



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Fármacos que Podem Provocar Síndrome de Kounis

Maria Catarina Luís Rodrigues^{a,*}, Daniela Coelho^b, Cristina Granja^b

^a Departamento de Anestesiologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

^b Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Recebido em 21 de fevereiro de 2013; aceito em 1 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Anti-inflamatórios não Esteroides;
COMPLICAÇÕES, Alergia;
Diclofenaco;
DROGAS;
Síndrome Coronariana Aguda

Resumo

A Síndrome de Kounis (SK) corresponde ao aparecimento simultâneo de síndromes coronárias agudas (SCA) com reações alérgicas ou de hipersensibilidade. Na literatura têm sido reportados vários casos associados a fármacos, picadas de inseto, alimentos, exposições ambientais e doenças médicas. Essa síndrome é encontrada na prática médica diária mais frequentemente do que antecipada. Por isso, o desconhecimento dessa síndrome poderá contribuir para a falha no diagnóstico. Apresentamos um caso clínico de Síndrome de Kounis secundária à ingestão de diclofenaco.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Em 1991, Kounis e Zavras descreveram pela primeira vez a “síndrome da angina alérgica” e o “infarto do miocárdio alérgico”, atualmente conhecido como Síndrome de Kounis (SK).¹

A SK corresponde ao aparecimento de uma síndrome coronária aguda (SCA) associada a situações clínicas que cursam com ativação dos mastócitos, como ocorre nas reações alérgicas, de hipersensibilidade, anafiláticas ou anafilactóides. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico envolvido inclua a ativação mastocitária com liberação de mediadores inflamatórios indutores de vasoespasm coronário e/ou ruptura da placa ateromatosa.²

Na literatura, tem-se observado um crescente número de casos reportados e associados a patologia médica, exposições ambientais e vários fármacos.^{2,3} Muitos autores acreditam que não se trata de uma síndrome rara, mas sim pouco reportada.⁴

Apresentamos um caso clínico de SK associada a uma reação alérgica a um antiinflamatório não esteroide (AINE).

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, obeso, 62 anos, com antecedentes pessoais de asma brônquica, dá entrada na sala de emergência do nosso hospital após episódio de síncope. Na admissão apresentava-se confuso, com queixas de dor pré-

*Autor para correspondência. Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Rua Dr. Eduardo Torres, Matosinhos, Portugal.

E-mail: mcatluis@hotmail.com (M.C.L. Rodrigues)

0034-7094/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.04.006>

cordial, diaforético, com *rash* cutâneo generalizado, frequência cardíaca de 100 bpm, SpO₂ 96% (FiO₂ 60%) e hipotensão (78/34 mmHg). Apresentava, à auscultação pulmonar, um prolongamento do tempo expiratório e sibilância difusa.

No eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi constatada elevação do segmento ST nas derivações inferiores. Foi medicado com metoclopramida 10 mg infusão intravenosa (IV), morfina e aspirina 500 mg IV. Por hipotensão refratária, iniciou perfusão de dopamina. O estudo analítico demonstrou elevação dos marcadores de necrose do miocárdio (Tpl: 0,8 ng.mL⁻¹ e CKMB: 7,7 ng.mL⁻¹).

Nesse contexto foi submetido a cateterismo cardíaco, não sendo observadas lesões coronárias ou alterações na contratilidade cardíaca.

Pelo estado confusional à admissão, a colheita da história clínica só foi possível uma hora após o evento inicial e revelou ingestão de AINE (diclofenaco 75 mg) por dor no ombro dez minutos antes do episódio de síncope, acompanhado de prurido palmoplantar, vômitos, sudorese, palpitações e dor pré-cordial.

A história pessoal médica revelou atopia, episódios frequentes de rinoconjuntivite alérgica, alergias alimentares (nozes) e asma brônquica. Na suspeita de uma reação alérgica foi medicado com hidrocortisona 200 mg e ranitidina 50 mg ambas IV e admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

Nas primeiras horas de admissão verificou-se rápida normalização do ECG, melhoria analítica (Tpl: 0,05 ng.mL⁻¹; CKMB: 1,2 ng.mL⁻¹) e sintomática. Fez ecocardiograma, sem alterações na motilidade cardíaca ou outras. Teve alta da UCI nas primeiras 24 horas de admissão.

Colheu níveis de triptase (7,9 µg.L⁻¹), de imunoglobulina E (IgE) e complemento que foram normais. Testes intradérmicos provocativos, apesar de discutidos, não foram feitos por questões de segurança.

Discussão

A SK tem duas variantes descritas.⁵ No tipo I incluem-se pacientes com artérias coronárias normais, cujo evento alérgico induz vasoespasm coronário. No tipo II incluem-se pacientes com doença aterosclerótica coronária preexistente, cujo evento alérgico agudo promove erosão/rutura da placa e consequente infarto agudo do miocárdio (IAM). O caso clínico descrito é classificado como variante tipo I.

A existência de mastócitos no tecido cardíaco^{6,7} e a subsequente degranulação durante uma reação anafilática ou anafilactóide com liberação de mediadores inflamatórios parecem ser o mecanismo primário. Essa ativação-degranulação pode ocorrer por vários mecanismos, incluindo via IgE, por fatores liberadores de histamina derivados dos macrófagos e linfócitos T ou por meio de anafilatoxinas pelo sistema de ativação de complemento.⁸⁻¹¹ Os mediadores liberados incluem triptase, quimase, histamina, fator ativador de plaquetas e citocinas, entre outros, assim como prostaglandinas e síntese de leucotrienos.² Esses mediadores demonstraram ser capazes de provocar vasoespasm coronário e/ou IAM em vários estudos clínicos e experimentais.^{12,13}

A SK tem sido associada a várias condições médicas (asma brônquica, urticária, alergias alimentares), exposições ambientais (picada de víbora, vespa, abelha) e uma grande variedade de fármacos, usados rotineiramente na prática

clínica, como antibióticos, analgésicos, antitumorais, produtos de contraste, corticoides, anestésicos intravenosos e AINE's, entre outros.⁵ Foram recentemente reportados casos de SK associados a administração de rocurônio¹⁴ e cisatracúrio¹⁵ durante a indução anestésica. Apesar de o cisatracúrio ter menor potencial alergênico do que o atracúrio, não induzir liberação de histamina e ter efeitos cardiovasculares em doses oito vezes superiores ao seu ED95 (0,4 mg.kg⁻¹), existem relatos de reações anafiláticas graves com esse fármaco. O caso clínico reportado por Ya-Ling Yang e col.¹⁵ demonstra que o cisatracúrio pode ser o agente causal de reações anafiláticas e de SK e revela ainda a possibilidade de existirem reações cruzadas entre relaxantes musculares.

É difícil isolar um agente causal numa reação anafilática durante o procedimento anestésico, dada a variedade de fármacos potencialmente alergênicos administrados num curto tempo, especialmente durante o período de indução. Os testes cutâneos poderão ser úteis na identificação do agente implicado.

No caso clínico descrito, o diagnóstico de SK é apoiado por vários fatores: antecedentes pessoais de atopia, asma brônquica e alergias alimentares, fatores de risco conhecidos para desenvolvimento de reações anafiláticas; o intervalo de tempo decorrido entre a ingestão do fármaco (os AINEs são fármacos frequentemente envolvidos em reações anafiláticas) e o aparecimento de sinais e sintomas de anafilaxia (envolvimento da pele, sistema gastrointestinal e respiratório, hipotensão grave culminando em síncope)¹⁶ e envolvimento cardíaco. Apesar das queixas de dor pré-cordial, elevação do segmento ST no ECG e elevação dos marcadores de necrose do miocárdio, a ausência de lesões coronárias no cateterismo cardíaco favorece a hipótese de vasoespasm coronário.

A intolerância aos AINEs aparenta ser não IgE mediada e ocorre por causa da produção excessiva de leucotrienos e liberação de mediadores inflamatórios, incluindo histamina e triptase, pelos mastócitos e eosinófilos.¹⁷

As reações parecem ser específicas ao fármaco, não ocorreram reações cruzadas com AINEs que não fossem estruturalmente semelhantes.

O diagnóstico de anafilaxia é clínico e a confirmação analítica não deve atrasar o tratamento imediato.

Níveis elevados de histamina e triptase favorecem o diagnóstico de uma reação alérgica, no entanto o seu uso é pouco prático na rotina médica diária, por causa das semividas curtas, que permanecem elevadas no máximo 10 minutos no caso da histamina e 90 minutos para a triptase.¹⁸ Os níveis de triptase no caso clínico eram normais, mas a colheita foi obtida várias horas após o evento inicial, pela hipótese diagnóstica tardia de reação alérgica. Um resultado negativo para triptase, contudo, não exclui o diagnóstico de anafilaxia.

O tratamento da SK pode ser extremamente desafiante, envolve o tratamento simultâneo de uma SCA e de uma reação alérgica e os fármacos geralmente usados podem agravar a reação alérgica ou a função cardíaca.

Cevik e col.¹⁹ propõem um conjunto de recomendações para o tratamento da SK a partir de dados disponíveis dos casos reportados.

- 1) A aspirina pode agravar a reação alérgica por meio da produção excessiva de leucotrienos, por isso ainda não é consensual o seu uso na SK.

- 2) Os nitratos podem cursar com hipotensão e taquicardia e agravar a reação alérgica, no entanto aparentam ser seguros, desde que não administrados a doentes hipotensos.
- 3) Os bloqueadores-beta podem agravar o vasoespamo, por causa dos efeitos alfa-adrenérgicos sem oposição, assim como bloquear os efeitos benéficos da adrenalina.
- 4) O vasoespamo coronário geralmente responde aos bloqueadores dos canais de cálcio, por isso devem ser considerados os fármacos anti-ischêmicos de escolha em doentes com SK.
- 5) A morfina e a petidina podem induzir a degranulação dos mastócitos com agravamento do evento alérgico. O fentanil e seus derivados, ao exibir menor ativação dos mastócitos, poderão ser fármacos mais apropriados na necessidade de uso de opioides para controle de dor coronária.
- 6) Os corticosteroides desempenham um papel fundamental no tratamento das reações alérgicas e podem prevenir a sua recorrência. Uma meta-análise referente ao uso de corticosteroides no tratamento de IAM reportou segurança e aparente benefício na mortalidade. Seu uso parece ser seguro e indicado.
- 7) A adrenalina é o fármaco de escolha no tratamento da anafilaxia, mas no caso da SK os riscos parecem suplantar os benefícios. A adrenalina pode agravar a isquemia e induzir vasoespamo coronário e arritmias. A maior parte das formulações contém sulfitos como preservantes que por si só podem causar reações anafiláticas. Ainda não é consensual o seu uso na SK.
- 8) Estabilizadores de membrana dos mastócitos podem ser usados.

São necessários estudos prospectivos para o estabelecimento de diretrizes definitivas do tratamento da SK.

O envolvimento cardíaco durante uma reação anafilática é conhecido e um número crescente de casos tem sido reportado na literatura. Apesar de o mecanismo exato da SK ainda não ser completamente compreendido, a SK deve ser uma hipótese diagnóstica a colocar quando nos depararmos com doentes sem fatores de risco cardiovascular conhecidos que se apresentam com uma SCA, especialmente quando acompanhados de sintomatologia anafilática e história de exposição recente a um alergênico potencial.

O tratamento desses doentes pode ser desafiante e infelizmente ainda não existem *guidelines* nestas condições.¹⁹

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kounis NG, Zavras GM - Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45:121-128.
2. Kounis NG - Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol.* 2006;7(110):7-14.
3. Mazarakis A, Koutsojannis CM, Kounis NG, Alexopoulos D - Cefuroxime-induced coronary artery spasm manifesting as Kounis syndrome. *Acta Cardiol.* 2005;60:341-345.
4. Kumar A, Berko N, Gothwal R, Tamarin F, Jesmajian S - Kounis syndrome secondary to ibuprofen use. *Int J Cardiol.* 2009;137:39-40.
5. Nikolaidis LA, Kounis NG, Grandman AH - Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can J Cardiol.* 2002;18:508-11.
6. Galli SJ, Nakae S, Tsai M - Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6:135-142.
7. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA et al. - Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:749-786.
8. Ishizaka T, Ishizaka K - Activation of mast cells for mediator release through IgE receptors. *Prog Allergy.* 1984;34:188-235.
9. Liu MC, Proud D, Lichtenstein LM et al. - Human lung macrophage-derived histamine-releasing activity is due to IgE-dependent factors. *J Immunol.* 1986;136:2588-2595.
10. Sedgwick JD, Holt PG, Tunner KJ - Production of a histamine-releasing lymphokine by antigen - or mitogen-stimulated human peripheral T cells. *Clin Exp Immunol.* 1981;45:409-418.
11. Metcalfe DD, Kaliner M, Donlon MA - The mast cell. *Crit Rev Immunol.* 1981;3:23-74.
12. Genovese A, Spadaro G - Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy.* 1997;52(suppl 34):67-78.
13. Christian EP, Udem BJ, Weinreich D - Endogenous histamine excites neurones in guinea-pig superior cervical ganglion in vitro. *J Physiol.* 1989;409:297-312.
14. Fagley R, Woodbury A, Visuara A, Wall M - Rocuronium-induced coronary vasospasm - "Kounis syndrome". *Int J Cardiol.* 2009;137:e29-e32
15. Yang YL, Huang HW, Yip HK, Jawan B, Tseng CC, Lu HF - Acute coronary syndrome in cisatracurium-induced anaphylactic shock: Kounis Syndrome. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2008;46(4):184-186.
16. Brown AFT - Current management of anaphylaxis - review article. *Emergencias.* 2009;21:213-223.
17. Schwartz B, Daulat S, Kuiper J - The Kounis-Zavras syndrome with the Samter-Beer triad. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24(2):107-109.
18. Kounis NG - Serum tryptase levels and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;14:407-408.
19. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223-226.