



Anafilaxia a cloridrato de benzydamina: relato de caso

Anaphylaxis to benzydamine hydrochloride: a case report

Luciana Maraldi Freire¹, Phelipe Santos Souza¹, Juliana Augusta Sella¹, Mariana Paes Leme Ferriani¹, Luisa Karla Arruda¹, Janaina Michelle Lima Melo¹, Ullissis Pádua Menezes¹

RESUMO

Reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) podem induzir manifestações clínicas heterogêneas, desde leves até graves. São classificadas em imunológicas ou alérgicas quando mediadas por anticorpos ou linfócitos T, e não imunológicas quando decorrentes de efeitos farmacológicos da droga, incluindo inibição da enzima ciclooxigenase (Cox). Os dois grupos mais frequentemente implicados nas RHM são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e os antibióticos betalactâmicos. O manejo adequado das reações aos AINEs depende da identificação do mecanismo fisiopatológico envolvido, que permitirá classificar em reator seletivo (indivíduo que reage a um único fármaco e a outros com estrutura química similar), ou reator múltiplo ou intolerante cruzado (aquele que reage a múltiplos fármacos de estrutura química não relacionada). O cloridrato de benzydamina (CBZ) é um AINE de uso frequente e relativamente seguro, sem descrições de reações graves associadas ao seu uso. Atua inibindo as enzimas Prostaglandina Endoperoxidase H Sintase 1 e/ou 2, e a Fosfolipase A2. Em pacientes com história de reações aos AINEs, o teste de provocação é a ferramenta diagnóstica padrão ouro para confirmar ou excluir a reatividade cruzada a outros AINEs e definir um fármaco alternativo seguro. Descreveremos um caso raro de anafilaxia ao CBZ durante teste de provocação oral.

Descritores: Benzydamina, anti-inflamatórios não esteroidais, hipersensibilidade a drogas, anafilaxia.

ABSTRACT

Hypersensitivity drug reactions (HDRs) may induce mild to severe heterogeneous clinical manifestations. They are classified as immunological or allergic when mediated by antibodies or T lymphocytes, and non-immunological when resulting from pharmacological effects of the drug, including inhibition of the cyclooxygenase (Cox) enzyme. The two groups of drugs most frequently implicated in HDRs are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and beta-lactam antibiotics. Appropriate management of NSAID reactions depends on identification of the pathophysiological mechanism involved, which will allow to classify the patient as selective reactor (patient reacting to a single drug and others with similar chemical structure) or multiple or cross-intolerant reactor (patient reacting to multiple drugs with unrelated chemical structure). Benzydamine hydrochloride (BZH) is a frequently used, relatively safe NSAID for which descriptions of severe reactions are not available. BZH acts inhibiting the enzymes prostaglandin endoperoxide H synthase (PGHS) 1 and/or 2 and phospholipase A2. In patients with a history of NSAID reactions, the challenge test is the gold standard diagnostic tool to confirm or exclude cross-reactivity to other NSAIDs, and to define a safe alternative drug. In this paper, we describe a rare case of anaphylaxis to BZH during an oral drug provocation test.

Keywords: Benzydamine, anti-inflammatory agents, non-steroidal, drug hypersensitivity, anaphylaxis.

Introdução

O cloridrato de benzydamina (CBZ) é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) derivado do indazol com efeito inibidor fraco da Prostaglandina Endoperoxidase H Sintase 1 e 2 e da fosfolipase A2,

atuando como anti-inflamatório, antitérmico e analgésico. Sua utilização pode ser na apresentação oral sistêmica ou em soluções tópicas para uso em mucosas da orofaringe e genital, com boa tolerância^{1,2}.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamentos de Clínica Médica e Pediatria, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Urticária, dermatite de contato alérgica e foto-alérgica têm sido relatadas como reações de hipersensibilidade a medicamentos. Não há relatos de reações graves anafiláticas ao CBZ.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os principais fármacos causadores de reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) em adultos e crianças^{3,4}. As manifestações clínicas são heterogêneas e cinco diferentes fenótipos clínicos são descritos: Doença respiratória exacerbada por AINEs; Doença cutânea exacerbada por AINEs; Angioedema e urticária induzidos por AINEs; Anafilaxia, angioedema e urticária induzidos por único AINE; e a Reação tardia induzida por único AINE⁵. A inibição da enzima ciclooxigenase (Cox) é o mecanismo não imunológico implicado nos três primeiros fenótipos descritos acima. O diagnóstico é baseado na história clínica detalhada e no resultado do teste de provocação, que é considerado padrão ouro na investigação. O teste de provocação oral (TPO) simples cego placebo controlado é a ferramenta mais utilizada para confirmar o diagnóstico ou para a escolha de um fármaco alternativo seguro nas RH a outros AINEs⁶. Os testes cutâneos têm aplicabilidade limitada a alguns grupos de fármacos, como as pirazonas, e os exames laboratoriais são mais utilizados em pesquisas clínicas^{7,8}. Realizamos busca no PubMed, MEDLINE, LILACS, Cochrane e SciELO sobre reações graves ao CBZ, e apenas reações leves a moderadas foram descritas^{2,9}. Relataremos um caso de anafilaxia ao CBZ durante o TPO.

Descrição do caso

Paciente do gênero feminino, 27 anos, com história de ter apresentado episódios de urticária e angioedema de início 20 minutos após exposição a múltiplos AINEs (aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, dipirona e paracetamol), há 6 anos, caracterizando um quadro de reator múltiplo.

Após preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido, a paciente foi submetida ao TPO adaptado do *European Network of Drug Allergy* (ENDA) com AINE alternativo, etoricoxibe 90 mg (inibidor seletivo da Cox-2), o qual foi negativo e utilizado posteriormente com sucesso. Após 3 meses, pela necessidade de antitérmico e analgésico, realizou TPO com CBZ (50 mg) com protocolo de 4 etapas previstas a intervalos de 20 minutos: placebo, 10%, 20%, 30% e 40% da dose terapêutica¹⁰. Os parâmetros clínicos antes da administração de CBZ eram:

frequência cardíaca (FC) 79 bpm; pressão arterial (PA) 104/72 mmHg; saturação de Oxigênio (SatO₂) 99%; pico de fluxo expiratório (PF) 440 L/min. Vinte minutos após a primeira dose de 10% (5 mg), a paciente evoluiu com mal-estar, vertigem, dispneia, palpitação, taquicardia, prurido, pápulas eritematosas e eritema difuso em tronco e membros, com os seguintes dados vitais: FC:160 bpm; PA 121/91 mmHg; SatO₂ 93%. Não foi realizado PF devido à taquidispneia, mas apresentava sibilos à ausculta pulmonar. Foram administrados adrenalina 0,5 mg IM; dexclorfeniramina 5 mg e hidrocortisona 500 mg IV, com melhora dos sintomas em aproximadamente 15 minutos. Evoluiu com resolução completa dos sintomas em 4 horas, porém foi mantida sob monitorização em ambiente hospitalar e liberada após 24 horas em boas condições clínicas com desaparecimento das lesões de pele e melhora dos seguintes parâmetros: FC 84 bpm; PA 110/70 mmHg; FR 18 irpm e SatO₂ 98%, sem sibilos à ausculta pulmonar.

Discussão

As RHM afetam aproximadamente 7% da população geral e representam um problema de saúde pública. Os AINEs são responsáveis por 21-25% das RHM imunológicas e não imunológicas, e são causas frequentes de anafilaxia^{4,8}. O diagnóstico definitivo de reações a fármacos é primordial para estabelecer um tratamento opcional adequado e medidas preventivas necessárias. Consensos e *guidelines* estão disponíveis para uma investigação sistematizada^{11,12}. Testes cutâneos podem ser utilizados dependendo dos mecanismos fisiopatológicos das reações. A sensibilidade e os valores preditivos variam com o tipo de fármaco e com as características das reações. A padronização e validação das concentrações para os testes cutâneos ainda não são disponíveis para diversos fármacos. Os testes de provocação são as ferramentas diagnósticas padrão ouro para confirmar, excluir as RHM, assim como identificar fármacos alternativos seguros, com sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN) elevados^{13,14}. A maior parte das reações aos AINEs são por mecanismos não imunológicos, mostrando certa limitação na utilidade dos testes cutâneos para investigar as reações por estes fármacos. O TPO constitui a ferramenta diagnóstica mais importante no grupo dos AINEs, com VPN acima de 96%⁸.

Há relatos de reações de hipersensibilidade ao uso tópico do CBZ, como dermatite de contato e

fotoalérgica¹⁵. CBZ é considerado importante fotoalérgico, juntamente com piroxicam e prometazina¹⁶. Há casos de intoxicações leves a moderadas por ingestão acidental de CBZ no Brasil e em outros países^{17,18}. Os principais sintomas de intoxicação são náuseas, vômitos, dor abdominal, queimação retroesternal, eritema, *rash*, fotossensibilidade, urticária, broncoconstrição e disfunção renal.

No presente caso, a paciente apresentava história de urticária e angioedema induzidos por múltiplos AINEs, provavelmente por mecanismo não imunológico através da inibição da cicloxigenase. Na busca de um fármaco alternativo, a paciente realizou TPO com etoricoxibe que foi negativo; porém, apresentou quadro de anafilaxia durante o TPO com CBZ. Em estudo realizado em 137 pacientes com história de reações a nimesulida com urticária e angioedema, 134 pacientes (98%) toleraram TPO com CBZ (50 mg), e 3 pacientes (2%) apresentaram urticária sem sinais de gravidade, mostrando ser um fármaco alternativo seguro². Não encontramos relatos na literatura de reações anafiláticas graves durante TPO com CBZ. Descrevemos provavelmente, o primeiro caso de anafilaxia durante o TPO com o CBZ, e ressaltamos a importância da realização deste procedimento em ambiente hospitalar, por profissionais capacitados em atendimento de reações adversas graves, mesmo se tratando de um fármaco relativamente seguro.

Referências

- Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21:3179-89.
- 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;57:442-5.
- Felix MMR, Ensina LFC, Queiroz GRS, Perelló MI, Santos CJN, Aranda CS. Destaques do I Workshop de Alergia a Medicamentos em Crianças. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(6):233-40.
- Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:414-20.
- Arruda LK. Classificando reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) na prática clínica: uma tarefa em sete passos. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(3):83-6.
- Menezes UP, Cordeiro DL, Melo JML. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(3):91-106.
- Rebello Gomes E, Geraldes L, Gaspar Â, Malheiro D, Cadinha S, Abreu C, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among adults: clinical features and risk factors for diagnosis confirmation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171:269-75.
- Kowalski ML, Makowska 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.
- Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long AA, Banerji A. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:768-74.
- Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(4):301-6.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and Practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-32.
- Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):308-23.
- Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;5:537-45.
- Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245-51.
- Lasa Elgezua O, Gorrotxategi PE, Gardeazabal García J, Ratón Nieto JA, Pérez JL. Photoallergic hand eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol*. 2004;14:69-70.
- Cardoso JC, Canelas MM, Gonçalo M, Figueiredo A. Photopatch testing with an extended series of photoallergens: a 5-year study. *Contact Dermatitis*. 2009;60:325-9.
- Anand JS, Glebocka ML, Korolkiewicz RP. Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (tantum rosa). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:198-9.
- Opaleye ES, Sanchez ZM, Moura YG, Locatelli DP, Noto AR. An anti-inflammatory as a recreational drug in Brazil. *Addiction*. 2011;106:225.

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

Correspondência:
Ullissis Pádua Menezes
E-mail: ullissis@yahoo.com.br