

# Reacção anafiláctica à ranitidina

MOREIRA A\*, FONSECA JA\*, RODRIGUES J\*\*, RAMIRES MH\*\*\*\*, VAZ M\*\*\*

## RESUMO

A ranitidina é amplamente usada numa variedade de doenças gastrointestinais com incidência de efeitos laterais inferior a 2%. Até à data apenas se encontram publicados na literatura três casos de reacção anafiláctica pela ranitidina. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 62 anos de idade com reacção anafiláctica com ranitidina.

**Palavras-chave:** reacção adversa; reacção anafiláctica; antagonista receptores H<sub>2</sub>; ranitidina

## SUMMARY

### ANAPHYLATIC REACTION TO RANITIDINE

*Ranitidine has been used extensively in a variety of gastrointestinal diseases with an incidence of general side effects at less than 2%. To date only 3 reports on anaphylatic reactions by ranitidine appear in the literature. We present a case of a 62 years old woman with an anaphylatic reaction by ranitidine.*

**Key words:** adverse drug reactions; anaphylatic reaction; H<sub>2</sub> receptor antagonist; ranitidine

## INTRODUÇÃO

A ranitidina é um antagonista reversível dos receptores H<sub>2</sub>, amplamente utilizada em situações em que se pretende diminuir a secreção gástrica ácida, nomeadamente na terapia da úlcera péptica, na erradicação do *Helicobacter pylori*, no Síndrome de Zollinger-Ellison, no refluxo gastro esofágico e na gastrite hemorrágica.

Quimicamente é um derivado furânico, de peso molecular 350.9 Dalton, apresentando ainda os grupos amina e eteno: N-[[[(Dimetilamino) metil]-5 Furfuril ]Tio]-2 Etil]N<sup>2</sup> - Metilnitro-2 Etenediamina-1,1 Cloridrato.

É um fármaco extremamente bem tolerado, com muito menos efeitos laterais do que a cimetidina. Os efeitos laterais descritos,<sup>1</sup> com incidência semelhante ao placebo, incluem cefaleias, astenia e alterações gastrointestinais

ligeiras (diarreia, obstipação e náusea). Outros efeitos laterais são ainda menos frequentes, ocorrendo em menos de 1 por milhão de doentes tratados e naqueles com co-morbilidade e com a administração endovenosa do fármaco. Incluem: disritmia, bloqueio de ramo e alterações neuropsiquiátricas.<sup>2</sup> As alterações hematológica descritas são raras e incluem a anemia, eosinofilia, trombocitopenia e agranulocitose.<sup>3-6</sup>

Neste trabalho os autores descrevem o caso de uma mulher que desenvolveu uma reacção anafiláctica após administração endovenosa de ranitidina.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 62 anos de idade, sem história pessoal ou familiar de atopia, operada aos 43 anos a carcinoma do ovário. Com recidiva tumoral na área pélvica nove anos depois. Iniciou então quimioterapia de forma regular. Aos 61 anos tratamento com Taxol® (paclitaxel) cujo protocolo de administração inclui a administração endovenosa prévia de ranitidina e clemastina. Faz este tratamento durante quatro meses sem qualquer reacção.

Após uma pausa de cinco meses retomou este protocolo e teve duas reacções: a primeira apenas com eritema macular confluyente generalizado e a segunda, um mês após, com edema laringeo, eritema pruriginoso generalizado, edemas periorbitário e perioral, com sensação de morte eminente, dispneia, rouquidão e disfonia, que surgiram cerca de 10 minutos após administração de ranitidina e clemastina.

Realizamos teste cutâneos prick com bateria standard de aeroalergéneos (Alk-Abelló®). Foram feitos testes cutâneos de sensibilidade por método “prick” na doente e em dois controlos voluntários com os fármacos suspeitos (ranitidina e clemastina) e outros do mesmo grupo farmacológico (cimetidina) ou quimicamente semelhantes, com o grupo furano (nitrofurantoína e furosemida).

Para a realização das provas utilizamos cimetidina (Tagamet® 200mg/2ml), ranitidina (PEP-RANI®, Medinfar, solução injectável, lote 7305), nitrofurantoína (Furadantina® 25mg/5ml), furosemida (Lasix® 20mg/2ml) e clemastina (Tavist® 2mg/2ml). A histamina 10mg/ml e soro fisiológico 0.9% NaCl foram usados como controlos positivo e negativo respectivamente. As reacções foram registadas aos 15 minutos, sendo consideradas reacções

\* Interno Complementar de Imunoalergologia

\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

\*\*\* Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia

\*\*\*\* Oncologia Médica, H.S. João, Porto

positivas as pápulas de diâmetros superiores a 3 milímetros em relação ao controle negativo.

Quando o teste *prick* foi negativo realizamos testes cutâneos de sensibilidade intradérmicos com concentrações crescentes de 1/10000 a 1/10. Valorizamos a variação de diâmetro da pápula registada aos 15 minutos.

O único teste *prick* positivo foi para a ranitidina, na doente, sendo negativo nos controlos. Os testes *prick* e intradérmicos para a cimetidina, nifedipina, furosemida e clemastina foram negativos na doente e nos controlos.

## DISCUSSÃO

A ranitidina é um potente antagonista dos receptores H<sub>2</sub> e a sua ampla utilização confirma o seu bom perfil de segurança. Apesar de estarem descritas várias reacções adversas na literatura as reacções de hipersensibilidade são raras e encontramos apenas 3 casos descritos.<sup>7-9</sup>

Todos eles se referem a doentes de sexo feminino, sem história pessoal ou familiar de atopia, e com a administração oral de ranitidina na dose de 150 mg. Brayco<sup>8</sup> não fez qualquer tipo de estudo e a sua descrição é apenas baseada na anamnese, enquanto Picardo e cols<sup>9</sup> descrevem o caso de uma doente de 62 anos com “*prick*” fracamente positivo e intradérmico positivo para a ranitidina na doente e nos controlos, tendo feito provocação oral que foi positiva. Lazaro e cols<sup>7</sup> apresentam doente com testes cutâneos “*prick*” e provocação oral positivos para a ranitidina com IgE específica para o fármaco negativa, e testes cutâneos para cimetidina, famotidina, nizatidina, nitrofurantoína negativos. Nenhum autor estudou hipersensibilidade para fármacos com grupo furano, como a furosemida.

Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, quando administrados rapidamente em infusão endovenosa, podem por si só aumentar os níveis séricos de histamina,<sup>10</sup> contudo na nossa doente a positividade do “*prick*” (negativo nos

controlos) sugere outro mecanismo para a anafilaxia que não esse.

Não verificamos hipersensibilidade à cimetidina, ou fármacos quimicamente relacionados como a furosemida e nitrofurantoína que partilham o núcleo furano com a ranitidina.

Neste caso a apresentação clínica e o teste cutâneo *prick* positivo para a ranitidina sugerem um mecanismo de hipersensibilidade de tipo I, o que aliado à existência de fármacos alternativos nos levou a não realizar provocação com a ranitidina.

## REFERÊNCIAS

1. Vial T, Goubier C, Bergeret A, Cabrera F, Evreux JC, Descotes J: Side effects of ranitidine. *Drug Saf* 1991; 6: 94-117.
2. Slugg PH, Haug MT, Pippenger CE: Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2325-2329.
3. Gelwan JS, Schmitz RL, Pellecchia C: Ranitidine and leukocytosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 685-687.
4. Spychal RT, Wickham NW: Thrombocytopenia associated with ranitidine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1687
5. Gafter U, Komlos L, Weinstein T, Zevin D, Levi J: Thrombocytopenia, eosinophilia, and ranitidine [letter]. *Ann Intern Med* 1987; 106: 477
6. Pixley JS, MacKintosh FR, Sahr EA, Zanjani ED: Mechanism of ranitidine associated anemia. *Am J Med Sci* 1989; 297: 369-371.
7. Lazaro M, Compaired JA, De La Hoz B, et al: Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy* 1993; 48: 385-387.
8. Brayco, C. M. Ranitidine. *N Engl J Med* 24, 1601-1602. 1984.
9. Picardo, M. and Santucci, B. Urticaria from ranitidine. *Contact dermatitis* (9), 327. 1983.
10. Zeldis JB, Friedman LS, and Isselbacher KJ. Ranitidine. *N Engl J Med* (310), 1605-1606. 1983.

### Correspondência:

E-mail: andremoreira@mail.telepac.pt