

Uso a longo prazo de alternativas terapêuticas aos anti-inflamatórios não-esteroidais

Long term use of therapeutic alternatives for non-steroidal anti-inflammatory drugs

Luis F. Ensina¹, Luciana K. Tanno², Laila S. Garro³, Adriana T. Rodrigues², Marcelo V. Aun⁴, Pedro Giavina-Bianchi⁵, Antonio A. Motta⁶

Resumo

A benzidamina e o etoricoxibe são drogas que podem ser utilizadas como alternativa terapêutica em pacientes com hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). O objetivo do estudo foi avaliar a utilização destas medicações a longo prazo em pacientes com teste de provocação negativo.

Métodos: Pacientes com hipersensibilidade aos AINEs que apresentaram teste de provocação negativo foram contactados por telefone e questionados sobre a utilização posterior da droga testada. Os pacientes que responderam que não voltaram a utilizar a droga foram questionados sobre os motivos pelo qual não usaram.

Resultados: Dos 53 pacientes testados, 50 apresentaram teste de provocação negativo. Destes, 36 foram contactados por telefone e 18 haviam utilizado novamente a droga sem qualquer reação. Dentre os que não foram expostos novamente aos medicamentos, metade não o fez porque não julgou necessário, e a outra metade por receio de uma nova reação.

Conclusões: O teste de provocação oral é seguro para a determinação de alternativas terapêuticas, mas a eficácia do mesmo está diretamente relacionada ao entendimento do paciente quanto a possibilidade de novas reações. Além disso, as indicações para o teste também devem ser revistas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):237-239 hipersensibilidade a drogas, anti-inflamatórios não-esteroidais, benzidamina, etoricoxibe

Abstract

Benzidamine and etoricoxib are drugs that can be used as an alternative therapy in patients with hypersensitivity to the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The aim of the study was to evaluate the long-term use of these drugs in patients with a negative drug provocation test.

Methods: Patients with NSAIDs hypersensitivity that presented a negative drug provocation test were contacted by telephone and questioned about the subsequent use of the tested drug. The patients who answered that they had not used the drug again were questioned on the reasons for not using it.

Results: Of the 53 patients tested, 50 presented a negative drug provocation test. Of these, 36 were contacted by telephone and 18 had used the drug again without any reaction. Among the ones that were not exposed again to the drugs, half of them had not used because they didn't judge necessary, and the other half were afraid of a new reaction.

Conclusions: The drug provocation test is safe for the determination of an alternative therapy, but the effectiveness of the test is directly related to the patient's understanding about the possibility of new reactions. Besides, the indications for the test should also be reviewed.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):237-239 drug hypersensitivity, non-steroidal anti-inflammatory agents, benzidamine, etoricoxib

1. Mestre em Imunologia pela USP, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro e Médico colaborador do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
2. Médica especialista em alergia pela ASBAI e colaboradora do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
3. Médica especialista em alergia pela ASBAI e Pós-graduanda da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP
4. Médico especialista em alergia pela ASBAI e colaborador do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
5. Livre-docente pela USP e Médico Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
6. Doutor em Medicina pela USP e Médico Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP

Artigo submetido em 18.01.2010, aceito em 20.02.2010.

Introdução

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são uma das principais causas de reações de hipersensibilidade a drogas, tanto no Brasil como na Europa^{1, 2}. Na maior parte das vezes, as reações imediatas por AINEs não são IgE-mediadas, mas relacionadas a uma alteração no metabolismo da ciclooxigenase (COX). Assim, indivíduos com reações

a determinado grupo de AINEs (ex. Derivados do ácido acético, como o diclofenaco), apresentam "reatividade cruzada" com todos os outros grupos de inibidores fortes de COX, como os oxicans ou os derivados do ácido propiônico³.

Os inibidores fracos de COX, como o paracetamol, são geralmente tolerados e utilizados como alternativa terapêutica para estes pacientes³. No entanto, alguns indivíduos necessitam de medicações mais potentes que o paracetamol, nestes casos, os inibidores seletivos de COX-2 (ex. Etoricoxibe) passam a ser uma alternativa segura. Por outro lado, existem aqueles que também apresentam reatividade com inibidores fracos da COX. Para estes, uma alternativa a ser considerada é a benzidamina⁴. Em ambos os casos, as alternativas só devem ser prescritas após a realização do teste de provocação oral⁵.

Este estudo teve por objetivo avaliar se pacientes com história de hipersensibilidade aos AINEs submetidos aos testes de provocação oral com drogas alternativas voltam a utilizar a medicação testada ou, caso não utilizem novamente, quais os motivos para tal.

Métodos

Selecionamos para o teste de provocação oral com benzydamina 50mg pacientes com história de reação a pelo menos um AINEs e ao paracetamol. Para o teste de provocação oral com etoricoxibe 90 mg foram selecionados pacientes com história de reação a pelo menos dois grupos diferentes de AINEs (por exemplo, derivados do ácido acético, e derivados do ácido propiônico, como o ibuprofeno), e que tenham necessidade de uma medicação anti-inflamatória mais potente que o paracetamol.

O teste de provocação oral é iniciado com um placebo, seguido de 10, 20, 30 e 40% da dose terapêutica total da medicação a ser testada, em intervalos de 20 minutos. Antes de cada dose administrada (incluindo o placebo) são realizadas medidas de sinais vitais como frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de O₂, ausculta pulmonar, pico de fluxo expiratório e exame físico da pele. Após a última dose o paciente fica em observação no local por mais uma hora. Caso não apresente qualquer tipo de reação, o teste é considerado negativo e o paciente recebe alta e as orientações para voltar ao hospital e entrar em contato com os médicos caso apresente qualquer tipo de reação possivelmente relacionada com o teste nas 24 horas seguintes.

Os pacientes que apresentaram teste de provocação negativo foram selecionados para contato telefônico. Não foram contactados os pacientes cujos dados telefônicos da ficha de atendimento estavam incorretos ou desatualizados. Um vez contactado, o paciente consentia verbalmente em responder as seguintes questões:

- 1) você voltou a utilizar a medicação utilizada no teste de provocação?
- 2) se sim, você apresentou algum tipo de reação ao utilizar esta medicação?

3) se não, por que não voltou a utilizar a medicação: por falta de necessidade, por medo, ou por dificuldade financeira em comprar a medicação?

Resultados

Foram realizados testes de provocação com benzydamina e/ou etoricoxibe em 53 pacientes com história de hipersensibilidade aos AINEs. Dos 50 pacientes com teste de provocação negativo, 14 não foram contactados por falta de dados no prontuário ou telefone incorreto. Dos 36 pacientes que foram contactados por telefone, dezoito deles haviam utilizado novamente a medicação e não apresentaram qualquer tipo de sintoma.

Dezoito pacientes, com idade média de 32,3 anos, referiram que não voltaram a usar a medicação que havia sido testada. A maior parte destes pacientes apresentou uma reação imediata (início em menos de 1 hora após o uso da medicação) durante o episódio principal, e os sintomas mais frequentes foram urticária e/ou angioedema, embora alguns deles tenham manifestado também sintomas respiratórios. Dez pacientes haviam sido provocados com benzydamina, 4 com etoricoxibe e 4 com ambas as drogas.

Estes pacientes foram questionados sobre a razão pela qual eles não voltaram a fazer uso da medicação testada. Nove pacientes referiram que não utilizaram a droga porque não tiveram necessidade, enquanto que os outros nove pacientes não fizeram uso por medo de uma nova reação. As características clínicas da reação apresentada previamente por cada paciente e as drogas utilizadas no teste de provocação, bem como a razão pela qual cada um deles não voltou a utilizar a droga testada estão representadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes, drogas testadas e motivos pela sua não-reutilização

Paciente	Idade	Sexo	Tipo de manifestação	Manifestações Clínicas	Drogas testadas	Motivos pela não reutilização
1	52	F	Imediata	Urticária e angioedema	B	Sem necessidade
2	11	M	Imediata	Angioedema	B	Sem necessidade
3	21	M	Imediata	Urticária, angioedema e sintomas respiratórios	E	Sem necessidade
4	43	F	Imediata	Urticária, angioedema e tosse	B	Medo
5	56	F	Desconhece	Urticária e angioedema	B/E	Sem necessidade
6	29	F	Desconhece	Urticária, angioedema e sintomas respiratórios	B	Medo
7	58	M	Desconhece	Urticária e angioedema	B	Medo
8	46	M	Não-imediata	Angioedema	E	Sem necessidade
9	47	M	Desconhece	Urticária e angioedema	B/E	Medo
10	14	M	Imediata	Urticária e angioedema	B	Medo
11	10	M	Não-imediata	Angioedema	B	Medo
12	47	M	Imediata	Urticária, angioedema e sintomas respiratórios	B/E	Medo
13	14	F	Imediata	Angioedema	B	Sem necessidade
14	16	M	Imediata	Angioedema	B/E	Sem necessidade
15	46	F	Não-imediata	Urticária	E	Sem necessidade
16	28	F	Imediata	Urticária, angioedema e sintomas respiratórios	E	Medo
17	12	F	Imediata	Angioedema	B	Medo
18	33	M	Imediata	Urticária e angioedema	B	Sem necessidade

Idade em anos; M: masculino; F: feminino; B: benzydamina; E: etoricoxibe

Discussão

O teste de provocação oral é um importante recurso para determinar alternativas terapêuticas seguras em pacientes com hipersensibilidade aos AINEs⁵. Nosso estudo demonstrou que quase 1/3 destes pacientes submetidos ao

teste de provocação oral não voltaram a usar a droga testada após um intervalo médio de 22 meses. Enquanto metade dos pacientes não utilizou a alternativa porque não teve necessidade, a outra metade deixou de usar por medo de voltar a ter uma reação.

Dados da literatura demonstram que apenas 11% dos pacientes apresentam sintomas ao serem re-expostos a um fármaco tolerado durante o teste de provocação⁶. Em nosso estudo, 50% dos pacientes com testes negativos que foram contactados voltaram a utilizar a medicação, e nenhum deles apresentou sintomas.

Entre os que não utilizaram a medicação tolerada, 50% não o fez por medo ou receio de uma nova reação. As principais manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade por AINEs são a urticária, o angioedema e a anafilaxia⁷. Apesar de nenhum dos pacientes ter referido quadro sugestivo de anafilaxia grave durante o episódio principal de reação, quatro deles tiveram sintomas respiratórios associados. Por outro lado, no grupo dos que não utilizou porque não teve necessidade, apenas 01 paciente se queixou de manifestações respiratórias durante o episódio principal. Dessa forma, ao contrário do que sugere Pereira da Silva *et al.*, a gravidade da reação, ou a presença de sintomas respiratórios, poderia ser um fator de insegurança para a utilização de medicações alternativas⁸.

Em nosso serviço, seguimos as orientações da *European Network for Drug Allergy* para a realização dos testes de provocação⁵. Assim, a provocação com benzidamina é indicada nos pacientes com história de hipersensibilidade aos AINEs em geral e ao paracetamol. O etoricoxibe, por sua vez, é indicado nos pacientes com hipersensibilidade aos AINEs que toleram o paracetamol, mas que necessitam de um anti-inflamatório mais potente para auxiliar no controle de condições tais como uma dor crônica. É de se estranhar, portanto, que a outra metade do grupo que não voltou a usar a droga testada o tenha feito por falta de necessidade, principalmente ao se considerar o intervalo analisado de quase dois anos.

Outro fator inicialmente considerado como limitante para a não utilização da droga testada era o custo da mesma. Apesar da benzidamina ser uma droga de custo baixo (R\$0,30/dia de tratamento em média), o custo do etoricoxibe (R\$3,00/dia de tratamento em média) poderia influenciar na utilização do mesmo, principalmente ao se considerar que seu custo mensal seria de aproximadamente 20% de um salário mínimo em São Paulo^{9, 10}. No entanto, surpreendentemente, o custo da medicação não foi mencionado como fator limitante por nenhum daqueles que não utilizou novamente a droga testada.

Podemos concluir que o teste de provocação oral é um instrumento seguro, mas pouco eficaz para a determinação de alternativas terapêuticas em indivíduos com hipersensibilidade aos AINEs, uma vez que boa parte dos indivíduos

não voltou a utilizar a medicação. Dessa forma, os critérios para indicação de drogas como alternativa terapêutica devem ser revistos. É de fundamental importância esclarecer o máximo possível ao paciente que tolerou a droga alternativa no teste de provocação sobre quais os riscos e benefícios da reutilização da mesma. Além disso, o custo da medicação é um fator que deve ser avaliado, mas que não pode ser considerado como limitante para a indicação de uma ou outra droga como alternativa terapêutica.

Referências

1. Gomes E, Cardosow MF, Praça F, Gomes L, Mariño E *et al.* Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.
2. Ensina LF, Amigo M, Guzman E, Paoli R, Koch T *et al.* Self reported drug allergy in university students from São Paulo, Brazil. *Allergy* 2008;63(Suppl. 88): 335.
3. Ensina LF, Tanno LK, Oliveira AKB, Kalil J, Motta AA. Teste de provocação em indivíduos com hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não-esteroidais – Proposta de uma abordagem prática. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2008;31:60-3.
4. Nettis E, Di Paola R, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. Benzydamine: an alternative nonsteroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide-induced urticaria. *Allergy* 2002;57:442–445.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
6. Celik G, Erkeköl FO, Bavbek S, Dursun B, Misirligil ZZ. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:33-7.
7. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LA. Reações de hipersensibilidade a medicamentos – Parte II. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2009;32:74-83.
8. Pereira da Silva S, Lopes da Silva S, Mascarenhas I, Pregal AL, Santos AS, Ferreira MB. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:343-58.
9. Disponível: www.ultrafarma.com.br. Acessado: 02 de fevereiro de 2009.
10. Disponível: http://www.portalbrasil.net/salariominimo_saopaulo_2009.htm

Correspondência:

Luis Felipe Ensina
Rua Barata Ribeiro, 490 – Cj. 67
01308-000 - São Paulo – SP
e-mail: lfensina@yahoo.com.br