

ROBERTO LÉO DA SILVA

ANAFILAXIA AO PARACETAMOL

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina, apresentado ao  
Departamento de Clínica Médica, Centro  
de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal de Santa Catarina.

Florianópolis  
1998

ROBERTO LÉO DA SILVA

ANAFILAXIA AO PARACETAMOL

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina, apresentado ao  
Departamento Clínica Médica, Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Federal  
de Santa Catarina.

Presidente do Colegiado do Curso de Medicina: Edson José Cardoso  
Orientador: Paulo Ferreira Lima  
Co-Orientador: Ernesto Meyer Neto

Florianópolis  
1998

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que tornaram possível a realização deste trabalho e de alguma forma participaram comigo nesta tarefa, omitirei aqui os nomes para não cometer nenhuma injustiça.

Agradeço, principalmente, ao Dr. Ernesto Meyer Neto, sem o auxílio e orientação do qual, este estudo certamente não seria nem uma idéia. A ele que desde o início, quando ainda traçávamos planos para a formulação do meu trabalho de conclusão de curso, participou comigo neste passo da minha vida, meu sincero reconhecimento.

Cabe um agradecimento especial a R., paciente à qual este trabalho se refere, pela sua disposição e colaboração, dispondo do seu tempo para participar deste estudo, atitude que atualmente se torna cada vez mais rara.

# ÍNDICE

|                        | <b>Pg.</b> |
|------------------------|------------|
| 1. Introdução.....     | 04         |
| 2. Objetivos.....      | 07         |
| 3. Relato do Caso..... | 08         |
| 4. Discussão.....      | 10         |
| 5. Referências.....    | 23         |
| 6. Resumo.....         | 27         |
| 7. Summary.....        | 28         |

# 1. INTRODUÇÃO

As reações alérgicas, dos mais diversos tipos, ao uso de drogas ou agentes biológicos são uma forma comum de resposta não esperada (adversa) ao seu uso<sup>1</sup>. Embora seja uma forma comum de reação adversa a drogas, a alergia medicamentosa só pode ser definida quando envolve um mecanismo imunológico, mesmo que de maneira ainda desconhecida, e desta maneira perfazem menos de 10% das reações ao uso de drogas. São reações adversas imprevisíveis que ocorrem em indivíduos com alguma susceptibilidade<sup>2</sup>. O restante destas reações são conhecidas como intolerância a drogas, têm um mecanismo não imunológico e podem ser divididas como: reações de superdosagem, efeito colateral, efeito secundário, interação medicamentosa e reações teratogênicas. Estas são efeitos de certa forma previsíveis de ocorrerem em pacientes normais, podendo inclusive estar relacionados com o efeito farmacológico da droga. Ainda existem as reações idiosincráticas e as pseudoalérgicas que, embora não possuindo um mecanismo imunológico causador, também, como as alérgicas, não podem ser previstas e tendem a ocorrer em indivíduos suscetíveis.<sup>1,3</sup>

As macromoléculas são mais comumente associadas a reações alérgicas, pois são capazes de sensibilizar o sistema imunológico do indivíduo, podendo levar a produção de anticorpos IgG ou IgE. Já as substâncias de baixo peso molecular geralmente não estimulam o sistema imunológico a reagir, mas podem causar respostas imunológicas após se ligarem a uma proteína, e este complexo, droga-carreador, funciona como um antígeno completo que leva à sensibilização do sistema imune do indivíduo. Neste caso duas possibilidades devem ser consideradas, a da droga, ou um metabólito desta, funcionar como um hapteno e

estimular o sistema imune; ou após a ligação droga-proteína ocorrerem alterações estruturais na proteína, inicialmente não imunogênica, e esta agir como hapteno no processo imunológico.<sup>1,2,4</sup>

As reações alérgicas a drogas podem se manifestar de várias formas, sendo as erupções cutâneas a forma mais comum e relativamente inofensiva, podendo também manifestar-se por reações generalizadas graves, como na anafilaxia. Podem ser classificadas de acordo com o órgão envolvido, suas manifestações clínicas e síndromes específicas bem definidas, como a doença do soro.<sup>1</sup>

A anafilaxia é uma reação mediada imunologicamente, generalizada que envolve múltiplos órgãos e sistemas. Esta reação depende da formação de IgE pelo indivíduo contra determinada substância seguido de uma ativação ou liberação de mediadores pelos mastócitos ou basófilos.<sup>5</sup> No caso de ser decorrente do uso de drogas, os agentes mais comumente incriminados são: soros heterólogos, hormônios, vacinas, antibióticos, relaxantes musculares.<sup>3,5</sup>

A reação anafilactóide clinicamente se assemelha à anafilática, mas é resultado de uma liberação direta de mediadores ou ativação de mastócitos/basófilos sem haver uma mediação por IgE, não havendo um mecanismo imunológico envolvido. O processo envolvido neste tipo de reação ainda não é bem conhecido. Os exemplos mais típicos são os contrastes radiográficos, os opióides e os anti-inflamatórios não hormonais.<sup>1</sup>

Paracetamol ou Acetoaminofen é uma das drogas mais usadas em todo mundo como analgésico e antipirético<sup>6,7,8,9</sup> e possui também uma fraca atividade anti-inflamatória.<sup>10,11</sup> Em doses terapêuticas as reações adversas são raras.<sup>4,11,12,13</sup> Por outro lado, a sensibilidade à Aspirina e anti-inflamatórios não hormonais é mais comum e em 5% destes indivíduos pode haver uma reação também ao Paracetamol, possivelmente envolvendo inibição da síntese de prostaglandinas.<sup>6</sup>

A anafilaxia devida ao Paracetamol sem concomitante sensibilidade à Aspirina foi demonstrada em 1 paciente até o instante. <sup>4</sup>

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente, sem sensibilidade à Aspirina, que apresentou uma reação ao uso de Paracetamol clinicamente compatível com anafilaxia e também demonstrar a existência de um mecanismo imunológico IgE mediado envolvido neste caso.



### 3. RELATO DO CASO

Paciente feminina de 30 anos, branca, sem nenhum problema prévio de saúde e sem história prévia de alergia conhecida. Ela apresentou, minutos após a ingestão de um comprimido de Paracetamol, um *rash* cutâneo urticariforme, angioedema de face e desconforto respiratório. Estes sinais e sintomas regrediram após o uso de medicação anti-histamínica. Ela negava reações ao uso de Aspirina e Dipirona.

Foi realizado teste cutâneo (*prick*) para alergenos respiratórios, que foi positivo para *Dermatophagoides pteronissimus* (+++), e com Paracetamol. Como não há disponível no mercado um composto específico para o teste cutâneo com o Paracetamol, foi preparada uma solução com a diluição de 3 formas comerciais diferentes de Paracetamol comprimido (750/750/500 mg), que foram macerados e diluídos em 2 ml de água, obtendo-se então soluções com concentrações de 375mg/ml (duas) e de 250 mg/ml. Também foi utilizado uma formulação comercial de Paracetamol gotas de concentração de 200 mg/ml. O controle positivo do teste foi a histamina, e o controle negativo, solução salina glicerinada. O teste cutâneo foi interpretado 15 minutos após e apresentou resposta positiva (++++) para todas as formulações testadas de Paracetamol, com formação de halo de eritema e pápula de tamanho superior ao controle positivo (histamina), não havendo reação ao controle negativo. O mesmo teste cutâneo foi aplicado em 4 controles (1 deles atópico), sem história prévia de alergia a medicamentos, com todos apresentando resposta negativa aos compostos testados e com reação positiva ao controle positivo (histamina)

A fim de determinar a existência de alergia a outros analgésicos, foram realizados testes de provocação oral com Aspirina e Dipirona, utilizando-se doses cumulativas. Para a provocação oral com Aspirina utilizou-se doses de 50/100/200/150 mg, em intervalos de 30 minutos, totalizando uma dose cumulativa de 500 mg, que foi bem tolerada, sem a paciente apresentar sintomas. A provocação oral com Dipirona foi realizada com esquema semelhante e doses de 150/300/300/600 mg, em intervalos de 30 minutos, totalizando uma dose cumulativa de 1350 mg, também negativa, sem a apresentação de sintomas de intolerância.

## 4. DISCUSSÃO

Foi descrito o caso de uma paciente que apresentou uma reação aguda de hipersensibilidade ao uso de uma medicação, o Paracetamol. O quadro clínico apresentado sugere um quadro de anafilaxia. O quadro clínico de uma anafilaxia tem uma grande variação, tanto em uma mesma pessoa como entre pessoas diferentes. Os sintomas atingem tipicamente diversos órgãos e sistemas, incluindo manifestações cutâneas, pulmonares, cardiocirculatórias, gastrointestinais entre outros. Os sintomas cutâneos incluem prurido, eritema, urticária e angioedema. Os cardiovasculares incluem hipotensão - podendo ser acompanhado de taquicardia ou menos comumente bradicardia - e choque. Outros sintomas consistiriam em respiratórios - como broncoespasmo, edema de laringe, dispnéia - e gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, cólicas. Estas manifestações ocorrem após a exposição a uma substância à qual o indivíduo esteja previamente sensibilizado, dentro de um tempo que pode variar de segundos a minutos.<sup>1,2,3,5,14</sup>

A anafilaxia foi descrita primeiramente no início do século XX por Richet e Portier, que a demonstraram em cães previamente sensibilizados por uma grande quantidade de toxina da anêmona marinha, que era injetada na tentativa de promover uma tolerância a uma reexposição. Mas ao contrário do esperado, os cães morriam ou apresentavam uma reação mais severa após a administração de uma segunda e pequena dose da mesma toxina. Este termo foi escolhido por se pensar em uma ausência de proteção a toxina, derivando do grego *ana*: partícula negativa e *filaxien*: proteção.<sup>3,4</sup>

Este tipo de reação tem contudo uma natureza imunológica, agora conhecida, e depende da formação de anticorpos da classe IgE a um determinado alérgeno, decorrente de uma sensibilização prévia. Estes anticorpos IgE ocupariam sítios específicos em receptores de membrana de mastócitos e basófilos. Em uma seguinte exposição ao antígeno ocorreria a ligação deste com o anticorpo IgE localizado na membrana dos mastócitos ou basófilos, provocando a liberação de mediadores inflamatórios e vasoativos pelos mastócitos, causando vasodilatação, contração de musculatura lisa visceral e estímulo à secreção mucosa glandular. Esta reação é classificada como do tipo I ou de hipersensibilidade IgE (imediate) na classificação proposta por Gell e Coombs para reações de hipersensibilidade. Os pré-requisitos para esta reação são, então, primeiramente uma exposição a uma substância desconhecida, estranha ao sistema imune do paciente e com capacidade suficiente de provocar uma resposta imune significativa com produção de IgE, e, posteriormente, uma reexposição à mesma substância.<sup>1,5,15</sup>

Clinicamente estes tipos de reações, as mediadas por anticorpos do tipo IgE, podem ser divididas em dois subgrupos (de alergia): a atopia e a anafilaxia. A atopia descreve um grupo de doenças (como exemplo a rinite, asma alérgica e a dermatite atópica), dependentes da produção de IgE, com reação localizada a um determinado órgão. Já na anafilaxia a exposição ao alérgeno provocaria uma liberação generalizada de mediadores pelos mastócitos, provocando uma reação sistêmica, caracterizada clinicamente por: hipotensão ou choque, broncoespasmo, contração da musculatura lisa gastrointestinal e uterina, urticária e angioedema, podendo inclusive provocar a morte.<sup>1,3,11</sup>

Existe um tipo de reação, conhecida como anafilactóide, que muito se assemelha à anafilaxia, com sintomas indistintos, onde porém não é encontrado a mediação de anticorpos IgE e não há um mecanismo imune. Nestas haveria um

mecanismo IgE-independente para a desgranulação dos mastócitos/basófilos e liberação dos mediadores por estas células. Deste modo o termo anafilaxia deveria ser reservado às reações onde realmente existe um mecanismo IgE mediado na gênese destas, diferenciando uma reação verdadeiramente alérgica de outra com mecanismo não imunológico. Contudo, o manejo de ambas é ainda idêntico nas reações agudas.<sup>1,2</sup>

A presença de anticorpo IgE pode ser demonstrada *in vivo* ou *in vitro*. Os testes usados para a detecção destes anticorpos são os testes cutâneos (punctura (*prick*) e intradérmico) e os testes séricos (radioalergosorvente - RAST, alergosorvente fuorescente - FAST, alergosorvente de filamento múltiplo ou ensaio imunosorvente ligado a enzima - ELISA).<sup>3,13</sup> Geralmente há uma boa correlação entre os testes laboratoriais e os cutâneos, principalmente quando os testes cutâneos são fortemente positivos ou claramente negativos.<sup>1</sup> Desta forma a pesquisa *in vitro* deve ser reservada aos poucos pacientes que apresentem contra-indicações aos teste cutâneos, como os que estão recebendo medicação que possa interferir com a reatividade cutânea; os que apresentam dermatografismo ou dermatite generalizada e os que temem estes testes.<sup>1,3</sup>

Nos casos de alergia a drogas os testes cutâneos geralmente são considerados de pouco valor pois, devido ao seu baixo peso molecular, os medicamentos normalmente não estimulam o sistema imune a produzir anticorpos IgE contra a determinada droga.<sup>1</sup> Esta produção de anticorpos acontece com drogas de alto peso molecular, como em uso de soro heterólogo e insulina, e também com drogas de baixo peso molecular que previamente se combinem com proteínas, que funcionam como carreadoras, e desta forma passam a possuir capacidade de estimular o sistema imune, como ocorre com a penicilina.<sup>3</sup> Além desta consideração, deve-se observar que a resposta ao teste cutâneo pode ser falsamente positiva devido a uma reação por irritação, que pode ser erroneamente

interpretada como uma resposta positiva.<sup>16</sup> Porém, em casos onde o quadro clínico da manifestação é típico de uma reação mediada por IgE e há uma história prévia de exposição à medicação (sensibilização), o teste cutâneo deve ser considerado como uma útil ferramenta no esclarecimento diagnóstico, se for corretamente realizado e tiver o devido controle.<sup>17</sup>

Quando se suspeita de um medicamento como causador de uma reação alérgica ou pseudo-alérgica, a partir de critérios clínicos, é recomendada a realização de um teste de provocação oral <sup>7</sup> como procedimento esclarecedor do agente etiológico ou de determinação da segurança no uso da medicação, este último em casos onde o uso da droga é necessário e não há substituto disponível ou este não existe.<sup>16</sup> Uma resposta imediata obtida com uma baixa dose do fármaco testado apenas sugeriria um mecanismo alérgico, mesmo na ausência de demonstração de IgE nos testes específicos, porém, sem comprovar a natureza da reação.<sup>7</sup> A provocação oral deve ser realizada em um ambiente onde haja condições de tratamento de possíveis reações desencadeadas pelo teste, pois sem tais condições sua realização é perigosa.<sup>1</sup>

Paracetamol e a Aspirina são as duas drogas mais usadas no mundo como analgésico/antipirético.<sup>6,7,8,9</sup> A Aspirina e outras drogas anti-inflamatórias não hormonais podem induzir reações alérgica em indivíduos susceptíveis, como urticária e angioedema, rinite, broncoespasmo/asma e reações anafilactóides.<sup>7,18</sup> A estas reações, embora ainda com mecanismo não totalmente explicado, têm-se atribuído um mecanismo de bloqueio de síntese de prostaglandinas através da inibição da enzima ciclooxigenase.<sup>7,19</sup> Mas esta hipótese não consegue explicar todos os casos de reação a AINE'S, pois há pacientes que apresentam reações seletivas a determinados grupos de inibidores da síntese de prostaglandina. A estes pacientes um mecanismo imunológico é aventado.<sup>19</sup>

Paracetamol é uma droga que tem uma grande segurança em seu uso e que raras reações adversas ou de hipersensibilidade são relatadas quando usada em dosagem terapêutica.<sup>4,11,12,13,20</sup> Cerca de 5% dos pacientes que possuem sensibilidade à Aspirina reagem ao Paracetamol em testes de provocação oral.<sup>6</sup> A estas reações foi proposto o mesmo mecanismo de inibição da ciclooxigenase, já que o Paracetamol é também um inibidor do mesmo sistema.<sup>7,11</sup> Esta atividade de inibição de ciclooxigenase pelo Paracetamol é considerada fraca<sup>6</sup> e pode ser demonstrada em modelos animais, mas seu efeito em humanos ainda falta ser demonstrado.<sup>10</sup> Altas doses de Paracetamol, acima de 1000 mg, parecem ser necessárias para provocar uma reação significativa em indivíduos sensíveis à Aspirina.<sup>10</sup> Assim, ele é geralmente considerado uma droga segura para o uso em pacientes intolerantes ao uso de Aspirina e AINE'S.<sup>16,21</sup>

As reações ao uso do Paracetamol são relatadas mais frequentemente neste contexto, e as reações anafiláticas são raras.<sup>4,6,7</sup> Se considerarmos que a diferenciação entre reações anafilática e anafilactóide não é meramente semântica e possuem diferentes mecanismos na sua gênese<sup>17</sup>, um menor número de reações anafiláticas ao Paracetamol, sem intolerância à Aspirina, será encontrado na literatura. Para esta diferenciação é necessário a demonstração de um mecanismo imune IgE mediado para a caracterização como anafilaxia, seja através de teste cutâneo ou de pesquisa sérica de anticorpos.<sup>4,17</sup>

Stricker *et al.*<sup>12</sup> relatou 5 casos de reações de hipersensibilidade ao Paracetamol notificados ao Centro Holandês para Monitorização de Reações Adversas por Drogas (CHMRAD). Destes casos notificados ao CHMRAD, as reações consistiam em: broncoespasmo, urticária, hipotensão e taquicardia. Destes, somente um paciente foi submetido ao teste de provocação oral, que foi positivo, mas não é dada nenhuma informação adicional sobre o teste ou detalhes da reação. Nenhum destes pacientes teve pesquisada a presença de IgE, seja por

testes cutâneos ou séricos, bem como nenhuma informação sobre sensibilidade à Aspirina é mencionada. O mesmo autor citou outros 44 casos, notificados ao WHO Centro de Colaboração Internacional para Monitorização de Drogas (CCIMD), na Suécia. Dois casos são descritos como choque anafilático, um como reação anafilática e um como “reação alérgica”, mas nenhuma informação adicional é mencionada.

Embora as reações ao Paracetamol sejam consideradas mais raras em crianças, Ellis *et al.*<sup>21</sup> descrevem os casos de duas crianças, tolerantes à Aspirina em teste de provocação até 325 mg, com reação ao Paracetamol e fazem uma análise espirométrica e da liberação de histamina desencadeada pelo Paracetamol. Ambos pacientes apresentaram-se sintomáticos após um teste de provocação com 32 mg de Paracetamol, desenvolvendo congestão nasal, prurido, tosse e broncoespasmo que pode ser quantificada pela análise espirométrica. Após a administração de adrenalina, ocorreu a reversão dos sintomas. Mas ambos pacientes apresentaram testes cutâneos negativos ao Paracetamol, com resposta à histamina (controle positivo) normal, e não houve diferença significativa no teste *in vitro* de liberação de histamina.

Le Van Diem<sup>16</sup> descreve um caso de choque anafilático ao Paracetamol, no qual a paciente apresentou sintomas compatíveis com uma reação IgE mediada (vômitos, diarreia, prurido, dispnéia, hipotensão, urticária). A paciente foi submetida a teste de provocação oral, com 500 mg de Paracetamol, o qual foi positivo, apresentando sintomas similares ao do quadro inicial. Os níveis séricos de histamina estavam elevados durante o período da reação, o que é descrito como detectável em reações anafiláticas. Mas nenhuma evidência de algum componente imunológico foi detectada e não foi realizada pesquisa de IgE anti-Paracetamol. Não se pode descartar uma reação idiossincrática com liberação de histamina por processo não-imune, o que causaria os sintomas descritos. Além



disso, nenhuma informação sobre a sensibilidade à Aspirina desta paciente foi citada.

Um caso onde a sensibilidade à Aspirina é pesquisada em pacientes com história prévia de reações ao Paracetamol foi descrito por Leung *et al.*<sup>6</sup> em 1992. Os autores descrevem o caso de cinco pacientes que apresentaram sintomatologia variada após a ingestão de Paracetamol (prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, eritema, hipotensão). Todos os pacientes foram considerados testados quanto a sua sensibilidade à Aspirina, pois tinham a história de uso com dose mínima de 600 mg, um mês após a reação inicial, sendo que 4 dos pacientes não apresentaram nenhum sintoma e um apresentou urticária e eritema 2 horas após ao uso de Aspirina oral. O teste de provocação oral não foi realizado formalmente, considerando-se estes resultados como testes de provocação negativos e positivo respectivamente. Destes pacientes, somente dois foram submetidos a um teste de tolerância oral ao Paracetamol, com doses cumulativas, sendo ambos os casos positivos, mas necessitando de altas doses, 900 mg e 1650 mg (dose cumulativa), para desencadear eritema e prurido. O paciente que reagiu a maior dose de Paracetamol (1650 mg) foi o que também apresentou reação à Aspirina, sugerindo um mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas. Não foi pesquisada a presença de IgE em nenhum dos pacientes.

Doan *et al.*<sup>11</sup> descreveu o caso de uma paciente que apresentou reações graves a múltiplas exposições ao Paracetamol, apresentando eritema, dispnéia e hipotensão. Posteriormente a paciente foi submetida a um teste de provocação com doses cumulativas, que foi positivo, apresentando sintomas similares aos iniciais, com dose de 191 mg de Paracetamol. Clinicamente foi diagnosticado reação anafilática ao Paracetamol, ao qual não foi demonstrado existência de IgE através de imunoensaio ou testes cutâneos. A paciente tinha história de uso de Aspirina sem nunca apresentar reações adversas, assim como tinha história de

uso prévio de Paracetamol sem ocorrência de reações, e não foi submetida a um teste de provocação com Aspirina.

Martin *et al.*<sup>4</sup> apresentaram o caso de uma paciente que desenvolveu angioedema de face e urticária após o uso de Paracetamol. Na avaliação do caso foram realizados testes de provocação oral ao Paracetamol e à Aspirina, obtendo-se resposta positiva (com dose de 75 mg) e negativa (com dose de 500 mg) respectivamente. Também foi demonstrado a existência de IgE específica ao Paracetamol através de teste cutâneo (*prick*) e sérico (RAST). Sugere-se uma reação de hipersensibilidade do tipo-1, através de dados clínicos e laboratoriais, como o mecanismo causal das reações nesta paciente, sendo o primeiro caso de anafilaxia ao Paracetamol sem sensibilidade a Aspirina descrito na literatura pesquisada (MEDLINE 1974-1998 e pesquisa através de referências dos trabalhos escolhidos).

Schwarz *et al.*<sup>10</sup> apresentaram o caso de uma paciente com sensibilidade conhecida à Aspirina e outros AINE'S que teve reação a doses baixas de Paracetamol, apresentando sintomas tanto cutâneos como respiratórios. Neste caso um teste de provocação com dose única de 325 mg de Paracetamol foi realizado e provocou sintomas de rinoconjuntivite, urticária, tosse e broncoespasmo detectável com uma queda maior que 20 % nos índices analisados por espirometria. Não foi pesquisado existência de IgE. Destaca-se neste caso que primeiramente a paciente reagiu ao Paracetamol e posteriormente apresentou sintomas ao uso de Aspirina ou AINE'S.

Brown<sup>9</sup> descreveu dois casos, nos quais a ocorrência de episódios de hipotensão, em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, foram associados ao uso de Paracetamol. Nenhum outro sintoma de anafilaxia foi relatado em ambos pacientes. Em um dos pacientes, foi descrito o desenvolvimento de *rash* cutâneo compatível com reação a droga pela análise

patológica e que regrediu com a retirada do Paracetamol. Nenhum paciente foi submetido a teste oral de provocação ao Paracetamol, assim como não foi mencionado sua sensibilidade à Aspirina. Não foi pesquisado IgE nestes casos.

Sabbah *et al.*<sup>22</sup> sugere que a anafilaxia ao Paracetamol pode ser diagnosticada dentro de critérios clínicos, através de testes cutâneos, por testes de provocação e por testes laboratoriais. Estes testes consistiriam em: teste de ativação de basófilos por citometria de fluxo e dosagem de leucotrieno C4. Ambos seriam úteis na comprovação de reações alérgicas IgE mediadas. Ele também descreve o caso de três pacientes que apresentaram reações urticariformes ao uso de Paracetamol. Destes pacientes um apresentava teste cutâneo positivo e dois, negativos. Estes últimos foram submetidos a análise imunológica acima citada, que foi positiva em ambos. Nenhum paciente foi pesquisado quanto a uma possível reatividade à Aspirina.

Vidal *et al.*<sup>7</sup> descreveu um caso de hipersensibilidade ao Paracetamol com sintomas clínicos compatíveis com anafilaxia, que eram: eritema, urticária, angioedema, dispnéia, hipotensão. A paciente foi submetida a teste de provocação com Paracetamol, Aspirina e Codeína. Sendo que somente ao primeiro houve resposta positiva. A pesquisa sérica de IgE específica foi realizada e teve resposta negativa. A paciente tinha história de uso posterior a reação inicial de Dipirona sem apresentar nenhum sintoma.

A tabela 1 resume os achados dos casos descritos na literatura no período pesquisado, de 1974-98, correlacionando com os testes de provocação oral - quando realizados - e com a demonstração de IgE sérica específica ao Paracetamol. Nesta mesma tabela é incluído o caso descrito neste trabalho.

Tabela 1: Casos de reação tipo alérgica ao Paracetamol descritos na literatura (MEDLINE 1974-98 e pesquisa através de referências dos trabalhos escolhidos), relacionando com idade e sexo, tipo de reação, tempo entre ingestão de medicação e reação, sensibilidade à Aspirina e demonstração de IgE específica.

| Autor                  | Id/Sex  | Reação                     | Tempo     | TPO - Par. | TPO - AAS  | IgE                 |
|------------------------|---------|----------------------------|-----------|------------|------------|---------------------|
| Stricker <sup>12</sup> |         |                            |           |            |            |                     |
| caso 1                 | 36 M    | Br., Urt., Hipot., Taquic. | 1 h       | NR         | NR         | NR                  |
| caso 2                 | 26 M    | Colapso, Urt.              | 40 min    | NR         | História - | NR                  |
| caso 3                 | 54 F    | Br., Urt.                  | 1 h       | NR         | NR         | NR                  |
| caso 4                 | 67 F    | Urt., Angioe.              | 15 min    | NR         | NR         | NR                  |
| caso 5                 | 43 F    | Br.                        | 1 h       | (+) ?      | NR         | NR                  |
| Ellis <sup>21</sup>    |         |                            |           |            |            |                     |
| caso 1                 | criança | Prur., Br.                 | 40 min    | (+) 32 mg  | (-) 325 mg | TC (-)              |
| caso 2                 | criança | Prur., Br.                 | 25 min    | (+) 32 mg  | (-) 325 mg | TC (-)              |
| Van Diem <sup>16</sup> | 46 F    | Prur., Br., Hipot., V., D. | 30 min    | (+) 300 mg | NR         | NR                  |
| Leung <sup>6</sup>     |         |                            |           |            |            |                     |
| caso 1                 | NR      | Prur., Urt., Angioe., Br.  | 20/5 min  | (+) 500 mg | (-) 600 mg | NR                  |
| caso 2                 | NR      | Urt., Angioe.              | 2 h       | NR         | (-) 600 mg | NR                  |
| caso 3                 | NR      | Urt., Angioe., Hipot.      | 60/20 min | NR         | (-) 600 mg | NR                  |
| caso 4                 | NR      | Eritema, Br.               | 30 min    | (+) 750 mg | (+) 600 mg | NR                  |
| caso 5                 | NR      | Urt., Hipot.               | 30 min    | NR         | (-) 600 mg | NR                  |
| Martin <sup>4</sup>    | 23 F    | Urt., Angioe.              | 20 min    | (+) 75 mg  | (-) 500 mg | TC (+),<br>RAST (+) |
| Doan <sup>11</sup>     | 47 F    | Hipot., Eritema, Br., C    | 20 min    | (+) 191 mg | História - | RAST (-)            |
| Brown <sup>9</sup>     |         |                            |           |            |            |                     |
| caso 1                 | 53 F    | Hipot.                     | NR        | NR         | NR         | NR                  |
| caso 2                 | 21 M    | Hipot.                     | NR        | NR         | NR         | NR                  |
| Schwarz <sup>10</sup>  | 13 F    | Br., Angio.                | 10 min    | (+) 325 mg | História + | NR                  |
| Sabbah <sup>17</sup>   |         |                            |           |            |            |                     |
| caso 1                 | 39 F    | Urt.                       | NR        | NR         | NR         | TC (+)              |
| caso 2                 | adulto  | Urt.                       | NR        | NR         | NR         | TC (-)              |
| caso 3                 | 60 F    | Urt.                       | NR        | NR         | NR         | TC (-)              |
| Vidal <sup>7</sup>     | 40 F    | Prur., Urt., Br., Hipot.   | 1 h       | (+) 125 mg | (-) 900 mg | RAST (-)            |
| CASO                   | 30 F    | Urt., Angioe., Br.         | minutos   | NR         | (-) 500 mg | TC (+)              |

#### RELATADO

Reações: Prur.: prurido; Urt.: urticária; Br.: broncoespasmo; Hipot.: hipotensão; V.: vômitos; D.: diarreia; Angioe.: angioedema; Taquic.: taquicardia; C.: cólicas abdominais

NR: Não relatado/realizado no trabalho

História: paciente apresentou (+) ou não (-) reação prévia à Aspirina. Sem realização de teste de provocação oral

TPO: teste de provocação oral. Com dosagem utilizada em mg

TC: teste cutâneo para pesquisa de IgE

RAST: pesquisa sérica de IgE

Contudo estes poucos relatos de reação adversas ao Paracetamol, em doses terapêuticas, não chegam a diminuir a confiabilidade no uso deste medicamento.<sup>16</sup> Os testes cutâneos servem como uma ferramenta útil e segura no diagnóstico destas reações se devidamente realizados, interpretados e controlados.<sup>17,22</sup>

## 5. REFERÊNCIAS

1. Richard D, deSahzo MD, Stephen F, Kemp MD. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA, 1997; 278:1895-906
2. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA, 1992; 268:2845-57
3. Kaplan AP. Anafilaxia. In: Wynngaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC, eds. CECIL - Tratado de Medicina Interna 19<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 1993
4. Martin JA, Lárázo M, Cuevas M, Álvarez-Cuesta E. Hipersensibilidad al paracetamol. Med Clin (Barc), 1993; 100:44
5. Valentine MD. Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. JAMA, 1992; 268:2830-3
6. Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. Clin Exp Allergy, 1992; 22:831-3
7. Vidal C, Pérez-Carral C, González-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997; 79:320-1

8. Kalyoncu AF. Acetaminophen hypersensitivity and other analgesics. *Ann Allergy*, 1994; 72:285
9. Brown G. Acetaminophen-induced hypotension. *Heart Lung*, 1996; 25:137-40
10. Schwarz N, Pong AH. Acetaminophen anaphylaxis with aspirin and sodium salicylate sensitivity: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 77:473-4
11. Doan T, Greenberger PA. Nearly fatal episodes of hypotension, flushing, and dyspnea in a 47-years-old woman. *Ann Allergy*, 1993; 70:439-44
12. Stricker BH, Meyboom RHB, Lindquist M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. *Br Med J*, 1985; 291:938-9
13. Guéant JL, Mata E, Masson C, Gérard P, Moneret-Vautrin DA, Mouton-Faivre C *et al.* Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. *Mol Immunol*, 1995; 32(4): 259-66
14. Adelman DC, Terr A. Allergic & Immunologic Disorders. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment* 1998 37<sup>a</sup> ed. London: Prentice Hall International, 1998
15. Rang HP, Dale MM. Toxicidade das drogas. In: *Farmacologia* 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993

16. Van Dien L, Grilliant JP. Anaphylatic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990; 38:389-90
17. Martin JA, Lárázo M, Cuevas M, Álvarez-Cuesta E. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 1993; 23(6): 534
18. Vieluf D, Przybilla B, Schwerbrock U, Ring J. Oral provocation test in the diagnosis of anaphylactoid reactions to 'mild' analgesic preparations. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995; 107:268-71
19. Fernandez-Rivas M, de la Hoz B, Cuevas M, Davila I, Quirce S, Losada E. Hypersensitivity reactions to anthranilic acid derivatives. *Ann Allergy*, 1993; 71:515-8
20. Ibañez MD, Alonso E, Muñoz MC, Martínez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy*, 1996; 51:121-3
21. Ellis M, Haydik I, Gillman S, Cummins L, Cairo MS. Immediate adverse reactions to acetaminophen in children: evaluations of histamine release and spirometry. *J Pediatr*, 1989; 114(4 Pt 1): 654-6
22. Sabbah A, Saite-Laudy J, Drouet M, Lauret G, Loiry M. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au paracetamol: A propos de 3 cas. *Allerg Immunol Paris*. 1997; 29(3): 60-2



23. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1977; i:467-8

## 6. RESUMO

Paracetamol é uma das medicações analgésicas e antitérmicas mais usadas em todo o mundo, e sua segurança é bem conhecida, causando raras reações adversas em doses terapêuticas. Menos de 5% dos indivíduos que reagem à Aspirina apresentam intolerância também ao Paracetamol, sugerindo um mecanismo de inibição da síntese de prostaglandina como mecanismo causador. A hipersensibilidade ao Paracetamol sem sensibilidade à Aspirina é muito rara.

Os autores descrevem o caso de uma paciente que apresentou uma reação anafilática ao Paracetamol, na qual foi demonstrado a existência de IgE específica através de testes cutâneos. A mesma paciente não apresentava sensibilidade à Aspirina e à Dipirona, constatado por meio de testes de provocação oral. Este é o segundo caso descrito na literatura com uma reação tipicamente anafilática e com demonstração do mecanismo imunológico envolvido em pacientes tolerantes à Aspirina.

## 7. SUMMARY

Paracetamol (Acetaminophen) is one of the most used antipyretic and analgesic drugs in the community, and it is considered a safe drug with few adverse at a therapeutic dose. Less than 5% of aspirin-sensitive subjects also react to paracetamol, for that a mechanism of inhibition of prostaglandin synthesis has been proposed. Hypersensitivity to paracetamol without aspirin sensitivity is very rare.

The authors report a case of an anaphylactic reaction due to paracetamol use in a young adult woman, the immune mechanism was showed by detection of IgE antibodies by skin tests. The patient did not have aspirin or dipirone (methamizole) sensibility, proved on oral challenge with both drugs. An acute hypersensitivity reaction to paracetamol is described in this study by the second time in the literature, in which the presence of IgE specific is showed, in a patient tolerant to aspirin.

**TCC  
UFSC  
CM  
0388**

**N.Cham. TCC UFSC CM 0388**  
**Autor: Silva, Roberto Léo**  
**Título: Anafilaxia ao Paracetamol..**



972805891

Ac. 253537

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM