

## REAÇÕES ANAFILÁTICAS EM ANESTESIA

### ANAPHYLACTIC REACTIONS IN ANAESTHESIA

Wallace Andrino da Silva<sup>1</sup>, Aline Macêdo Pinheiro<sup>1</sup>

1. Médico anestesiológico do Hospital Universitário Onofre Lopes, UFRN.

---

Divisão de Anestesiologia, Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Brasil.

Financiamento: Não.

Conflito de interesse: Não.

Divisão de Anestesiologia, Hospital Universitário Onofre Lopes - Av. Nilo Peçanha, 620, 3º subsolo, Petrópolis, Natal/RN CEP:59012-300

Submetido: 19 de janeiro; aceito após revisão: 18 de abril, 2020.

---

---

#### ABSTRACT

Despite the safety of anesthetic procedures having increased in recent decades, anaphylaxis has been recognized as one of the most common causes of death in medical practice. The clinical manifestations present with a wide spectrum, ranging from mild hypersensitivity reactions to anaphylactic shock and death. Any substance used during anesthesia can trigger anaphylactic reaction, with neuromuscular blockers being the most frequent (50 to 70%), followed by latex (12-16.7%) and antibiotics (15%). In the intraoperative context, the diagnosis becomes more difficult and late. The rapid recognition or clinical suspicion of intraoperative anaphylaxis must be followed by appropriate conduct in order to interrupt contact with the causative agent and the perpetuation of the immune response.

**Key words:** Anaphylaxis. Anesthesia. Monitoring intraoperative.

---

---

#### RESUMO

A despeito da segurança dos procedimentos anestésicos ter aumentado nas últimas décadas, a anafilaxia tem sido reconhecida como uma das causas mais comuns de morte na prática médica. As manifestações clínicas apresentam com um vasto espectro, variando desde reações de hipersensibilidade leve a choque anafilático e morte. Qualquer substância utilizada durante uma anestesia pode desencadear reação anafilática, sendo os bloqueadores neuromusculares os mais frequentes (50 a 70%), seguidos pelo látex (12-16,7%) e antibióticos (15%). No contexto intraoperatório, o diagnóstico torna-se mais difícil e tardio. O rápido reconhecimento ou a suspeita clínica de anafilaxia intraoperatória devem ser seguidas de conduta adequada a fim de interromper o contato com o agente causal e a perpetuação da resposta imunológica.

**Descritores:** Anafilaxia. Anestesia. Monitorização intraoperatória.

---

## INTRODUÇÃO

A despeito da segurança dos procedimentos anestésicos ter aumentado nas últimas décadas, alguns riscos inerentes à anestesia continuam presentes uma vez que o paciente é exposto a uma grande quantidade de fármacos que alteram a fisiologia e a sensibilidade do indivíduo num curto espaço de tempo. Dentre esses riscos, destaca-se a anafilaxia, a qual tem sido reconhecida como uma das causas mais comuns de morte na prática médica. Anafilaxia é definida pela Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica como uma reação grave de hipersensibilidade sistêmica, com risco de morte, primariamente mediada por imunoglobulinas do tipo IgE<sup>[1, 2]</sup>.

A real incidência de anafilaxia perioperatória, bem como sua associação com morbidade e mortalidade, varia bastante na literatura mundial. Isso decorre da baixa notificação, bem como da incerteza do diagnóstico. Dados mundiais apontam as seguintes incidências: 1 em 10.000 para 1 em 20.000 anestésias na Austrália; 1 para 13.000 na França; 1 para 10.263 na Espanha. As taxas de mortalidade variam de 3 a 9%. A morbidade permanece desconhecida<sup>[2]</sup>.

## MECANISMOS

A anafilaxia decorre da interação entre o alérgeno e imunoglobulinas específicas (IgE). Estas imunoglobulinas são produzidas após exposição inicial ao alérgeno em indivíduos susceptíveis e se ligam a receptores de alta especificidade FcεR, localizados na membrana de mastócitos e basófilos. Os linfócitos, eosinófilos e plaquetas ligam-se aos receptores FcεRII de baixa especificidade. A fase inicial de sensibilização é assintomática. Quando ocorre reexposição, há ligação cruzada do antígeno com duas moléculas de IgE levando a uma cascata de liberação de mediadores bioquímicos, incluindo histamina, proteases (triptase), mediadores derivados dos fosfolípídeo (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano e fator ativador de plaquetas), citocinas e quimiocinas<sup>[2, 3]</sup>.

As reações anafiláticas não medidas pelo sistema imune, também conhecidas como reações anafilactoides, são decorrentes de estimulação farmacológica direta dos mastócitos e basófilos, levando a liberação dos mediadores inflamatórios. Dessa forma, o processo de sensibilização através do contato prévio não é necessário, além de poder ocorrer reação cruzada com outras substâncias<sup>[3]</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da reação anafilática é baseado na história clínica e uma série de exames que são realizados nas semanas seguintes ao evento.

No contexto anestésico, as manifestações clínicas diferem da anafilaxia não associado à anestesia. As manifestações clínicas iniciais comuns nos pacientes

acordados, tais como prurido, sensação de mal-estar e dispneia, não estão presentes. As manifestações mais comuns são diminuição da amplitude de pulso, dificuldade na ventilação mecânica, dessaturação e diminuição no ETCO<sub>2</sub><sup>[4]</sup>. Outras manifestações são taquicardia, hipotensão e alterações cutâneas. As manifestações cutâneas são de difícil identificação durante o procedimento cirúrgico, bem como a sua ausência não exclui o diagnóstico. Podem ocorrer em qualquer momento durante a anestesia. Noventa por cento das reações ocorrem na indução anestésica, após a administração dos bloqueadores neuromusculares e antibióticos<sup>[5]</sup>. Quando ocorrem mais tardiamente, durante a manutenção da anestesia, podem estar associados à alergia ao látex, coloides e corantes. As reações anafiláticas aos antibióticos podem ocorrer tardiamente em cirurgias ortopédicas após a retirada do garrote<sup>[6]</sup>.

As manifestações clínicas apresentam com um vasto espectro, variando desde reações de hipersensibilidade leve a choque anafilático e morte. São classificados em quatro estágios, conforme mostrado na quadro 1<sup>[7]</sup>. O diagnóstico diferencial de anafilaxia durante anestesia inclui: overdose ou interação de fármacos, asma, arritmia, infarto, tamponamento cardíaco, edema pulmonar, pneumotórax hipertensivo, choque hemorrágico, embolismo venoso, sepse e mastocitose<sup>[2]</sup>.

Quadro 1 - Classificação das reações de hipersensibilidade imediata

Grau	Sinais e sintomas
I	Sinais cutâneos generalizados: eritema, urticária com ou sem angioedema
II	Moderado envolvimento orgânico multissistêmico: sinais cutâneos, hipotensão, taquicardia e hiperreatividade brônquica (tosse e dificuldade ventilatória)
III	Severo envolvimento multissistêmico: colapso cardiovascular, taquicardia ou bradicardia, arritmias e broncoespasmo. Sinais cutâneos podem estar presentes ou aparecerem após a restauração da pressão arterial
IV	Parada cardiorrespiratória

Adaptado de Dewachter, P., C. Mouton-Faivre, and C.W. Emala, *Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights*. *Anesthesiology*, 2009. **111**(5): p. 1141-50

## EXAMES LABORATORIAIS

Além da suspeita clínica, exames laboratoriais podem ajudar no diagnóstico da reação anafilática, bem como identificar os agentes causais.

As dosagens séricas de histamina e triptase, produtos da degranulação dos basófilos e mastócitos, estão aumentadas após uma reação anafilática, podendo ser útil no diagnóstico de anafilaxia durante anestesia. O pico da concentração de histamina ocorre imediatamente após o evento, diminuindo progressivamente, com meia vida de aproximadamente 20 minutos. Possui sensibilidade de 75%, especificidade de 51%, valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 51%. O pico do nível sérico de triptase ocorre em 30 minutos, com meia vida de 90 minutos, podendo ser

encontrado até 6 horas após o início da reação anafilática. Possui sensibilidade de 64%, especificidade de 89,3%, valor preditivo positivo de 92,6% e valor preditivo negativo de 54,3% [8].

Dosagens específicas de IgE possuem inúmeras limitações, sendo, na atualidade, recomendadas apenas para o diagnóstico de anafilaxia por bloqueadores neuromusculares (BNM), tiopental e látex. Pode ser realizado no momento da reação até várias semanas consecutivas [8].

Teste cutâneo associado à história clínica de anafilaxia continua sendo a principal forma de diagnóstico de uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE. Os testes podem ser intradérmicos ou cutâneos (Prick Test), realizados após 4 a 6 semanas da reação alérgica. São mais utilizados para os casos de alergia a BNM e  $\beta$ -lactâmicos, podendo permanecer positivo por anos no caso dos BNM [9].

Outros testes existentes são provocação oral para  $\beta$ -lactâmicos, infiltração subcutânea de anestésico local, teste da degranulação de histamina e ativação de basófilos e teste de estimulação com antígeno celular (CAST) [2].

## AGENTES CAUSAIS

Qualquer substância utilizada durante uma anestesia pode desencadear reação anafilática, sendo os BNM os mais frequentes (50 a 70 %), seguidos pelo látex (12-16,7%) e antibióticos (15%) [10].

Entre os BNM, a succinilcolina parecer ser o principal agente causador de anafilaxia. Em contrapartida, o pancurônio e cisatracúrio apresentam menores incidências. A anafilaxia relacionada ao rocurônio tem aumentado nos últimos anos. [10]. Essa heterogeneidade provavelmente decorre de variações moleculares envolvendo os íons amônio [11]. Reações cruzadas podem ocorrer em 60 a 70% dos casos, sendo mais comum com aminoesteróides do que benzilisoquinolinas. Anafilaxia sem exposição prévia a BNM tem incidência de 15 a 50 %, sendo explicado por possíveis reações cruzadas com IgE formado previamente por contato com epítopos contendo grupo amônio. Reações não imunomediadas são menos severas que as mediadas por IgE, representam 20 a 70% dos casos e ocorrem principalmente com benzilisoquinolinas e o aminoesteróide rapacurônio [12].

A prevalência da alergia a látex varia de acordo com a população, sendo mais prevalente em pacientes submetidos a repetidos procedimentos cirúrgicos, portadores de espinha bífida, trabalhadores de instituições hospitalares e pacientes com história de alergia alimentar a algumas frutas (banana, kiwi, amendoim, abacate e abacaxi) [2].

As penicilinas e cefalosporinas representam 70 % das anafilaxias perioperatório relacionadas a antibióticos. Reação cruzada ocorre mais frequentemente entre penicilina e cefalosporinas de primeira geração, sendo incomum com as demais

gerações [2]. Com o aumento do uso da vancomicina como profilaxia antimicrobiana cirúrgica, o número de eventos adversos vem aumentando, sendo a maior parte relacionada à Síndrome do Homem Vermelho. Essa síndrome está associada à rápida infusão de vancomicina, ocasionando degranulação de basófilos, não sendo caracterizado como uma reação alérgica [13]. As quinolonas são a terceira classe de antibióticos relacionada à anafilaxia perioperatória [2].

Anafilaxia relacionada a agentes hipnóticos, anestésicos locais e opioides é rara. Morfina, codeína e petidina induzem ativação direta não específica de mastócitos na pele, mas não no coração e pulmão, levando a reação limitada a prurido, urticária e hipotensão leve. Essas manifestações são frequentemente confundidas com anafilaxia [2]. Pode ocorrer reação cruzada entre morfina e codeína, bem como entre morfina e IgE de pacientes alérgicos a BNM [5].

Outros agentes responsáveis por anafilaxia perioperatória são os coloides, corantes, anti-inflamatórios não-esteroidais e protamina [5].

## **FATORES DE RISCO**

O principal fator de risco para anafilaxia perioperatória é a história prévia de alergia. Em situações de emergência em que não seja possível obter informações sobre a história pregressa do paciente, deve-se optar por anestesia regional sempre que possível. Em caso de anestesia geral, anestésicos halogenados devem ser priorizados, visto que não há relato de alergia a tais agentes. Nos pacientes com história de alergia a látex ou com fatores de risco, o ambiente cirúrgico isento de látex deve ser preparado [2]. Pacientes atópicos, sem alergia conhecida, não são considerados como alto risco para anafilaxia perioperatória [14].

## TRATAMENTO

O objetivo primário do tratamento da anafilaxia é interromper o contato com o agente causal, devendo ser interrompida a cirurgia, bem com a administração de todas as drogas, caso seja possível. Ofertar oxigênio a 100%. A adrenalina é o agente de escolha para a maioria dos casos. O tratamento deve ser individualizado dependendo da gravidade do quadro clínico [2]. O Quadro 2 resume o tratamento da anafilaxia.

Quadro 2 – Tratamento da anafilaxia durante anestesia

<b>Manejo primário</b>
<b>Adrenalina intravenosa</b> Titular a dose de acordo com a gravidade, repetindo de 1 a 2 minutos se necessário. Se doses elevadas forem necessárias, iniciar infusão contínua na dose inicial de 0,05-0,1 mcg/kg/min Adultos Grau 1: não administra; grau 2: 10-20 mcg; grau 3: 100 a 200 mcg; grau 4: 1 mg Crianças Grau 1: não administra; grau 2 e 3: 1-5 mcg/kg; grau 4: 10 mcg/kg
<b>Hidratação</b> Cristaloides: 10-25 ml/kg por 20 min, podendo repetir se necessário. Coloides: 10 ml/kg por 20 min, podendo repetir se necessário. Evitar se suspeitar que tenha sido a causa.
<b>Anafilaxia resistente à adrenalina</b> Glucagon (se usuário de beta-bloqueadores): dose inicial 1-5 mg/kg IV, seguindo de infusão contínua de 1-2,5 mg/h Adrenalina: dose inicial 0,05-0,1 mg/kg/min IV Vasopressina: 2 a 10 UI IV até resposta
<b>Manejo secundário</b>
<b>Broncoespamo:</b> utilizar $\beta$ 2-agonistas
<b>Antihistamínicos</b> Antagonista H1: difenidramina 0,5-1 mg/kg IV Antagonista H2: ranitidina 50 mg IV
<b>Corticosteroides</b> Adultos: hidrocortisona 250 mg IV ou metilprednisolona 80 mg IV Crianças: hidrocortisona 50-100 mg IV ou metilprednisolona 2 mg/Kg IV

Adaptado de Mertes, P.M., et al., *Perioperative anaphylaxis*. Med Clin North Am, 2010. 94(4): p. 761-89.

## REFERÊNCIAS

1. Fisher, M.M. and D.G. More, The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 1981. 9(3): p. 226-34.
2. Mertes, P.M., et al., Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am*, 2010. 94(4): p. 761-89, xi.
3. Hedin, H. and W. Richter, Pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1982. 68(2): p. 122-6.

4. Baumann, A., et al., Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg*, 2009. 109(1): p. 137-40.
5. Mertes, P.M. and M.C. Laxenaire, Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. 19(4): p. 240-62.
6. Laxenaire, M.C., et al., [Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1996. 15(2): p. 179-84.
7. Dewachter, P., C. Mouton-Faivre, and C.W. Emala, Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*, 2009. 111(5): p. 1141-50.
8. Mertes, P.M., et al., Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*, 2003. 99(3): p. 536-45.
9. Soetens, F.M., Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2004. 55(3): p. 229-37.
10. Mertes, P.M., et al., Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(2): p. 366-73.
11. Baldo, B.A. and M.M. Fisher, Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol*, 1983. 20(12): p. 1393-400.
12. Mertes, P.M., et al., Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des*, 2008. 14(27): p. 2809-25.
13. Renz, C.L., et al., Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med*, 1999. 27(9): p. 1732-7.
14. Mertes, P.M., et al., Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005. 15(2): p. 91-101.