



Anafilaxia a morfina e tramadol: relato de caso

Anaphylactic reaction to morphine and tramadol: case report

Amanda Rocha Firmino Pereira¹, Rebeca Mussi Brugnolli¹, Jorge Kalil¹, Antonio Abílio Motta¹, Marcelo Vivolo Aun¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

A investigação diagnóstica de reações anafiláticas durante a anestesia é difícil, uma vez que vários medicamentos são administrados. O diagnóstico é necessário para evitar uma reexposição ao medicamento potencialmente ofensivo. Os opioides raramente causam anafilaxia. A incidência total de reação de hipersensibilidade imediata aos opiáceos é desconhecida, e as incidências diferenciais de reações alérgicas e não alérgicas aos opiáceos também. Os dados sobre a sensibilidade cruzada entre as classes de medicamentos são limitados pela ocorrência rara destas alergias, e qualquer uso de opioide em um paciente com alergia relatada deve ser feito com cautela. O valor dos testes cutâneos de leitura imediata nos indivíduos sensíveis aos opiáceos é incerto, por poderem causar desgranulação direta dos mastócitos, e o teste de IgE sérico para opiáceos não está disponível comercialmente. O objetivo dos autores é relatar um caso de anafilaxia perioperatória, tendo como agente causal um opioide e discutir sobre a investigação e implicações decorrentes do uso destes medicamentos. Estudos bem desenhados e adequadamente controlados sobre o assunto ainda são necessários para melhor entendimento das reações e maior segurança para o uso destes medicamentos.

Descritores: Anafilaxia, morfina, tramadol.

ABSTRACT

Diagnostic investigation of anaphylactic reactions during anesthesia is difficult, since several drugs are administered simultaneously. However, diagnosis is necessary to avoid re-exposure to potentially harmful drugs. Opioids rarely cause anaphylaxis. The overall incidence of immediate hypersensitivity reactions to opiates is unknown, as are the differential incidences of allergic and non-allergic reactions. Data on cross-sensitivity between different classes of drugs are limited by the rare occurrence of these allergies, and any use of opioids in a patient with a reported history of allergy should be made with caution. The value of immediate-reading skin tests in opiate-sensitive individuals is uncertain, as they may cause direct degranulation of mast cells; serum-specific IgE testing for opiates, in turn, is not commercially available. The objective of this study was to report a case of perioperative anaphylaxis to opioid and to discuss the diagnostic investigation and implications of the use of these drugs. Well-designed and adequately controlled studies are needed to improve our understanding of reactions to these drugs and to make their use safer.

Keywords: Anaphylaxis, morphine, tramadol.

Introdução

Estima-se que 60% de todas as reações de hipersensibilidade durante a anestesia são mediadas por IgE, e que os bloqueadores neuromusculares são responsáveis por 60% dessas reações. O diagnóstico de reações anafiláticas perioperatórias é difícil, uma vez que vários medicamentos são administrados. A

investigação diagnóstica é necessária para evitar uma reexposição ao medicamento potencialmente ofensivo.

As principais estruturas químicas dos bloqueadores neuromusculares que atuam como epítomos alérgicos são íons de amônio quaternário, e os

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

Submetido em: 19/03/2018, aceito em: 01/05/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):283-7.

medicamentos desta família devem ter pelo menos duas destas moléculas para desencadear reações. Na estrutura da morfina há um íon de amônio quaternário semelhante a este. Já foi demonstrado que a morfina pode até mesmo ser usada para detectar anticorpos IgE contra vários bloqueadores neuromusculares, funcionando como marcador para a sensibilização a eles¹. Os opioides, por si, raramente causam anafilaxia, sendo responsáveis por 1,3% das causas de anafilaxia no perioperatório, segundo estudo francês².

Desde os anos 3000 a.C., a papoula de ópio, *Papaver somniferum*, é cultivada. Entretanto, foi em 1806 que o estudo farmacológico moderno do opioide realmente surgiu, quando a morfina foi isolada do ópio por Sertürner. Somente em 1853, com a invenção da agulha hipodérmica, é que seu uso clínico foi mais preciso e generalizado.

Embora a morfina seja o extrato mais conhecido da *P. somniferum*, quatro alcaloides de ocorrência natural podem ser isoladas da mesma: morfina, codeína, papaverina e tebaína. Simples manipulações químicas destes alcaloides básicos provenientes dos opiáceos começaram a produzir uma gama de opioides semisintéticos úteis, como diamorfina, dihidrocodeína, buprenorfina, nalbufina, naloxona e oxicodona. A codeína, hidrocodona, oxicodona, morfina, hidromorfona, levorfanol e pentazocina também podem ser atribuídas ao grupo dos fenantrenos.

Durante o Século XX, vários opioides sintéticos foram produzidos, os quais podem ser divididos em quatro agrupamentos químicos: os derivados de morfina (levorfanol, butorfanol), os derivados de difenil-heptano (metadona, propoxifeno), os derivados de benzomorfolina (pentazocina, fenazocina) e os derivados de fenilpiperidina (tramadol, meperidina, alfentanil, fentanil, sufentanil e remifentanil).

Os opioides também podem ser classificados de acordo com seu efeito nos receptores opioides. Os agonistas interagem com um receptor para produzir uma resposta máxima deste. Os antagonistas se ligam aos receptores, mas não produzem resposta funcional e evitam a ligação de um agonista a esse receptor. Os agonistas parciais se ligam aos receptores, mas provocam apenas uma resposta funcional parcial, não importando a dose de droga administrada.

Existe ainda uma categorização de acordo com o tipo de receptor no qual eles produzem efeitos. Classicamente, são considerados três receptores de opioides: DOP (o delta receptor), KOP (o receptor

kappa) e MOP (receptor um ou mi). Na prática clínica, a estimulação dos diferentes receptores de opioides produz uma gama de efeitos, que são frequentemente dependentes de sua localização. Todos os opioides utilizados atualmente exercem sua ação pelo menos em parte no receptor MOP, e alguns têm atividade adicional ou distinta nos demais receptores³.

O objetivo dos autores é relatar um caso de anafilaxia perioperatória, tendo como agente causal um opioide, e discorrer sobre a investigação diagnóstica e implicações decorrentes do uso destes medicamentos.

Relato de caso

V.C.S., mulher de 51 anos, foi encaminhada ao ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos para investigação de anafilaxia no perioperatório. Tinha o diagnóstico de adenocarcinoma de cólon, com indicação de colectomia por laparotomia. Como antecedentes patológicos, apresentava varizes de membros inferiores e hipertensão arterial sistêmica. Fazia uso regular de enalapril, hidroclorotiazida e amlodipina. Negava antecedentes de atopias ou alergias. Havia realizado miomectomia em 2004, histerectomia em 2011 e diversos procedimentos dentários sem intercorrências. Negava uso de drogas.

Cirurgia de colectomia foi iniciada em agosto de 2017, porém após 5 minutos da indução anestésica em que foram utilizados propofol, fentanil, quetamina, cisatracúrio, morfina e bupivacaína, a paciente evoluiu com hipotensão, bradicardia, urticária e broncoespasmo, culminando em parada cardiorrespiratória (PCR). A PCR foi revertida após 8 ciclos de manobras de ressuscitação cardiopulmonar, de acordo com manobras do ACLS (*Advanced Cardiovascular Life Support*) e a cirurgia foi cancelada. A paciente recuperou-se completamente em poucos dias de internação em Unidade de Terapia Intensiva, e obteve alta pela equipe assistente.

Nossa equipe iniciou a investigação de anafilaxia perioperatória após reinternação hospitalar da paciente, devido à urgência do diagnóstico do agente causal da reação, de forma que a colectomia fosse remarcada com segurança. Realizamos revisão do prontuário da internação prévia, bem como da ficha anestésica. Antes do início de todos os testes, a paciente assinou termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizado teste de punctura com látex que resultou negativo. Posteriormente, foi rea-

lizado *Use Test* com látex, também negativo. Foram realizados testes cutâneos (punctura e intradérmico) com os medicamentos propofol, fentanil, quetamina, cisatracúrio, morfina e bupivacaína, de acordo com as concentrações e diluições propostas no artigo “*Reducing the Risk of Anaphylaxis during Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice*”. No teste de punctura com a Morfina, a pápula do medicamento mediu 4 mm, o controle positivo 10 mm, e o controle negativo 2 mm. Portanto, como a pápula induzida pela morfina não foi 3 mm maior do que a do controle negativo o teste foi considerado negativo e prosseguimos com a investigação diagnóstica (Figura 1). No teste intradérmico, a pápula desencadeada pela morfina teve um aumento de 4,5 mm na pápula inicial para 12 mm na pápula final, enquanto não houve aumento na pápula de 6 mm do controle negativo. Portanto, a positividade do teste para morfina foi clara (Figura 2). Os demais medicamentos tiveram resultado negativo nos testes cutâneos.

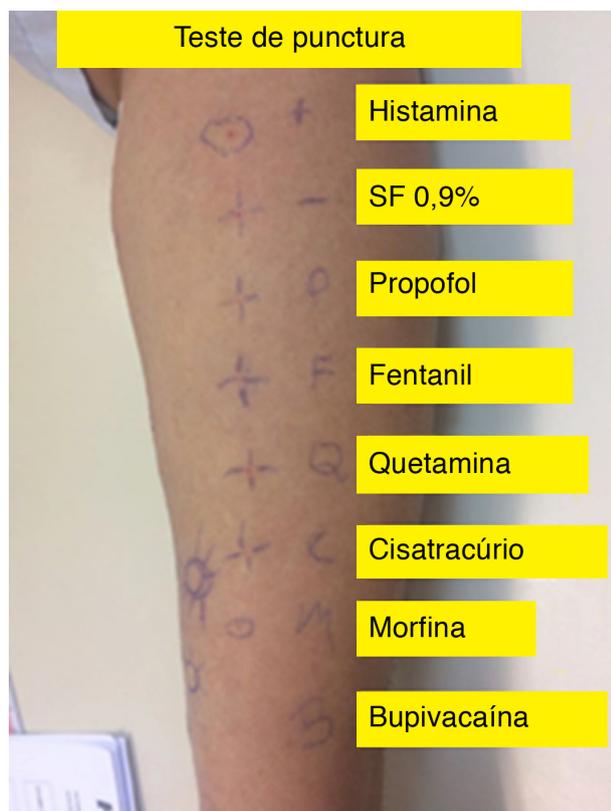


Figura 1
Teste de punctura negativo

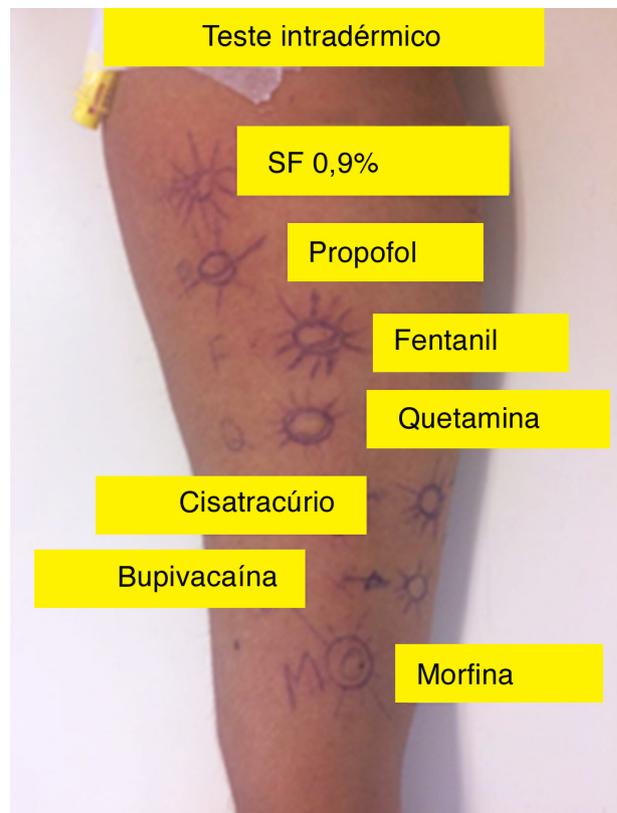


Figura 2
Teste intradérmico positivo para morfina

Com a finalidade de indicar-se uma alternativa terapêutica para a paciente, foi realizado teste de provocação oral com Tramadol em dose fracionada, com objetivo de se alcançar a dose total de 50 mg. Imediatamente após administração de 20% da dose total, a paciente apresentou tosse e urticária em região cervical (Figura 3). O teste foi interrompido e considerado positivo. A reação foi tratada, com resolução completa dos sintomas e a paciente recebeu alta no dia seguinte, tendo como diagnósticos anafilaxia perioperatória à morfina e anafilaxia ao tramadol. A paciente recebeu orientação de manter a exclusão de todas as classes de opioides, pela possibilidade de reatividade cruzada entre elas.

Discussão

Apesar do amplo uso dos medicamentos opioides, as alergias verdadeiras relacionadas a eles são raras. Efeitos adversos são comumente mal interpretados, e documentados como alergia. E algumas reações podem estar relacionadas à potência, dose e/ou via de administração do medicamento. A incidência total de reações de hipersensibilidade aos opiáceos é



Figura 3

Urticária cervical induzida por provocação com tramadol

desconhecida, e a incidência diferencial de reações alérgicas e não alérgicas aos opiáceos também. Outro problema é a heterogeneidade de mastócitos com respostas diferenciais ao efeito de desgranulação direta. Por exemplo, os mastócitos da pele humana se desgranulam *in vitro* na presença de morfina, mas os dos pulmões humanos, intestinais ou cardíacos não liberam histamina após estímulo similar.

Alguns relatos da literatura sugerem os opioides como alérgenos, como os que demonstraram asma ocupacional em trabalhadores de uma fábrica que produzia morfina, e casos isolados de anafilaxia após consumo de alimentos com sementes de papoula em alguns países europeus⁴⁻¹¹. Há um relato de paciente que apresentou anafilaxia perioperatória após uso de morfina e fentanil durante cirurgia. O teste cutâneo foi positivo para fentanil, que foi excluído. O paciente foi submetido novamente ao procedimento cirúrgico programado apenas com o uso de morfina, e não apresentou reações¹². Outro relato americano descreveu um tratamento bem-sucedido com fentanil por nebulização para tratamento de dispneia em um paciente com hipersensibilidade a morfina e hidromorfona. A injeção de fentanil foi selecionada para uso neste caso, uma vez que a farmacocinética do fentanil inclui uma curta duração de ação, parâmetro

de segurança adicional no caso de desenvolvimento de reações, e a sua solução é livre de conservantes, eliminando, portanto, quaisquer irritantes adicionais. Há evidências que a morfina causa uma maior liberação de histamina do que o fentanil e a hidromorfina, mas neste caso o paciente também tinha reação a hidromorfina, o que falava a favor de uma alergia IgE mediada a classe específica¹³.

Pacientes com alergias a uma subclasse de opioide podem ser tratados por um opioide de outra subclasse estrutural e são menos propensos a experimentar uma reação alérgica ao novo agente. Mas os dados sobre a sensibilidade cruzada entre as classes de opioides são limitados pela ocorrência rara destas alergias, e qualquer uso de opioide em um paciente com alergia prévia relatada deve ser feita com cautela. Os riscos e benefícios devem ser analisados conforme a reação prévia do paciente. Por exemplo, se o paciente teve uma reação grave, o risco pode exigir o uso de uma subclasse diferente, ou de medicamentos completamente diferentes¹³.

O valor do teste de punctura nos indivíduos sensíveis aos opiáceos é duvidoso, por poder causar desgranulação direta do mastócitos. Um estudo do Reino Unido avaliou a sensibilidade aos opiáceos, as características clínicas dos pacientes e o papel do teste cutâneo. Não foi possível ter certeza se os pacientes sensíveis aos opiáceos experimentaram reações mediadas por IgE ou não mediadas por IgE. Os oito casos relatados apresentaram sintomas de reações de hipersensibilidade imediata que incluíam broncoespasmo, rinite, urticária e anafilaxia. Os resultados dos testes de punctura para morfina, papaveretum e opioide tiveram correlação significativa entre seus diâmetros, sugerindo um modo de ação similar de desgranulação de mastócitos e, portanto, era improvável um mecanismo IgE mediado. Neste estudo, foi concluído que o teste cutâneo não é útil no diagnóstico de sensibilidade aos opiáceos, e que a provocação controlada com placebo é necessária para o diagnóstico¹⁴.

O teste de dosagem de IgE sérica para opiáceos não está disponível comercialmente. Um estudo espanhol avaliou o valor clínico da determinação da IgE para morfina, folcodina (agente antitussígeno usado em alguns países Europeus) e sementes de papoula em pessoas que sofreram reações de hipersensibilidade durante anestesia e em tóxico-dependentes com sintomas de alergia após a injeção de heroína. Os resultados mostraram que os testes de punctura e os níveis de IgE para sementes de

papoula foram maiores em pacientes que sofrem anafilaxia após anestesia, seguida dos dependentes de heroína, e, por fim, em pacientes sensibilizados para o tabaco. As reações mais graves (anafilaxia) foram mais frequentes em pacientes sensibilizados para opiáceos (70,8% contra 28,8% dos não sensibilizados). Ambos os testes de punctura e de IgE sérica específica para sementes de papoula foram sensíveis na detecção da sensibilização para opiáceos, e a positividade foi relacionada a perfis clínicos graves (anafilaxia, asma e angioedema), exigindo tratamento de emergência¹.

O relato de caso apresentado é ilustrativo e mostra a complexidade do estudo das reações de hipersensibilidade imediata a morfina. Nossa paciente apresentou teste cutâneo positivo para morfina, porém negativo para fentanil. Para oferecer um tratamento alternativo à paciente e para maior segurança quanto ao uso de derivados da fenilpiperidina, decidimos provocá-la com tramadol, sendo o resultado positivo. Se todos os resultados do teste cutâneo fossem negativos, o diagnóstico de reação de hipersensibilidade imediata não alérgica seria mais apropriado. O resultado positivo do teste cutâneo para morfina e negativo para fentanil poderia sugerir a presença de IgE específica. Entretanto, há de se especular que o resultado obtido possa estar associado à morfina induzir com maior potência a desgranulação de mastócitos. O teste para cisatracúrio foi negativo, também excluindo uma possível IgE contra o amônio quaternário em comum com a morfina.

Conclusão

Estudos bem desenhados e adequadamente controlados sobre o assunto ainda são necessários para melhor entendimento das reações e maior segurança para o uso dos opioides.

Referências

1. Armentia A, Muñoz PR, Quesada JM, Postigo I, Herrero M, Martín-Gil FJ, et al. Clinical value of morphine, pholcodine and poppy seed IgE assays in drug-abusers and allergic people. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(1):37-44.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F; Groupe d'Études des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003;99(3):536-45.
3. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6(1)11-6.
4. Moneo I, Alday E, Ramos C, Curiel G. Occupational asthma caused by Papaver somniferum. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1993;21(4):145-8.
5. Gloor M, Kagi M, Wuthrich B. Poppy seed anaphylaxis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995;125(30):1434-7.
6. Frantzen B, Brocker EB, Trautmann A. Immediate-type allergy caused by poppy seed. *Allergy*. 2000;55(1):97-8.
7. Crivellaro M, Bonadonna P, Dama A, Senna GE, Mezzelani P, Mistrello G, et al. Severe systemic reactions caused by poppy seed. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9(1):58-9.
8. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Allergy to poppy seed. *Allergy*. 1993;48(4):295.
9. Kutting B, Brehler R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2000;55(6):585-6.
10. Keskin O, Sekerel BE. Poppy seed allergy: a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):396-8.
11. Bant A, Kruszewski J, Droszcz W, Stepień K. Hypersensitivity to poppy seeds. *Wiad Lek*. 2005;58(7-8):447-50.
12. Kenneth C, Cummings III, Arnaut K. Case report: Fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary edema. *Can J Anesth*. 2007;54(4):301-6.
13. Wahler, RG, Smith DB, Mulcahy KB. Nebulized fentanyl for dyspnea in a hospice patient with true allergy to morphine and hydromorphone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017;31(1):38-42.
14. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(7):1014-20.

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

Correspondência:
Amanda Rocha Firmino Pereira
amandafirpe@yahoo.com.br