

Tolerância ao paracetamol em crianças com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais

Tolerance to paracetamol in children with non-selective hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Fernanda Sales da Cunha¹, Anna Paula Marques Mambriz¹,
Chayanne Andrade de Araujo¹, Alex Eustáquio de Lacerda¹,
Bárbara Martins de Aquino¹, Luis Felipe Chiaverini Ensina¹, Inês Cristina Camelo Nunes¹

RESUMO

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão envolvidos na maior parte das reações de hipersensibilidade a drogas na América Latina. **Objetivos:** Avaliar a tolerância ao paracetamol em crianças com história sugestiva de hipersensibilidade não seletiva aos AINEs. **Métodos:** Estudo retrospectivo de análise de dados de pacientes pediátricos atendidos em ambulatório especializado no período de julho de 2011 a julho de 2017. Os dados foram analisados e registrados em questionário padronizado adaptado. As reações foram classificadas como seletivas ou não seletivas. Pacientes com história clínica a um único AINE foram submetidos a teste de provocação oral (TPO) com o ácido acetilsalicílico para definição da seletividade ou não da reação. TPO com paracetamol foi realizado em todos os que relataram reação ao mesmo. **Resultados:** A maior parte dos pacientes tinha hipersensibilidade não seletiva a AINEs. A dipirona foi implicada em todos os casos, seguida do ibuprofeno (78%) e do paracetamol (51%). Todos os pacientes com história de hipersensibilidade seletiva foram provocados com outro AINE inibidor forte de COX-1, que não aquele implicado em sua história, e todos demonstraram tolerância. Os 22 pacientes cuja história apontava envolvimento do paracetamol foram submetidos a TPO e todas as provocações resultaram negativas. O etoricoxibe foi testado como droga alternativa em oito pacientes e se demonstrou ser uma opção segura (todas as provocações negativas). **Conclusão:** Apesar da elevada frequência de relato de reações ao paracetamol, a maioria das crianças tolera o composto que é, sem dúvida alguma, alternativa segura frente à hipersensibilidade não seletiva aos AINEs.

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

ABSTRACT

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the group of drugs most frequently involved in hypersensitivity reactions in Latin America. **Objectives:** To evaluate tolerance to paracetamol in children with non-selective hypersensitivity reactions to NSAIDs. **Methods:** Clinical records of children treated at a specialized outpatient clinic from July 2011 to July 2017 were retrospectively analyzed. The data were registered in a specific questionnaire and reactions were defined as selective or non-selective. The diagnosis was confirmed by oral drug provocation test with acetylsalicylic acid in patients with only one NSAID implicated in clinical history to confirm whether the hypersensitivity reaction was selective. Tolerance to paracetamol was also evaluated through drug provocation tests. **Results:** Most of the cases were classified as non-selective hypersensitivity reactions. Dipirone was implicated in all the cases, followed by ibuprofen (78%) and paracetamol (51%). All patients with selective hypersensitivity reactions to NSAIDs underwent a drug provocation test with an alternative COX-1 inhibitor and all of them tolerated it. Twenty-two patients were tested with paracetamol and all of them had negative results. Tolerance to etoricoxib was also evaluated through drug provocation tests, all negative. **Conclusion:** Paracetamol can be considered a great alternative drug in children with non-selective hypersensitivity reactions to NSAIDs.

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

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submissão em: 24/06/2018, aceite em: 28/06/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(2):163-7.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente usados como antitérmicos e analgésicos e estão presentes em 30 a 50% das prescrições pediátricas em nosso meio¹. Envolvidos na maior parte das reações de hipersensibilidade a drogas na América Latina, são responsáveis por mais da metade dos casos atendidos em centros de referência, nessa região do planeta².

As reações de hipersensibilidade aos AINEs podem se manifestar de diversas formas, envolvendo diferentes mecanismos. A maior parte dessas reações apresenta um padrão cutâneo, caracterizado clinicamente por urticária e/ou angioedema, algumas vezes associado a manifestações sistêmicas (anafilaxia)².

O mecanismo IgE mediado – no qual o indivíduo reage a determinada molécula específica (geralmente do grupo das pirazonas) e tolera as demais moléculas (hipersensibilidade seletiva) – é menos frequentemente implicado nas reações aos AINEs. Na prática, a maioria dos indivíduos com hipersensibilidade a AINEs reage a diversas moléculas – distintas estruturalmente (hipersensibilidade não seletiva)². Nesses casos, o responsável pelas alterações observadas e conseqüentemente pelas manifestações clínicas, parece ser o próprio mecanismo de ação da droga, ou seja, a inibição da ciclooxigenase (COX)³. Vale ressaltar que inibidores fracos da COX como o paracetamol, ou inibidores seletivos e preferenciais, como o etoricoxibe e a nimesulida, impõem menor risco de reação que, quando ocorre, costuma ser mais branda, com manifestações mais leves⁴. Apesar disso, cerca de 45% de adultos e crianças com história de anafilaxia por AINEs apontam o paracetamol como uma das drogas envolvidas na reação^{5,6}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a tolerância ao paracetamol em crianças com história sugestiva de hipersensibilidade não seletiva aos AINEs.

Método

Estudo retrospectivo de análise de dados de pacientes pediátricos atendidos em ambulatório especializado no período de julho de 2011 a julho de 2017. O desenho do estudo é apresentado na Figura 1.

Nesse período, dentre os 140 pacientes atendidos por suspeita de hipersensibilidade a medicamentos, 72 (51%) apontavam na história clínica o envolvimento de pelo menos um AINE. Foram analisados

os dados de todos esses pacientes com suspeita de hipersensibilidade aos AINEs e incluídos no estudo apenas aqueles com reações tidas como “certas” ou “prováveis”. Foram consideradas como “certas” aquelas reações em que havia relação temporal entre o uso da droga e o aparecimento dos sintomas, com cessação e reaparecimento dos mesmos após a suspensão da droga e a reexposição à droga, respectivamente. Reações prováveis foram aquelas em que havia relação de causalidade semelhante às reações tidas como certas, porém sem a reexposição do indivíduo à droga⁷.

Dentre os 72 pacientes inicialmente selecionados por suspeita de hipersensibilidade, em 48 (67%) a reação foi caracterizada como “certa ou provável”, em 20 a história era pouco sugestiva, e 4 perderam seguimento.

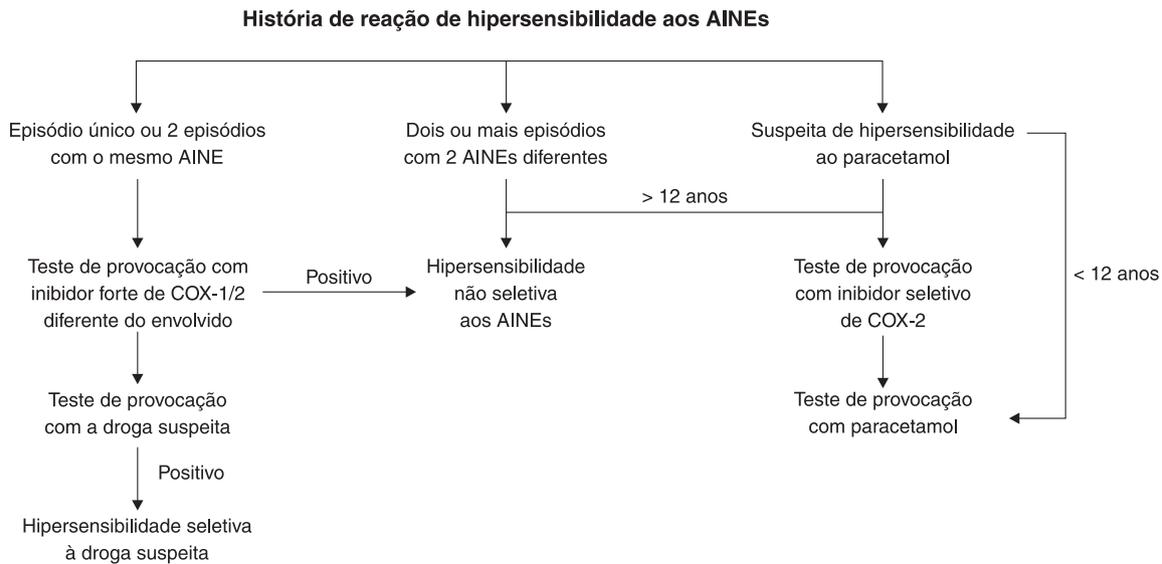
Os dados clínicos e os resultados das avaliações complementares (*in vivo* e/ou *in vitro*) foram registrados em um questionário padronizado adaptado (DEMOLY). De acordo com a história clínica, as reações foram classificadas como *seletivas* – aquelas relacionadas a um único AINE (com relato de tolerância aos demais) – ou, *não seletivas* – aquelas em que dois ou mais AINEs de grupos químicos diferentes estavam envolvidos em pelo menos duas reações, em momentos distintos.

Após o consentimento dos responsáveis e o assentimento do paciente (quando pertinente), aqueles com história de um episódio de reação ou de mais de um episódio com o mesmo AINE, foram submetidos a teste de provocação oral (TPO) com o ácido acetil salicílico para definição da seletividade ou não da reação. TPO com paracetamol foi realizado em todos que relataram reação ao composto

O TPO foi realizado com a(s) droga(s) pertinentes(s) em três etapas (placebo, 10% da dose terapêutica após 15 minutos, e os 90% restantes após 60 minutos) e considerado positivo frente à reprodução dos sintomas descritos na história clínica em até 24 horas após a última dose administrada. As reações durante o TPO foram classificadas de acordo com os critérios de Brown⁸.

Resultados

A média das idades dos 48 pacientes incluídos foi de 10,3 anos, e a mediana 10 anos. A distribuição entre os gêneros foi semelhante: 38 (53%) do gênero masculino, e 34 (47%) do feminino.

**Figura 1**

Fluxograma para o manejo de reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em crianças e adolescentes

A maior parte dos pacientes (41/48) tinha hipersensibilidade não seletiva a AINEs. A dipirona foi implicada em todos os casos, seguida do ibuprofeno (78%) e do paracetamol (51%). Entre os 7 pacientes com hipersensibilidade seletiva, as medicações envolvidas foram: dipirona (3), AAS (2), paracetamol (1) e ibuprofeno (1). Antecedente pessoal de atopia estava presente na história de 30 (73%) pacientes com hipersensibilidade não seletiva, e de 5 (71%) com hipersensibilidade seletiva. Rinite e asma foram relatados por 32 e 18 pacientes, respectivamente.

Foram realizados 48 TPOs. Todos os pacientes com história de hipersensibilidade seletiva (7/48) foram provocados com outro AINE inibidor forte de COX-1 - que não aquele implicado em sua história, e todos demonstraram tolerância. Três desses pacientes foram provocados, também, com a droga suspeita (AAS, dipirona ou paracetamol), com resultado positivo em todas as provocações. O paciente que reagiu ao paracetamol foi, ainda, submetido a teste de punctura, com resultado positivo (reator seletivo - mecanismo IgE mediado).

Os 22 pacientes cuja história apontava envolvimento do paracetamol foram submetidos a TPO, e todas as provocações resultaram negativas (exceto no paciente reator seletivo ao paracetamol, descrito

acima). O etoricoxibe, testado como droga alternativa em oito pacientes maiores de 12 anos, demonstrou ser opção segura (todas as provocações negativas). Entre os 20 pacientes com história não sugestiva, 13 foram submetidos a TPO com a droga suspeita e não apresentaram reação.

Discussão

Os AINEs estão entre as medicações mais utilizadas em todo o mundo e muitos deles podem ser facilmente obtidos em farmácias, sem necessidade de prescrição médica. No Brasil, assim como em toda América Latina, os AINEs são a principal classe de fármacos envolvida em reações de hipersensibilidade a medicamentos em crianças^{2,6}. Entretanto, alguns estudos em outros locais do mundo, apontam os beta-lactâmicos como os principais responsáveis por tais reações na população pediátrica⁹. Essa diferença pode ser atribuída à facilidade com que os AINEs são obtidos nas farmácias em alguns locais, à diferença no padrão de consumo dos medicamentos entre grupos populacionais distintos, e à alta incidência de automedicação em algumas populações, muitas vezes incentivada pela dificuldade ao acesso a saúde pública.

Apesar da grande maioria das reações de hipersensibilidade a medicamentos ser leve, o diagnóstico correto é importantíssimo, pois evita exclusões desnecessárias de medicamentos no futuro. Exclusões e substituições desnecessárias ou infundadas aumentam o custo total do tratamento e o risco de reações adversas, além de impactarem negativamente na qualidade de vida dos pacientes¹⁰.

Em nosso estudo, a distribuição entre gêneros foi muito semelhante. Essa observação vem de encontro às evidências da literatura que demonstram que, enquanto na população adulta a chance de hipersensibilidade a medicamentos em geral é maior entre as mulheres, na população pediátrica não existe predileção ou associação ao gênero².

Atopia, asma e urticária crônica são descritas como fatores de risco para reações a AINEs em crianças, porém com nível de evidência baixo⁹. Não foi objetivo deste estudo avaliar fatores de risco associados à manifestação de hipersensibilidade, contudo achamos pertinente ressaltar que 73% das crianças com história “certa ou provável” de hipersensibilidade a AINEs tinha história pessoal de doença atópica.

A maior parte das reações observadas foi diagnosticada como sendo não seletiva, assim como constatado em estudos similares^{2,10-12}. Embora os mecanismos envolvidos neste tipo de reação não estejam totalmente determinados, a inibição da COX e consequente desvio para a via do metabolismo dos leucotrienos parece desempenhar papel fundamental¹³. Assim, AINEs inibidores fracos, preferenciais ou seletivos da COX imporiam menor risco de desencadeamento de reações, inclusive nesses pacientes com história de hipersensibilidade não seletiva a outros AINEs. O TPO ainda é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade aos medicamentos. Entre suas indicações, está a de estabelecer diagnóstico definitivo em pacientes com história sugestiva, mas com testes não conclusivos ou não disponíveis.

É interessante observar que, neste estudo, em mais da metade dos casos suspeitos o paracetamol era apontado como uma das medicações implicadas na reação, a despeito de se tratar de um inibidor fraco da COX e, como tal, se acompanhar de baixo risco de reação – especialmente na dose de 500 mg para os adultos, ou equivalente em crianças. O TPO com o paracetamol foi indicado para todos os pacientes com história sugestiva de reação a essa medicação. Nesse sentido, verificou-se que 21 dos 22 pacientes provocados toleraram o paracetamol. O único pacien-

te cuja provocação resultou positiva tinha, de fato, um quadro em todos os aspectos, bastante incomum: hipersensibilidade seletiva ao paracetamol.

Apesar dessa maior segurança associada ao uso do paracetamol, a experiência demonstra que muitas vezes são necessárias alternativas terapêuticas que, além de seguras, sejam também mais eficazes no combate à dor e à inflamação, tais como o etoricoxibe e o celecoxibe - inibidores seletivos de COX-2. No ambulatório especializado em que teve lugar o estudo, o etoricoxibe é testado, quando necessário, como droga alternativa para o tratamento da dor e da inflamação em pacientes acima dos 12 anos. Assim pudemos constatar que o etoricoxibe foi tolerado por todos os 8 pacientes submetidos a TPO, ratificando o conceito de que em crianças maiores de 12 anos, reatoras não seletivas aos AINEs, o etoricoxibe é uma opção segura. Cumpre salientar que esse comportamento pode ser diferente em população adulta, na qual até 15% dos pacientes reatores não seletivos, não toleram os inibidores seletivos de COX-2^{14,15}.

Acreditamos que este estudo tenha corroborado a importância da investigação adequada em hipersensibilidade a medicamentos, de tal sorte que pacientes não sejam aleatoriamente rotulados de “alérgicos a medicamentos” sob risco da limitação incorreta e desnecessária de opções terapêuticas. No caso específico do paracetamol, como observado por outros^{11,16}, ficou evidente se tratar de opção segura em pacientes pediátricos com hipersensibilidade não seletiva aos AINEs, ressaltada a importância, em casos selecionados, de se comprovar essa segurança através do TPO.

Conclusão

Apesar da elevada frequência de relato de reações ao paracetamol, a maioria das crianças tolera o composto que é, sem dúvida alguma, alternativa segura frente à hipersensibilidade não seletiva aos AINEs. O teste de provocação oral é mandatório ao diagnóstico correto e para extinção da “rotulagem” aleatória, imprecisa e quase sempre incorreta de: “alérgico ao paracetamol”.

Referências

1. Ferreira TR, Barberato Filho S, Borgatto AF, Lopes LC. Analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in pediatric prescriptions. *Cien Saude Colet.* 2013;18:3695-704.

2. Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:282-9.
3. Kowalsky 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. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68:1219-32.
4. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am.* 2010;94:853-64.
5. 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.
6. Ensina LF, de Lacerda AE, de Andrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Sole D. Drug-induced anaphylaxis in children: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:825.
7. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994;10:93-102.
8. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004;114:371-6.
9. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-López N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-61.
10. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:469-80.
11. Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:151-9.
12. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18:291-301.
13. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:771-5.
14. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón 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.
15. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol.* 2014;170:725-9.
16. Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int.* 2017;66:418-24.

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

Correspondência:
Inês Cristina Camelo Nunes
E-mail: camelo.nunes100@gmail.com