

Um caso de hipersensibilidade perioperatória a anti-inflamatório não esteroide

A case report of perioperative hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drug

Data de receção / Received in: 21/07/2016

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/09/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (4): 227-233

José Pedro Almeida¹, Anabela Lopes¹, Elisa Pedro¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria – CHLN, Lisboa

² Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução. As reações alérgicas perioperatórias podem ter várias etiologias farmacológicas. Os autores apresentam um caso de hipersensibilidade a anti-inflamatório não esteroide (AINE). **Caso clínico.** Mulher de 74 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e hipotireoidismo, referenciada por quadro de urticária generalizada no pós-operatório em três cirurgias consecutivas. A primeira reação (2010) decorreu 24 horas após uma artroscopia ao joelho e os fármacos envolvidos no pós-operatório foram: bupivacaína, paracoxib, metamizol, diclofenac, esomeprazol, metoclopramida, enoxaparina, cefazolina e diazepam. A segunda reação (2012) decorreu 8 horas após cirurgia para correção de cistocelo, sendo os fármacos envolvidos: bupivacaína, sufentanil, midazolam, cefoxitina, efedrina, paracetamol, metamizol, atenolol e insulina. A terceira reação (2013) decorreu 6 horas após colocação de prótese no joelho e os fármacos foram enoxaparina, esomeprazol, captopril, cefazolina, diazepam, granisetrom, ceterolac, paracetamol, metamizol, tramadol e metoclopramida. Da investigação alergológica salienta-se positivamente o teste intradérmico com metamizol, com tolerância dos outros AINE envolvidos. Restante investigação negativa para outros fármacos. A realçar que, em contexto de urgência, esta doente foi inadvertidamente medicada com metamizol endovenoso, desenvolvendo urticária. **Conclusão.** Trata-se de um caso clínico complexo com múltiplas etiologias.

tiplas cirurgias e fármacos envolvidos que conduziu a uma investigação clínica exaustiva, que revelou hipersensibilidade ao metamizol.

Palavras-chave: Alergia medicamentosa, anti-inflamatórios não esteroides, metamizol, perioperatório.

ABSTRACT

Background: Several drugs may be responsible for perioperative allergic reactions. The authors document one case report of IgE-mediated hypersensitivity to a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the perioperative period. **Case report:** 74 year-old woman, with a past history of blood hypertension and hypotiroidism. This patient has a history of generalized urticaria related to three surgeries. The first reaction (2010) occurred 24h after a knee arthroscopy and she was medicated with: bupivacaine, paracoxib, diclofenac, metamizol, esomeprazole, metoclopramide, enoxaparin, cefazolin and diazepam. The second reaction (2012) occurred 8 hours after a cystocele repair and the drugs used were: bupivacaine, sufentanyl, midazolam, cefoxitine, ephedrine, paracetamol, metamizole and insulin. The third reaction (2013) occurred 6 hours after knee prosthesis implantation and the drugs used were: enoxaparin, esomeprazole, captopril, cefazolin, diazepam, levotiroxine, hidroxizine, granisetron, cetorolac, paracetamol, metamizol, tramadol and metoclopramide. The diagnosis workup revealed a positive intradermal test for metamizol, and the patient tolerated other anti-inflammatory drugs. Additionally, due to muscular pain, this patient was mistakenly administered with intravenous metamizol at emergency room, and a reproducible reaction has been observed. **Conclusion:** This reports a case of metamizol IgE-mediated hypersensitivity in a patient with multiple surgeries and several culprit drugs, which complicated our investigation.

Keywords: Drug allergy, metamizol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, perioperatory.

INTRODUÇÃO

As reações de hipersensibilidade imediata ocorrem em aproximadamente 1 a cada 5000-10 000 anestésias, variando em diferentes séries¹. Torna-se fulcral investigar os fatores de risco associados, o agente responsável e encontrar alternativas farmacológicas. Em Portugal, a incidência real de anafilaxia no período perioperatório é desconhecida, pela ausência do registo sistemático, embora exista uma maior sensibilização para a notificação obrigatória.

Sabe-se de um modo geral que existe um aumento significativo dos casos documentados nos últimos anos e

estima-se que 30-60 % dos casos correspondam a reações mediadas por IgE, com uma mortalidade entre 3,5-10 % (calculada com base nos casos notificados). Os agentes mais frequentemente envolvidos são relaxantes musculares, o látex, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides¹⁻². A incidência de alergia ao látex diminuiu, em consequência das medidas de evicção adotadas.

O diagnóstico de alergia perioperatória baseia-se na avaliação das circunstâncias da reação, os fármacos administrados e investigação imunoalergológica detalhada. De acordo com a Rede Europeia de Alergia a Fármacos/Grupo de Interesse de Hipersensibilidade a Fármacos da EAACI e a Sociedade Francesa de Anestesia e Reani-

mação, os testes cutâneos são o método de eleição na confirmação diagnóstica no contexto perioperatório. O doseamento de IgE específicas tem menor sensibilidade e especificidade do que os testes cutâneos e não está atualmente disponível para a maioria dos agentes envolvidos, excepto para antibióticos betalactâmicos, suxametonio, morfina, cloro-hexidina e látex³⁻⁴. As provas de provocação têm uma indicação limitada na anafilaxia perioperatória, sendo usadas quando os testes cutâneos não podem ser realizados ou são negativos, como na avaliação de suspeita de alergia aos anestésicos locais, antibióticos e excepcionalmente ao látex, ou quando os testes cutâneos não estão validados, como no estudo das reações a AINE.

Os autores descrevem um caso de hipersensibilidade mediada por IgE a um AINE no período perioperatório. As reações IgE-mediadas (tipo I de Gel e Coombs) ocupam um lugar de destaque pela sua incidência e pelo potencial de gravidade. Trata-se de reações sistémicas, com libertação de mediadores pró-inflamatórios pelos mastócitos e basófilos, aquando do reconhecimento do alergénio pelas IgE à superfície destas células.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma mulher de 74 anos, reformada, com antecedentes pessoais conhecidos de hipertensão arterial e hipotireoidismo com vários anos de evolução. Encontrava-se medicada em ambulatório com ramipril, hidroclorotiazida, atenolol e levotiroxina. Esta doente foi referenciada à consulta de Imunoalergologia de alergia medicamentosa em 2013 por suspeita de alergia medicamentosa perioperatória. O quadro clínico foi descrito como urticária no pós-operatório em relação com três cirurgias consecutivas.

A primeira cirurgia ocorreu em 2010 e consistiu numa artroscopia do joelho. A reação descrita foi de urticária generalizada cerca de 24 horas após o procedimento. Após consulta do processo clínico, constatou-

-se que os fármacos envolvidos nesta cirurgia foram os seguintes: bupivacaína, paracoxib, diclofenac, metamizol, esomeprazol, metoclopramida, enoxaparina, cefazolina e diazepam.

A segunda cirurgia (2012) correspondeu a uma correção de cistocelo e a reação descrita foi similar, urticária generalizada cerca de 8 horas após o procedimento. Os fármacos envolvidos foram bupivacaína, sufentanil, midazolam, cefoxitina, efedrina, paracetamol, metamizol, atenolol e insulina.



Figura 1. Resultado do teste intradérmico com metamizol positivo (leitura imediata aos 20 minutos)

Quadro I. Concentrações e resultados dos testes cutâneos e provas de provocação efetuados

Fármaco	Teste <i>prick</i>	Teste intradérmico	Prova de provocação	Resultado
Fentanil 0,05 mg/ml	I/I	I/10	X	Neg
Sufentanil 0,005 mg/ml	I/I	I/10	X	Neg
Midazolam 5 mg/ml	I/I	I/10	X	Neg
Bupivacaína 2,5 mg/ml	I/I	X	dose cumulativa 5mg	Neg
Penicilloyl-poly-L-lysine 5×10^{-5} mM	I/I	I/I	X	Neg
Determinante <i>minor</i> 2×10^{-2} mM	I/I	I/I	X	Neg
Penicilina 10 000 UI/ml	I/I	I/I	dose cumulativa 1 200 000 UI	Neg
Amoxicilina 20 mg/ml	I/I	I/I	dose cumulativa 1g	Neg *
Ampicilina 20 mg/ml	I/I	I/I	dose cumulativa 1g	Neg
Cefazolina 10 mg/ml **	I/I	I/I	dose cumulativa 1g	Neg
Cefuroxime 10 mg/ml **	I/I	I/I	dose cumulativa 500mg	Neg *
Ceftriaxone 10 mg/ml **	I/I	I/I	dose cumulativa 1g	Neg
Cefoxitina 10 mg/ml **	I/I	I/I	dose cumulativa 1g	Neg
Cetorolac 30mg	X	X	dose cumulativa 30mg	Neg
Nimesulide 100mg	X	X	dose cumulativa 100mg	Neg *
Metamizol 400 mg/ml	I/I	Positivo I/10 ***	X	Positivo

* Provas de provocação prolongadas até às 48 horas; ** Concentrações de cefalosporinas de acordo com o protocolo utilizado no nosso serviço; *** Teste intradérmico positivo na diluição I/10, leitura aos 20 minutos; diâmetro médio da pápula inicial de 3mm e final de 7mm; X, não efetuado/não recomendado

A terceira reação (2013) foi sobreponível, ocorrendo aproximadamente 6 horas após a colocação de uma prótese no joelho. Os fármacos administrados foram sufentanil, enoxaparina, esomeprazol, captopril, cefazolina, diazepam, granisetrom, cetorolac, paracetamol, metamizol, tramadol e metoclopramida.

Da investigação imunoalergológica (Quadro I) salienta-se: (i) estudo de hipersensibilidade ao látex negativo, com doseamento de IgE específica (normal) e teste cutâneo em picada negativo para látex; (ii) testes cutâneos negativos

com fentanil, sufentanil e midazolam; (iii) prova de provocação negativa com bupivacaína; (iv) investigação de alergia aos betalactâmicos negativa, com doseamento de IgE específicas para betalactâmicos, testes cutâneos e provas de provocação com cefazolina e cefoxitina negativos; (v) teste cutâneo intradérmico positivo com metamizol (concentração 0.4g/mL, na diluição I/10) (Fig. 1), com provas de provocação negativas com cetorolac e nimesulide. A doente tolerava aspirina, paracetamol, tramadol, diclofenac, ibuprofeno e etoricoxib, após as reações descritas.

Por último, importante realçar que, em contexto de urgência, esta doente foi inadvertidamente medicada com metamizol endovenoso por queixas de dor osteoarticular, desenvolvendo uma reação sobreponível de urticária generalizada.

O diagnóstico final nesta doente foi obtido mediante combinação de várias técnicas que incluíram doseamento de IgE específicas quando indicadas, testes cutâneos e provas de provocação. Os testes cutâneos desempenharam um papel fulcral na confirmação do envolvimento do metamizol no desencadear das reações alérgicas e foram efetuados de acordo com as normas definidas pela Rede Europeia de Alergia a Fármacos / Grupo de Interesse de Hipersensibilidade a Fármacos da EAACI.

DISCUSSÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são a causa mais frequente de reações de hipersensibilidade, podendo estas ser imunológicas ou não imunológicas. Dentro dos AINE, as pirazolonas são fármacos que mais frequentemente causam hipersensibilidade seletiva mediada por IgE. Ao contrário de outros anti-inflamatórios não esteroides que atuam diretamente nos tecidos inflamados através da inibição da síntese de prostaglandinas, as pirazolonas produzem um efeito analgésico/antipirético e menos anti-inflamatório a nível dos tecidos periféricos^{5,6}.

O metamizol é um derivado das pirazolonas e o mecanismo envolvido nas reações de hipersensibilidade pode ser IgE-mediado, como no presente caso clínico, ou por inibição da ciclooxigenase tipo I que fazem parte de hipersensibilidade não seletiva a AINE. Nos casos IgE-mediados, os doentes habitualmente reagem a um único ou então fármacos da mesma classe, com tolerância a outros AINE não relacionados quimicamente. Existem poucos casos descritos de reações não imediatas⁷⁻⁹.

O diagnóstico das reações alérgicas às pirazolonas baseia-se na história clínica, testes cutâneos, testes *in*

vitro (como o teste de ativação de basófilos) e provas de provocação. Os testes cutâneos apresentam baixa sensibilidade e risco potencial de desencadear resposta anafilática, o que se pensa estar relacionado com os metabolitos destes fármacos. O metamizol é hidrolisado no intestino num metabolito principal, após administração, e rapidamente absorvido. Este metabolito é posteriormente submetido a oxidação e demetilação no fígado, originando três metabolitos secundários, especulando-se que possam estar na origem das reações alérgicas ao metamizol, visto este ser rapidamente absorvido¹⁰.

Relativamente ao diagnóstico, os resultados dos testes *in vivo* e *in vitro* variam de acordo com diferentes estudos. Um trabalho de Gamboa *et al.* (2003) demonstrou o valor do teste de ativação de basófilos num grupo de doentes com hipersensibilidade imediata seletiva ao metamizol, salientando-se uma sensibilidade de 42 % e uma especificidade de 100 %. Estes resultados são similares aos encontrados noutros estudos, sendo que a sensibilidade é mais variável dependendo do tempo entre a reação e o estudo¹¹. Outro trabalho mais recente, de Ariza *et al.* (2016), demonstrou que os metabolitos resultantes do metamizol podem ser reconhecidos especificamente por anticorpos IgE e originar ativação dos basófilos. Esta pode ser detetada *in vitro* pelo teste de ativação de basófilos, pelo que em doentes com hipersensibilidade imediata ao fármaco estes metabolitos podem ser úteis como ferramenta diagnóstica¹².

Adicionalmente, um estudo de Macías *et al.* (2007) veio demonstrar o papel dos testes epicutâneos e dos testes intradérmicos (leitura tardia) no diagnóstico de hipersensibilidade não imediata ao metamizol. Foram estudados 12 doentes com manifestação de exantema maculopapular em 11 casos e um com exantema fixo, dos quais o diagnóstico foi feito por testes epicutâneos positivos em 36 %, por testes intradérmicos positivos tardiamente em 60 %; três doentes fizeram prova de provocação que foi diagnóstica¹³.

Um estudo de Couto *et al.* (2012) pretendeu avaliar a utilidade do teste de estimulação celular (CAST) e a

hipersensibilidade mediada por IgE ao metamizol. Foram estudados seis doentes com história clínica de reação imediata. Os testes cutâneos em picada foram positivos em 2 doentes, sendo que os intradérmicos foram positivos nos restantes. O CAST com metamizol foi negativo em todos, revelando uma baixa sensibilidade diagnóstica¹⁴.

O presente caso clínico ilustra um caso de hipersensibilidade mediada por IgE confirmada pelo teste intradérmico e pela posterior reação reprodutível descrita pela doente. Trata-se de um caso de alergia seletiva, uma vez que o doente tem tolerância a outros AINE (comprovada através de provas de provocação). Neste sentido, a identificação de um mecanismo IgE-mediado aponta para a ausência de reatividade cruzada e a evicção de outros AINE é desnecessária.

A administração inadvertida de metamizol com reação imediata, que ocorreu após toda a investigação imunoalergológica, veio reforçar o mecanismo de hipersensibilidade mediada por IgE. Um artigo de Blanca-López *et al.* (2016)¹⁵ descreveu uma série de 173 doentes com história sugestiva de hipersensibilidade ao metamizol, demonstrando que a forma de apresentação mais frequente corresponde a urticária/angioedema/anafilaxia induzida por um único anti-inflamatório não esteroide. Neste trabalho, estas reações foram consideradas imediatas se decorressem <24h da toma de metamizol. Os testes cutâneos foram positivos em 62 % destes doentes e especula-se que a baixa sensibilidade dos mesmos possa dever-se à caracterização ainda insuficiente da molécula do metamizol, bem como dos seus metabolitos.

CONCLUSÃO

O caso clínico de hipersensibilidade IgE-mediada ao metamizol aqui descrito demonstra a dificuldade associada à avaliação de uma anafilaxia perioperatória, dada a multiplicidade de fármacos envolvida, nem sempre revelada ao imunoalergologista. Os testes cutâneos são um bom método diagnóstico na alergia seletiva ao metamizol.

Salienta-se a importância da referenciação atempada à Imunoalergologia, sendo que neste caso apenas na terceira reação a doente foi referenciada, com o objetivo de esclarecer a possível hipersensibilidade medicamentosa e de fornecer um relatório com as orientações a adotar pelos clínicos aquando da prescrição¹⁶⁻¹⁷.

Financiamento: Sem apoios financeiros a declarar.

Contacto

José Pedro Almeida
Serviço de Imunoalergologia – Hospital de Santa Maria,
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Av. Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
Telef. 21 780 5000

REFERÊNCIAS

1. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, *et al.* Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010; 94:761-89.
2. Escolano Villén F. Reacciones alérgicas durante la anestesia. Situación actual y perspectivas de futuro. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2005; 52:67-70.
3. Rocha JF. Cómo hacer frente a una reacción alérgica en el perioperatorio: del rash a la anafilaxia. *Rev Mex Anestesiol* 2013; 36:288-90.
4. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, *et al.* Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21:442-53.
5. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax* 2000; 55:72-4.
6. Rubio M, Herrero MT, Barrio M, Tornero P, Rodríguez V, Aranzabal A, *et al.* Pyrazolone allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22:104-6.
7. Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, Argila D, Rodríguez-Nevado I. Metamizole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Contact Derm* 2003; 49:47-8.
8. Borja JM, Galindo PA, Gomez E, Feo F. Three cases of delayed drug allergy. *Allergy* 2003; 58:84-9.
9. Bernedo M, Audicana MT, Uriel O, Velasco M, Gastaminza G, Fernandez E, *et al.* Metamizol as a cause of postoperative erythroderma. *Contact Derm* 2004; 50:317-8.
10. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical his-

- tory versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:347-52.
11. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara I, Urrutia I, Jáuregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003; 58:312-7.
 12. Ariza A, García-Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep* 2016; 6:23845.
 13. Macías E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Dávila I, Lorente F. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of non-immediate reactions to metamizol. *Allergy* 2007; 62:1462-4.
 14. Couto M, Gaspar A, Piedade S, Arêde C, Menezes M, Sousa MJ, et al. IgE-mediated metamizol allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44:113-6.
 15. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martín E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: Immediate and delayed responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169:223-30.
 16. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016;71: 1533-9.
 17. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in portuguese allergy departments. Drug Allergy Interest Group of SPAIC. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 40-48.