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero FF. Hypersensitivity reactions to weak COX inhibitors. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org*. 2005;17:58-63.
14. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. A Novel phenotype of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity high risk patient. *WAO J*. 2009;2:17-9.
15. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:438-42.
16. El Miedany, Youssef S, Ashmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib a specific cyclooxygenase-2 inhibitor in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:105-9.
17. Yamashita MM, Itokazu C, Aun-Pereira V. Segurança do etoricoxib em pacientes com urticária e angioedema a AINH, 2008 - não publicado.

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

Correspondência:
Veridiana Aun-Pereira
E-mail: veridiana.aun@uol.com.br