



ESTUDO ORIGINAL

Avaliação das indicações de testes cutâneos para anestésicos gerais na vida real: um estudo de coorte prospectivo

Sengul Beyaz^a, Raif Coskun^a, Nida Oztop^a, Evren Aygun^b, Mukadder Orhan Sungur^b, Tulay Ozkan Seyhan^b, Semra Demir^a, Muge Olgac^a, Derya Unal^a, Bahauddin Colakoglu^a, Suna Buyukozturk^a, Asli Gelincik^{a,*}

^a Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergic Diseases, Istanbul, Turkey

^b Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

Recebido em 21 de junho de 2020; aceito em 3 de julho de 2021. Disponível online em 27 de julho de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Agentes anestésicos;
Hipersensibilidade a
drogas;
Testes imunológicos;
Valor preditivo dos
testes;
Testes cutâneos

RESUMO:

Justificativa: Na prática diária, pacientes atópicos e alérgicos a outros medicamentos são encaminhados a clínicas de alergia para avaliação de possível alergia a anestésico geral, apesar de não ser recomendado em diretrizes recentes.

Objetivo: O objetivo deste estudo prospectivo é determinar o valor preditivo negativo dos testes cutâneos para anestésicos gerais comuns antes da anestesia geral em pacientes atópicos e em pacientes com alergia a medicamentos, incluindo os dados daqueles que haviam tolerado ou reagido previamente a anestesia geral.

Métodos: Foi constituído um programa de banco de dados para coletar os dados dos testes cutâneos pré-operatórios dos pacientes encaminhados ao nosso ambulatório entre 2013 e 2018. Foram analisados antecedentes demográficos e clínicos, medicações implementadas no perioperatório, reações e resultados dos testes cutâneos realizados com drogas anestésicas e látex foram avaliados.

Resultados: Quatrocentos e cinquenta e nove do total de 1.167 pacientes encaminhados preencheram os critérios de inclusão para avaliação posterior. Quase 75% dos pacientes eram do sexo feminino e a média de idade foi de 46,3±14,3 anos. História de reações de hipersensibilidade (RHs) devido a AINEs e/ou antibióticos, agentes de radiocontraste, anestésicos locais e alimentos estavam presentes em 53,1%, 4,1%, 1,5% e 2,0%, respectivamente. Os valores preditivos negativos dos testes cutâneos para anestésicos gerais ficaram na faixa de 80 a 100%. Apenas 4 pacientes (0,87%) apresentaram RH durante a operação.

Conclusão: Esses dados da vida real revelam altas taxas de valor preditivo negativo dos testes cutâneos com drogas anestésicas gerais e uma baixa taxa de reação em pacientes atópicos e em pacientes com alergia a outras drogas.

Dados apresentados em: EAACI Congress 2019, Oral Abstract Session (OAS) - OAS 30, Tuesday, 4 June 2019.

Autor correspondente:

E-mail: gelincikasli@hotmail.com (A. Gelincik).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.005>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

As reações de hipersensibilidade (RHs) durante a anestesia geral são raras, porém podem ser observadas condições potencialmente fatais envolvendo múltiplos sistemas orgânicos.¹ Independentemente do mecanismo, o espectro clínico varia de urticária leve a anafilaxia grave, que pode ser fatal. Os possíveis mecanismos patológicos das reações de hipersensibilidade perioperatórias podem ser determinados em dois grupos: um são as reações alérgicas mediadas por IgE, para as quais há um culpado identificável e alto risco de recorrência na reexposição, e o outro grupo é o restante das reações perioperatórias imediatas, que estão relacionadas aos efeitos farmacológicos das drogas anestésicas ou ao manejo cirúrgico ou se enquadram na categoria de ativação não alérgica e inespecífica de mastócitos e basófilos ou outras vias.² Uma dessas ativações de mastócitos pode ocorrer via o receptor MRGPRX2 recentemente descoberto.³ Os mecanismos exatos e o risco de recorrência na reexposição são mal descritos para essas reações. Pacientes com distúrbios de mastócitos clonais ou não clonais podem ter um risco aumentado de reações graves desencadeadas por gatilhos específicos ou por ativação inespecífica.^{4,5} Curiosamente, as manifestações clínicas são geralmente mais graves nas reações mediadas por IgE.^{6,7} A incidência estimada de A FC durante a anestesia geral varia amplamente entre os estudos, variando de 1 em 353 a 1 em 18.600 procedimentos.⁸⁻¹⁰ Estudos prospectivos sugerem incidências de 1:3180 na França¹¹ e 1:1480 na Espanha.¹² Uma vez que uma taxa de mortalidade relativamente alta (4-9 %) de RHs induzidas por agentes anestésicos foi relatada, decifrando os fatores de risco predisponentes para RHs, portanto, a prevenção de RHs em anestésias subsequentes é de extrema importância.

Embora a avaliação clínica seja essencial para entender o agente culpado e o tipo de reação, existem alguns fatores que dificultam o verdadeiro diagnóstico de uma FC durante a anestesia geral. Durante a anestesia, vários potenciais culpados, incluindo drogas, como agentes bloqueadores neuromusculares (ABNMs), antibióticos, analgésicos, corantes diagnósticos e soluções de reposição de volume, são administrados quase simultaneamente e os pacientes são expostos concomitantemente ao látex. O paciente inconsciente não pode avisar o médico sobre sintomas inesperados e, portanto, os primeiros sinais e sintomas podem ser facilmente ignorados pelos cirurgiões. Além disso, alguns achados importantes da anafilaxia, como hipotensão, podem ser facilmente confundidos com os efeitos farmacológicos dos medicamentos usados durante a anestesia.¹³

Considerando essas circunstâncias, reunir informações clínicas relacionadas ao histórico de alergia antes da anestesia é essencial para diminuir o risco de RHs graves. De acordo com a recente diretriz da EAACI, a avaliação alérgica pré-operatória é fortemente recomendada para os pacientes que sofreram RHs ou um evento inexplicável durante a anestesia anterior e

que serão submetidos a uma operação, mas não para aqueles com doenças atópicas ou outras alergias a medicamentos.² Os anestesiológicos são muitas vezes preocupado também com os pacientes que são atópicos e especialmente para aqueles que têm outras alergias a medicamentos; consequentemente, frequentemente solicitam a consulta alérgica nestas situações como rotina diária para não se deparar com pacientes que buscam reparação judicial contra eles quando há uma reação grave posteriormente. Embora a diretriz recente dê uma visão aos médicos em sua decisão, o grau de evidência para testes cutâneos em doenças atópicas e outras alergias a medicamentos é baixo e depende principalmente de estudos descritivos de casos controlados antigos.^{2,14-18} O objetivo de nosso estudo prospectivo basear-se em dados da vida real é determinar o valor diagnóstico dos testes cutâneos para drogas anestésicas gerais em pacientes atópicos e em pacientes com alergias a outras drogas que não os anestésicos, mesmo que tenham tolerado previamente a anestesia geral. O valor preditivo negativo dos testes para cada droga é avaliado em detalhes.

Métodos

Um banco de dados local avaliando a incidência e os fatores de risco de reações de hipersensibilidade imediata perioperatória a medicamentos foi estabelecido em colaboração com os departamentos de alergia e anesthesiologia de adultos em nosso hospital universitário terciário de referência e foi usado prospectivamente por esses departamentos entre 2013 e 2018. Refletiu o escopo da escandinava, Grã-Bretanha e diretrizes de anafilaxia perioperatória irlandesa.^{15,19} Os anestesiológicos adicionaram todas as informações individuais do paciente antes e durante a cirurgia, incluindo dados demográficos, seu plano de anesthesiologia, medicamentos implementados no período perioperatório, medicamentos atualmente em uso, histórico clínico detalhado, atopia, medicamento alergias e reações alérgicas desenvolvidas durante o período perioperatório e pós-operatório, no banco de dados. Em paralelo, os alergistas incluíram prospectivamente as informações de diagnóstico alérgico de cada paciente antes da cirurgia. Utilizamos o banco de dados para todos os pacientes, incluindo aqueles que são apenas atópicos ou com histórico de alergia a medicamentos.

Pacientes na faixa etária de 18 a 65 anos foram incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes sem registro completo de informações perioperatórias, indivíduos submetidos à cirurgia de emergência e gestantes. Todos os pacientes foram prospectivamente submetidos a testes cutâneos e intradérmicos com os ABNMs mais comumente usados (ou seja, mivacúrio, atracúrio, suxametonio, cisatracúrio, vecurônio e rocurônio), tiopental sódico, morfina, fentanil, remifentanil, midazolam, cetamina, propofol, tramadol, morfina assim como outros agentes solicitados para serem testados pelo anes-

tesiólogista, e látex, com exceção de agentes voláteis em concentrações sugeridas. às concentrações máximas de não irritantes.

As RHs suspeitas de antibióticos e/ou antiinflamatórios não esteroidais foram avaliadas de acordo com as recomendações da ENDA.²² Quando apropriado, o teste cutâneo de penicilina foi aplicado de acordo com as diretrizes publicadas. Para os testes cutâneos de punção, 10 mg/mL⁻¹ de histamina e soro fisiológico foram usados como controles positivos e negativos, respectivamente. Quando o teste cutâneo foi negativo, foram realizados testes intradérmicos com concentrações crescentes das drogas. Os testes foram avaliados após 20 minutos de acordo com as diretrizes publicadas.²⁰ Atopia foi definida como pelo menos uma positividade nos testes cutâneos com alérgenos inalantes comuns (ALK Abello, Dinamarca). Os testes cutâneos foram definidos como positivos se houvesse um pápula de pelo menos 3 mm maior que o controle negativo.²³ A classificação da gravidade clínica da hipersensibilidade imediata perioperatória foi realizada de acordo com a escala de quatro etapas de Ring e Messmer modificada.^{24, 25}

O estudo foi aprovado pela Universidade de Istambul, Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Istambul (EK-2018/950) em junho de 2018, de acordo com a Declaração de Helsinque. Um consentimento informado por escrito para testes cutâneos de alergia foi obtido de cada paciente como uma prática de rotina diária em nosso ambulatório de adultos.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com SPSS versão 21.0. As características demográficas e clínicas dos pacientes foram avaliadas com estatística descritiva, incluindo porcentagens e média \pm desvio padrão. Os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Após cada operação, o histórico de possíveis reações durante a anestesia foi cuidadosamente avaliado e todas as possíveis reações foram registradas para avaliar o número de pacientes com resultados verdadeiros ou falsos negativos no teste cutâneo. O valor preditivo negativo foi calculado da seguinte forma: $VPN = \text{verdadeiro negativo} / (\text{verdadeiro negativo} + \text{falso negativo}) \times 100$.

Resultados

Dos 1.167 pacientes cujos dados pré-operatórios foram registrados, 708 foram excluídos por falta de dados perioperatórios e/ou sobreposição entre o grupo 1 (pacientes com alergia a outras drogas) e o grupo 2 (pacientes com atopia). Por fim, um total de 459 pacientes foi adequado para avaliação completa para formar dois grupos que não se sobrepõem (Figura 1). Desses 459 pacientes, quase 75% (n = 344) eram do sexo feminino e a média de idade foi de 46,3 \pm 14,3 anos. Na história clínica detalhada desses pacientes, outras condições alérgicas foram encontradas em alguns pacientes, como urticária

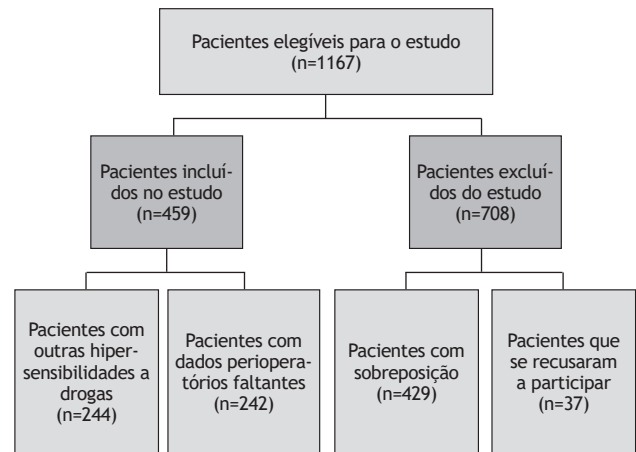


Figura 1 Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

crônica espontânea em 75 pacientes (16,33%), alergia ao anestésico local em 7 pacientes (1,52%) e alergia ao radiocontraste em 19 pacientes (4,13%). Um total de 109 pacientes apresentava comorbidades, incluindo doença arterial coronariana (n = 4), diabetes mellitus (n = 17), hipertensão (n = 20) e malignidade (n = 68). No geral, 244 pacientes (53,15%) tinham histórico de RHs devido a antibióticos e/ou AINEs e 215 pacientes (46,85%) apresentavam atopia. Dos 215 pacientes com atopia, 123 pacientes tinham sensibilidade ao ácaro da poeira doméstica, 68 pacientes tinham sensibilidade ao pólen e 24 pacientes tinham sensibilidade ao ácaro da poeira doméstica e ao pólen, com 9 dos 24 pacientes apresentando polissensibilidade alimentar por testes cutâneos.

Quase 65% dos pacientes (n = 297) foram previamente operados sob anestesia geral e 41 deles tinham história de reação de hipersensibilidade durante anestesia geral prévia. No entanto, não se sabia quais drogas induziram as reações perioperatórias nesses pacientes. Portanto, foram testados cutâneos com os agentes solicitados pelos anestesiólogistas, iniciando com concentrações mais diluídas de drogas, dependendo da gravidade de suas reações anteriores. Cinco pacientes (12,2%) tiveram teste cutâneo positivo com látex e não houve positividade do anestésico geral nesses pacientes. Enquanto 4 pacientes tiveram teste cutâneo positivo com um único agente anestésico geral, 6 pacientes tiveram teste cutâneo positivo com vários agentes anestésicos gerais. A positividade do teste mais comum foi encontrada para propofol (14,6%). Em 26 dos 41 pacientes, nenhuma positividade do teste cutâneo foi encontrada com qualquer agente. Em um dos 2 pacientes com história de anafilaxia perioperatória, os testes cutâneos de propofol, midazolam, atracúrio, tiopental e morfina foram positivos. Esses agentes não foram usados na operação e nenhuma reação perioperatória foi relatada. Os resultados do teste foram mostrados na Figura 2.

Os resultados do teste cutâneo foram avaliados em todos os pacientes; A positividade do teste cutâneo com

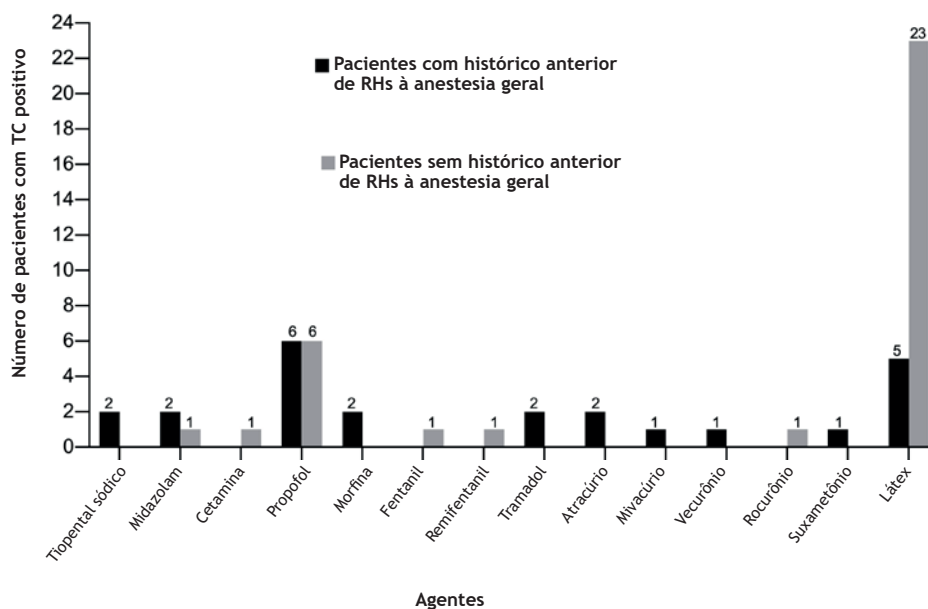


Figura 2 Número de testes cutâneos positivos no pré-operatório de pacientes com ou sem história prévia de FC de anestesia geral perioperatória. TC, teste cutâneo de drogas; RHs, reações de hipersensibilidade.

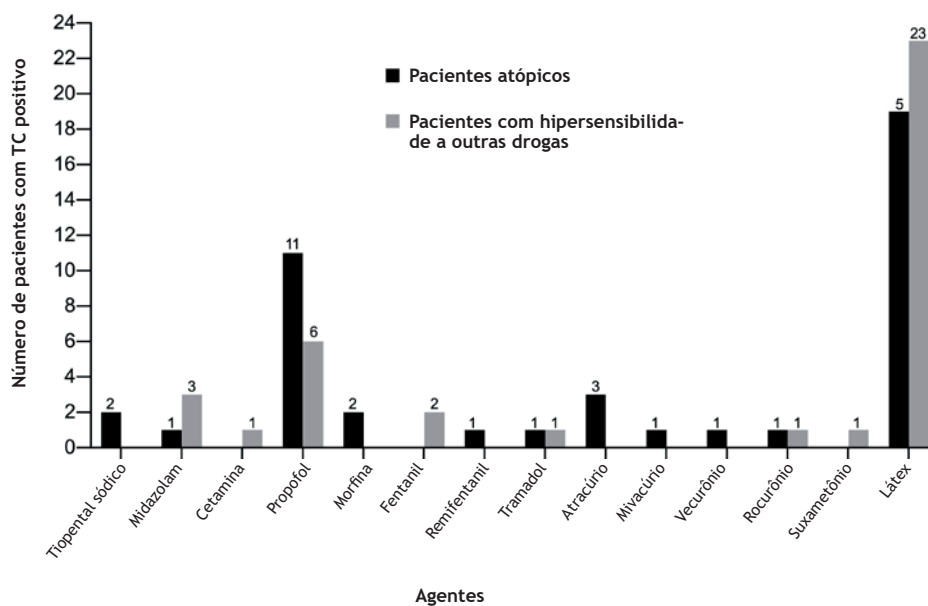


Figura 3 Resultados dos testes cutâneos pré-operatórios em pacientes com atopia ou outras alergias medicamentosas. TC, teste cutâneo de drogas.

peelo menos um agente foi encontrada em 66 dos 459 pacientes (14,37%). As características desses pacientes foram as seguintes: quase 76% ($n = 66$) dos pacientes eram mulheres, a média de idade foi de $45,37 \pm 14,1$ anos, 31,8% dos pacientes nunca haviam exposto anestesia geral, 68,2% tinham histórico de anestesia no passado, e 22,7% tinham história prévia de reação de hipersensibilidade com anestésicos gerais. O agente sensibilizante mais comum foi o látex (9,2%). Entre as drogas testadas, o propofol foi encontrado como a dro-

ga mais sensibilizante (3,7%) (Figura 3), enquanto não foi observada positividade do teste cutâneo com o cistracúrio. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de positividade do teste entre pacientes com hipersensibilidade a drogas e pacientes atópicos ou entre pacientes que foram previamente expostos a anestésicos gerais e pacientes sem história de exposição a anestésicos gerais. Os resultados dos testes de todos os grupos de pacientes e os valores preditivos negativos dos testes cutâneos para anestésicos gerais em pacientes

Tabela 1 Resultados dos testes cutâneos para drogas anestésicas gerais e valores preditivos negativos de testes em pacientes com hipersensibilidade a outras drogas.

Agentes	Pacientes com hipersensibilidades a outras drogas (n = 244)										
	TC Pré-operatório					Exposição perioperatória à droga					VPN (%)
	Total (n = 1613)	Positivos (n = 43)	Negativos (n = 1570)	Total (n = 1215)	RH perioperatória negativa (n = 1213)	RH perioperatória positiva (n = 2)					
Anestésicos IV	Tiopental sódico	53	2	51	7	6	1	85,7			
	Midazolam	227	1	226	221	221	0	100			
	Cetamina	10	-	10	3	3	0	100			
Opioídes	Propofol	238	11	227	197	197	0	100			
	Morfina	30	2	28	21	21	0	100			
	Fentanil	236	-	236	222	222	0	100			
ABNMs	Remifentanil	99	1	98	52	52	0	100			
	Tramadol	188	1	187	70	70	0	100			
	Atracúrio	48	3	45	5	4	1	80			
Relaxante Muscular Despolarizante	Mivacúrio	41	1	40	8	8	0	100			
	Vecurônio	11	1	10	2	2	0	100			
	Rocurônio	236	1	235	181	181	0	100			
Látex	Cisatracúrio	5	-	5	-	-	-	-			
	Suxametônio	8	-	8	1	1	0	100			
	Látex	183	19	164	225	225	0	100			

TC, teste cutâneo de drogas; IV, intravenoso; ABNMs, agentes bloqueadores neuromusculares; VPN, valor preditivo negativo; RH, reação de hipersensibilidade; n, número de pacientes. ^aantibióticos e/ou AINEs.

Tabela 2 Resultados dos testes cutâneos para drogas anestésicas gerais e valores preditivos negativos dos testes em pacientes atópicos.

Agentes	Pacientes atópicos (n = 244)						Exposição perioperatória à droga				VPN (%)	
	TC Pré-operatório			Negativos (n = 1422)			Total (n = 1116)		RH perioperatória negativa (n = 1115)			RH perioperatória positiva (n = 1)
	Total (n = 1456)	Positivos (n = 43)	Negativos (n = 1422)	Total (n = 1116)	RH perioperatória negativa (n = 1115)	RH perioperatória positiva (n = 1)	Total (n = 1116)	RH perioperatória negativa (n = 1115)	RH perioperatória positiva (n = 1)			
Anestésicos IV												
	Tiopental sódico	41	-	41	10	10	0	0	0	100		
	Midazolam	206	3	203	193	193	0	0	0	100		
	Cetamina	12	1	11	10	10	0	0	0	100		
	Propofol	205	6	199	168	167	1	1	1	99.4		
Opioídes												
	Morfina	20	-	20	20	20	0	0	0	100		
	Fentanil	207	2	205	197	197	0	0	0	100		
	Remifentanil	103	-	103	61	61	0	0	0	100		
	Tramadol	163	1	162	43	43	0	0	0	100		
ABNMs												
	Atracúrio	48	-	48	2	2	0	0	0	100		
	Mivacúrio	29	-	29	2	2	0	0	0	100		
	Vecurônio	22	-	22	1	1	0	0	0	100		
	Rocurônio	205	1	204	182	182	0	0	0	100		
	Cisatracúrio	2	-	2	1	1	0	0	0	100		
Relaxante Muscular Despolarizante												
	Suxametônio	10	1	9	1	1	0	0	0	100		
	Látex	183	19	164	225	225	0	0	0	0		

TC, teste cutâneo de drogas; IV, intravenoso; ABNMs, agentes bloqueadores neuromusculares; VPn, valor preditivo negativo; RH, reação de hipersensibilidade; n, número de pacientes.

Tabela 3 Características dos pacientes que apresentaram reações perioperatórias após investigação alérgica.

PACIENTES	SEXO	IDADE	ATOPIA	HISTÓRICO DE ALERGIA A DROGAS	EXPOSIÇÃO A ANESTESIA	RESULTADOS DE TESTES PRE-OPERATÓRIOS		DROGAS ADMINISTRADAS DURANTE A ANESTESIA	TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES	RESULTADOS DOS TESTES POS-OPERATÓRIOS
						Negativos	Positivos			
P1	M	37	Sim	Não	1a vez	Propofol Rocurônio Fentanil Midazolam Tramadol Remifentanil Tiopental Látex	Propofol Rocurônio Fentanil Midazolam Látex	Anafilaxia (Grau 3)	Propofol foi positivo	
P2	F	51	Não	Sim	2a vez	Propofol Rocurônio Fentanil Midazolam Atracúrio Meperidina Remifentanil Látex	Midazolam Látex	Urticária/angioedema (Grau 1)	Não foi possível avaliar devido ao dermatografismo	
P3	F	54	Sim	Não	3a vez	Rocurônio Tramadol Remifentanil Atracúrio Tiopental Morfina	Propofol Fentanil Midazolam Látex	Atracúrio Remifentanil Tiopental sódico	Urticária (Grau 1)	Atracúrio e tiopental foram positivos
P4	F	37	Não	Sim	1a vez	Propofol Fentanil Midazolam Látex Midazolam Tramadol Látex	Propofol Fentanil Remifentanil Midazolam Neostigmina Atropina Látex	Urticária/angioedema/hipotensão (Grau 2)	Midazolam e remifentanil foram positivos	

com atopia e hipersensibilidade a outras drogas foram mostrados na Tabela 1 e na Tabela 2, respectivamente.

Apenas quatro pacientes (feminino/masculino: 3:1, idade média: $44,75 \pm 9,03$ anos) sem história prévia de RH à anestesia geral apresentaram RH durante a anestesia. As características demográficas e clínicas desses 4 pacientes (P1-P4) são mostradas em detalhes na Tabela 3. O teste cutâneo pós-operatório foi realizado nesses pacientes com todos os agentes usados durante a anestesia, incluindo o látex. Todos os testes cutâneos pré-operatórios foram negativos em 3 pacientes (P1, P2 e P4). P3 recebeu anestésicos não reativos com cautela para ambiente livre de látex durante a operação, pois reagiu a alguns anestésicos e látex nos testes cutâneos (Tabela 3). Testes medicamentosos repetidos após a operação mostraram novas sensibilizações em três pacientes (P1, P3 e P4) (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, uma grande série de pacientes foi avaliada no pré-operatório com testes cutâneos para múltiplas drogas anestésicas. Esta série foi composta por pacientes atópicos e alérgicos a medicamentos sem histórico de reações relacionadas à anestesia, bem como aqueles com alergia a medicamentos no perioperatório. No geral, a taxa de positividade do teste cutâneo foi de 14,37% (66 de 459 pacientes), e o agente sensibilizante mais frequente foi o látex (9,2%) seguido pelo propofol (3,7%). Por razões éticas, não foram aplicados medicamentos positivos aos pacientes. Dessa forma, não foi possível avaliar o valor preditivo positivo e a sensibilidade desses testes. No entanto, medicamentos negativos para testes cutâneos foram usados sem eventos adversos na maioria dos pacientes com atopia ou outras alergias a medicamentos, indicando que o valor preditivo negativo dos testes cutâneos foi muito alto (acima de 90%). No entanto, estudos com um grupo mais homogêneo e com maior número de pacientes forneceriam uma interpretação mais confiável do VPN.

Embora seja recomendado evitar os agentes com resultados positivos no teste cutâneo, não há uma sugestão específica para os agentes com resultados negativos nos testes cutâneos. O risco de teste cutâneo falso negativo deve ser considerado. Em nosso estudo, identificamos apenas 4 pacientes que não apresentavam história prévia de RH à anestesia geral, com teste cutâneo negativo, apresentaram RH durante a operação. Testes cutâneos repetidos após as reações produziram resultados positivos em 3 desses pacientes. A possível explicação para essa situação é que os resultados do teste cutâneo pré-operatório foram falsos negativos ou que esses pacientes podem estar sensibilizados após a última exposição. Até o momento, até onde sabemos, não há dados relatados sobre o risco de nova sensibilização com teste cutâneo pré-operatório para anestésicos gerais, sugerindo a necessidade de mais dados para recomendações ideais após teste cutâneo negativo.

Entre 41 pacientes com história prévia de RHs aos anestésicos gerais, 2 apresentaram anafilaxia e 15 (36,5%) reagiram a diferentes agentes durante os testes cutâneos pré-operatórios, sendo propofol (14,6%) e látex (12,2%) os sensibilizantes mais comuns. Nenhum desses pacientes apresentou eventos adversos quando reexpostos à anestesia geral, que foi administrada de acordo com os resultados dos testes, indicando a confiabilidade dos testes cutâneos negativos com anestésicos gerais e látex.

Na recente diretriz da EAACI, foi relatado que o único fator de risco especificamente identificado para reações anafiláticas perioperatórias imediatas foi uma história prévia de reação adversa após exposição a anestésicos gerais e asma, atopia, hipersensibilidade a outras drogas ou exposição prévia a anestésicos gerais. Têm doenças atópicas e perfil de hipersensibilidade a medicamentos não apresentaram FC durante a anestesia geral. No entanto, os testes positivos de drogas foram evitados em tais pacientes. Portanto, o valor preditivo positivo dos resultados positivos do teste cutâneo não pôde ser determinado, nem utilizado em benefício dos pacientes. Devemos ainda ter em mente que, embora os testes cutâneos pré-operatórios com anestésicos sejam recomendados apenas para os pacientes que tiveram experiência prévia de RH durante a anestesia, uma avaliação pré-operatória de outros medicamentos, como antibióticos ou analgésicos AINE, que são comumente usados no pré-operatório ou pós-operatório períodos, são necessários para aqueles que têm histórico de alergia a medicamentos.¹²

Em nosso estudo, os medicamentos culpados foram identificados em 3 dos pacientes que tiveram RH perioperatória. A relação entre o momento da administração do medicamento e o início dos sintomas pode ajudar a determinar os agentes que causaram os RHs. No entanto, esta é uma forma subótima, uma vez que durante a anestesia são administrados vários medicamentos concomitantemente. Pode haver também outros fatores que mimetizam o quadro clínico da anafilaxia, como liberação direta de mediador de mastócitos e outras causas de hipotensão e broncoespasmo, e que incluem as ações farmacológicas das próprias drogas anestésicas, o que poderia complicar a detecção das drogas culpadas.²⁶

Os relaxantes musculares não despolarizantes estão entre as principais causas de anafilaxia perioperatória.^{6,9} A sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos aos BNMs são desconhecidas. Em nossa série, a positividade do teste cutâneo com relaxantes musculares foi muito baixa (0,44-2%) nos pacientes com histórico de alergia a medicamentos ou atopia. Nos pacientes com história prévia de FC com anestésicos, os relaxantes musculares revelaram resultados positivos em 1,08% enquanto o propofol foi positivo em 1,30%. Conforme citado pelo documento de posicionamento da EAACI, a introdução de elementos ambientais geográficos, como folcodina ou cosméticos com grupos de amônio substituído quaternário

rio, pode alterar a incidência de reações de hipersensibilidade a ABNM na primeira exposição.² Embora nosso país também permita o uso de folcodina como antitússico de acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), não foi possível detectar uma alta incidência de reações ABNM. Conforme mencionado acima, o resultado positivo mais comum nesse grupo foi observado com o látex (12,2%). Da mesma forma, o teste cutâneo de látex apresentou a maior positividade do teste entre todos os pacientes (9,2%). Como a alergia ao látex está entre as principais causas de anafilaxia perioperatória, detectar essa sensibilização antes de uma grande intervenção cirúrgica é de grande importância. Dos pacientes, 297 foram submetidos à anestesia geral sem problemas; embora isso reduza artificialmente a probabilidade de desenvolver uma reação de hipersensibilidade perioperatória após a reexposição, esses pacientes não foram excluídos do estudo, especialmente porque os encontros repetidos com o látex podem ser um fator de risco.

As reações de hipersensibilidade perioperatória foram encontradas significativamente mais altas em mulheres em estudos anteriores.²⁷ As RHs a agentes anestésicos foram relatadas como mais comuns em mulheres, possivelmente relacionadas a hormônios sexuais.²⁷ Além disso, as mulheres foram relatadas mais frequentemente como reativas a drogas bloqueadoras neuromusculares do que os homens.²⁷ Apesar da predominância do sexo feminino (74,9%) ter sido observada em nossa coorte de estudo, não houve relação significativa com os resultados dos testes cutâneos pré-operatórios.

Nosso estudo é novo, pois representa os primeiros dados de reação de hipersensibilidade perioperatória na Turquia e inclui um grande número de pacientes, mas apresenta algumas limitações. Devido a questões éticas e de segurança, pacientes com resultados de testes cutâneos positivos para alguns anestésicos gerais não receberam mais esses medicamentos durante a operação e, portanto, o valor preditivo positivo e a sensibilidade desses testes não foram avaliados. No entanto, a cooperação e o compartilhamento de dados entre os alergistas e anesthesiologistas durante o estudo, assemelhando-se à prática clínica da vida real e ao desenho prospectivo do estudo, apresentando os dados da vida real, fortalecem os achados do estudo. Por fim, este banco de dados contém apenas as informações de pacientes cirúrgicos eletivos.

Em conclusão, esses dados da vida real confirmam que o teste cutâneo com agentes anestésicos em pacientes com atopia ou em pacientes com histórico de alergia a medicamentos não é necessário, a menos que tenham experimentado uma reação durante a anestesia anterior. No entanto, a alergia ao látex deve ser avaliada cuidadosamente antes de qualquer operação em grupos de alto risco.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R, Caffarelli C, Crisafulli G, Pingitore G, et al. Perioperative anaphylaxis: epidemiology. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(3 Suppl):S21-6.
2. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019;74(10):1872-84.
3. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015;519(7542):237-41.
4. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(7):755-63.
5. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology.* 2014;120(3):753-9.
6. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Kooen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24.
7. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):11.
8. Kemp HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J Anaesth.* 2017;119(1):132-9.
9. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med.* 2016;45(9):758-67.
10. Savic LC, Kaura V, Yusaf M, Hammond-Jones AM, Jackson R, Howell S, et al. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: A multicenter snapshot study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):454-5 e1.
11. Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(2):175-81.
12. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernandez E, Canada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):350-6.
13. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):366-73.
14. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Saf.* 2004;27(6):393-410.
15. Krojgaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(6):655-70.
16. Laforest M, More D, Fisher M. Predisposing factors in anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs in an Australian population: the role of allergy, atopy and previous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 1980;8(4):454-9.
17. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Vervloet D. The French experience of anaphylactoid reactions. *Int Anesthesiol Clin.* 1985;23(3):145-60.

18. Fisher MM, Outhred A, Bowey CJ. Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth.* 1987;59(6):690-2.
19. Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009;64(2):199-211.
20. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAA-CI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
21. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(1):15-31.
22. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58(10):961-72.
23. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3.
24. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the S, Sfa, Aberer W, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):442-53.
25. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1(8009):466-9.
26. Levy JH. Anaphylactic reactions during anesthesia. *Anesth Analg.* 1992;74(1):167.
27. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008;63(11):1418-27.