

## Reações Adversas de Tipo Alérgico no Período Perianestésico

Danilo Freire Duarte, TSA<sup>1</sup>

Duarte D F - Allergic reactions in peri-anesthetic period.

Key Words: COMPLICATIONS: allergy

**D**entre as reações adversas a drogas destacam-se aquelas que resultam numa resposta qualitativamente diferente da esperada. Esse tipo de resposta, com exceção de alguns casos raros de interação medicamentosa<sup>1</sup>, é sempre originada por uma reação de tipo alérgico (RTA).

A denominação RTA foi proposta por Quevedo-Arichenderra e Cellorio<sup>2</sup> para englobar manifestações clínicas que resultam da liberação de mediadores químicos armazenados principalmente nos basófilos e nos mastócitos, através de mecanismos distintos. Ainda que no simpósio de Sheffield<sup>3</sup> tenha sido aceita a denominação de anafilática para as manifestações resultantes de reação antígeno-anticorpo, reservando-se a denominação de anafilactóide para aquelas que não fossem imuno-dependentes, porém apresentassem um quadro clínico em tudo semelhante a esse tipo de reação, outras designações têm sido empregadas. Ao termo alergia foi vinculado um critério estritamente imunológico<sup>4</sup>, enquanto autores alemães usam a expressão "histaminóide" para qualificar as reações resultantes da liberação de histamina e limitadas ao tegumento cutâneo<sup>3</sup>. Whitmann<sup>5</sup> entende que a designação "histaminóide" tem sido aplicada quando a sintomatologia assemelha-se a uma reação alérgica verdadeira e crítica, inclusive o emprego desse termo, já que outros mediadores além da histamina podem ser também liberados.

Alergia e hipersensibilidade são empregadas como sinônimos<sup>6</sup>. No entanto, Watkins<sup>7</sup> escreve textualmente, num artigo de revisão sobre reações adversas: "É importante conscientizar que reações anafilactóides ou de hipersensibilidade representam apenas uma pequena parcela nessa faixa de complicações". As denominações de alérgica-símile e pseudoalérgica têm sido também usadas para qualificar reações do tipo anafilactóides<sup>8,9</sup>. Para evitar uma possível confusão, dada a pluralidade de termos encontrados na literatura<sup>10</sup> e considerando a dificuldade de identificar o mecanismo desencadeante pelo menos no primeiro momento, já que, a sintomatologia é comum, pode-se aceitar uma denominação genérica como RTA.

### Epidemiologia

O aparecimento de RTA no período perianestésico aumentou a partir da década de 70<sup>11</sup>, e várias razões podem ser convocadas para explicar esse fato, tais como o aumento global do número de cirurgias, o aumento da repetição de procedimentos cirúrgicos num mesmo indivíduo, o uso crescente de substâncias histamino-liberadoras, a tendência de relatar com mais freqüência os fatos ocorridos e um maior conhecimento a respeito da RTA<sup>12</sup>.

A incidência de RTA é desconhecida em nosso meio e, por isso, pode-se tomar como base os dados de outros países e, principalmente, os relatos ingleses, franceses e australianos, onde medrou um interesse especial por esse tema. Na unidade de Sheffield foram registrados, em dois anos, 106 casos de RTA envolvendo unicamente agentes empregados na indução anestésica por via venosa, incluindo bloqueadores neuromusculares<sup>13</sup>. Desses, 11 (10,37%) evoluíram para êxito letal. O mesmo autor assinala que são realizadas anualmente, no Reino Unido, cer-

<sup>1</sup> Professor Titular de Anestesiologia - UFSC

Correspondência para Danilo Freire Duarte  
Rua Luiz Delfino, 15  
88015- Florianópolis -SC

Recebido em 30 de abril de 1990  
Aceito para publicação em 25 de junho de 1990  
© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

ca de 3.000.000 de anestésias. Assim, se pudesse ser admitido que todos os casos foram diagnosticados e registrados, a incidência global seria de 0,0035% e a mortalidade de 0,00036%. Num outro trabalho<sup>14</sup>, em que se estudaram 300 mortes associadas à anestesia, é sugerido que, provavelmente, 100 dessas mortes teriam como causa idiosincrasia ou hipersensibilidade. Na França, uma enquete nacional que revisou 200.000 anestésias detectou uma RTA grave para cada 4.500 casos, sendo possível que a incidência real seja maior, já que em muitas "paradas cardíacas" inexplicáveis a possibilidade de RTA não é aventada<sup>12</sup>. Na Austrália, a incidência de RTA oscila entre 1/5.000 e 1/25.000 anestésias com mortalidade avaliada em 3,4%<sup>11</sup>. Embora não tenha sido encontrada na literatura disponível para esta revisão nenhuma referência à incidência de RTA durante a anestesia, nos Estados Unidos, sabe-se que esse tipo de reação ocorre entre 1 e 4% dos pacientes hospitalizados, com mortalidade 0,0005%<sup>15</sup>, e que cerca de 50.000 indivíduos são hospitalizados por ano para tratamento específico de RTA<sup>16</sup>. Weiss e Col.<sup>17</sup>, citando De Swarte, acrescentam que a incidência de reações fatais a drogas é de 0,01% em pacientes cirúrgicos internados. Lastimavelmente, não especificam a natureza dessas reações, podendo ser admitido no entanto que a RTA contribui com uma expressiva parcela.

A RTA é mais rara na primeira década de vida e depois dos 70 anos<sup>9</sup>. É também mais freqüente nos indivíduos do sexo feminino e nos portadores de diáteses alérgicas<sup>11</sup>. Exposição prévia em anestesia anterior à mesma droga ou a droga similar do ponto de vista farmacológico é importante, principalmente no que se refere a BNM<sup>11</sup>. Podem ainda ser considerados pacientes de risco aqueles altamente estressados e os que apresentam anormalidade no sistema complemento<sup>12</sup>. É importante salientar que a RTA se manifesta predominantemente durante a indução da anestesia, podendo, todavia, aparecer em qualquer momento do período perianestésico.

### Fisiopatologia

Stoelting<sup>15</sup> aponta quatro mecanismos distintos que podem ser responsáveis pelo desencadeamento de RTA:

I - Anafilaxia: trata-se de um tipo de reação imuno-mediada, geralmente IgE dependente, podendo ser causada também por anticorpos IgG de sensibiliza-

ção a curto prazo, termo-resistentes (IgG-STS)<sup>12</sup>. Nestes casos, a exposição inicial a um antígeno estimula a produção de IgE, criando-se as condições para que numa exposição posterior ocorra a degranulação de basófilos e mastócitos. A anafilaxia corresponde à Reação tipo I da classificação de Gell e Coombs, ou seja, a uma hipersensibilidade imediata.

II - *Ativação do complemento via clássica*: nesse caso, ocorre interação do antígeno com IgG ou IgM. O resultado dessa interação é o desencadeamento de uma ativação em cascata do sistema complemento, iniciando-se em C<sub>1</sub>. O aparecimento de subprodutos ativados e, em especial, de C<sub>3a</sub> e C<sub>5a</sub>, denominados anafilatoxinas, promove a degranulação dos mastócitos ou basófilos ou mesmo lise celular.

III - *Ativação do complemento por via alternativa*: nesse tipo de reação ocorre uma estimulação direta de C<sub>3</sub> por uma droga, sendo, portanto, desnecessária a interação antígeno-anticorpo. Contudo, da mesma forma que na reação do tipo anterior, gera-se C<sub>3a</sub> que, por sua vez, promove degranulação.

IV - *Efeito direto da droga nos mastócitos e basófilos promovendo a liberação de mediadores químicos*.

Deduz-se, facilmente, que nos dois primeiros mecanismos é imprescindível uma reação antígeno-anticorpo, enquanto que nos últimos essa reação é dispensável.

Para um bom entendimento dos mecanismos assinalados acima, é útil recordar alguns tópicos fundamentais.

Através do sistema imunológico, o organismo reconhece e responde à introdução de substâncias que lhe são estranhas<sup>18</sup> e, nesse processo, estão envolvidos o antígeno, os linfócitos, os basófilos, os mastócitos, as imunoglobulinas, as proteínas do complemento e os mediadores químicos. Não estão incluídos nesse grupo algumas substâncias estudadas recentemente, que desempenham um papel importante na imunorregulação e que são genericamente denominadas citocinas, linfocinas e interleucinas<sup>19</sup>.

Os antígenos são representados por macromoléculas, habitualmente acopladas na superfície externa de organismos patogênicos<sup>20</sup>. Compostos com baixo peso molecular são incapazes de estimular a formação de anticorpos e, por isso, denominam-se antígenos incompletos ou haptenos<sup>4</sup>. Muitos fármacos ou produtos da biotransformação de fármacos, bem como preservativos de drogas, são enquadrados nessa categoria. Os haptenos, para exercerem

atividade imunogênica, combinam-se com proteínas de forma estável, formando conjugados hapteno-proteínas<sup>15</sup>.

Os linfócitos, que desempenham um papel de primordial importância, são separados em duas populações distintas, embora morfológicamente indistinguíveis. Diferem, no entanto, no que concerne às suas funções. Os linfócitos T são responsáveis pela imunidade célula-mediada e os linfócitos B pela imunidade humoral<sup>20,21</sup>.

Os mastócitos e os basófilos são células de origem e morfologia distintas, porém com funções complementares. Ambos sintetizam e armazenam mediadores químicos em granações próprias. Embora o basófilo maduro seja incapaz de formar novos grânulos, o mesmo conserva a capacidade para proteger áreas onde não há mastócitos ou onde esses não estão funcionando<sup>2</sup>.

As imunoglobulinas são anticorpos produzidos pelos linfócitos B. As principais características dessas substâncias são resumidas a seguir, com base em excelentes revisões publicadas recentemente<sup>19, 22</sup>. As diversas imunoglobulinas, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM são proteínas de alto peso molecular, formadas por duas cadeias polipeptídicas pesadas e duas leves chamadas, respectivamente, H e L. Essas cadeias, na IgE, se distribuem na forma aproximada de um Y, cuja perna se fixa na membrana da célula e em cujos braços situam-se as moléculas que recebem e fixam os antígenos. As imunoglobulinas diferenciam-se entre si pela composição e distribuição dos aminoácidos nas cadeias polipeptídicas pesadas.

A IgE, responsável pela reação tipo I (anafilaxia), adere à membrana dos mastócitos e basófilos, em receptores para os quais tem afinidade e, havendo um novo contato com o antígeno, esse se liga a duas moléculas da imunoglobulina, formando uma ponte que configura a interação antígeno-anticorpo (Figura 1). As IgM e IgG estão envolvidas de forma muito eficaz na ativação do complemento. Essas imunoglobulinas também estão envolvidas na reação tipo II qualificada como uma hipersensibilidade citotóxica. Nesse tipo de reação, exemplificada pela que ocorre em consequência de transfusões de sangue incompatível, o antígeno está acoplado à superfície da célula, seja ela estranha ao organismo ou pertencente ao próprio indivíduo.

A IgA, embora seja encontrada no soro, está intimamente associada às superfícies mucosas e é a principal imunoglobulina das secreções dos aparelhos respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Agregados de IgA são capazes de ativar o comple-

mento pela via alternativa<sup>23</sup>, No que concerne à IgD ainda não há muito conhecimento de sua função biológica.

O Sistema Complemento é representado por glicoproteínas que constituem cerca de 10% das globulinas, distribuindo-se de C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub> numa seqüência que permite ativação enzimática em cascata<sup>7, 24</sup>. Alguns produtos intermediários, resultantes da biodegradação, são dotados de atividade biológica, incluindo a capacidade de induzir degranulação ou provocar lise de mastócitos e basófilos<sup>22, 24</sup>. A proteína ativada é identificada por uma barra sobre o seu número respectivo como, por exemplo, C<sub>1</sub>. Os fragmentos resultantes da clivagem são identificados por sufixos, como por exemplo C<sub>3b</sub> (b significando o segmento ativo) e C<sub>3bi</sub> (bi significando o segmento inativado, qualificado pela presença do i)<sup>23</sup>.

A ativação do complemento pela via clássica pode ser desencadeada por agregados de imunoglobulinas, predominantemente IgM e IgG, enquanto a ativação pela via alternativa pode ser desencadeada por endotoxinas, agregados de IgA e diretamente por drogas<sup>23</sup>. No primeiro caso, inicia-se em C<sub>1</sub> que, uma vez ativado, promove a clivagem de C<sub>4</sub> e de C<sub>2</sub>, cujos subprodutos levam à clivagem de C<sub>3</sub>. A C<sub>4b</sub> 2<sub>a</sub> é a convertase clássica capaz de ativar a seqüência C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub><sup>23</sup>. Na via alternativa ocorre uma ativação direta, com sua consequente fragmentação. C<sub>3</sub>, ponto chave em todo o processo, é uma beta-proteína com peso molecular de 190.000 e constituída por duas cadeias polipeptídicas, ligada por pontes de sulfeto<sup>25</sup>. A clivagem de C<sub>3</sub> por qualquer das duas vias gera um fragmento com peso molecular de 6.000 a 8.000, denominado C<sub>3a</sub>, e um fragmento residual chamado C<sub>3b</sub>. Dos eventos consequentes da ativação de C<sub>3</sub> resulta uma convertase para C<sub>5</sub> que libera um fragmento com peso molecular de 11.000, denominado C<sub>5a</sub>, deixando um outro fragmento denominado C<sub>5b</sub>. A partir de C<sub>5a</sub> a reação prossegue até C<sub>9</sub>, através de interação proteína-proteína<sup>25</sup>. C<sub>3a</sub> e C<sub>5a</sub> são denominados anafilatoxinas<sup>15</sup>.

A histamino-liberação por drogas é um fenômeno de há muito conhecido, e a estrutura química dos fármacos liberadores é tão diversa que qualquer composto com dois ou mais grupos básicos, separados por uma cadeia de átomos de carbono, alifática ou aromática, pode ter essa propriedade<sup>26</sup>. Por definição, considera-se que há liberação de histamina quando a taxa desse autacóide no plasma eleva-se acima de 1 ng.ml<sup>-1</sup> após administração de uma droga, seguindo-se um declínio até os valores obtidos antes dessa administração, dentro de um comportamento

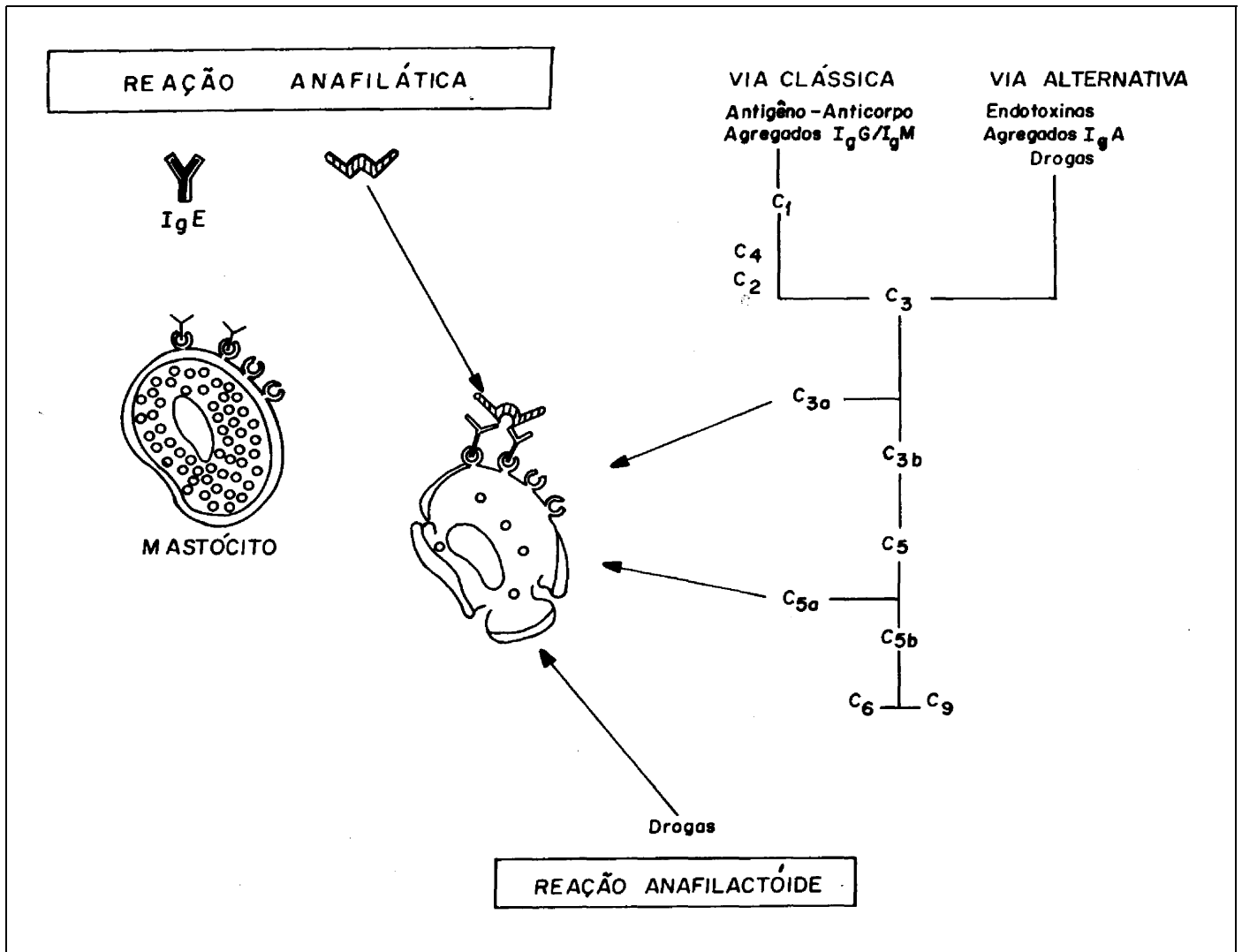


Fig. 1 Mecanismos responsáveis pelo desencadeamento de RTA.

cinético de primeira ordem<sup>27</sup>. Já em 1959, Patton<sup>28</sup> havia sugerido algumas características no que concerne à liberação de histamina e que permanecem válidas:

- 1) o fenômeno da histamino-liberação não exige sensibilização prévia;
- 2) após a liberação maciça de histamina toma-se difícil reproduzir o evento durante um certo tempo, estabelecendo-se, dessa forma, uma espécie de período refratário;
- 3) há uma correlação entre a liberação de histamina e a velocidade com que é injetada a substância liberadora.

Não pode ser esquecido que alguns indivíduos, por razões desconhecidas, reagem a certas drogas com liberação maciça de histamina e apresentam como conseqüência uma sintomatologia grave e clinicamente indistinguível de uma reação IgE mediada<sup>29</sup>.

O mecanismo de liberação de histamina ainda não está completamente esclarecido, mas de certa forma é semelhante ao mediado pela interação antígeno-anticorpo, já que exige disponibilidade energética, presença de  $Ca^{++}$  e pode ser minimizado ou suprimido por agentes que elevam os níveis de cAMP intracelulares<sup>26</sup>.

Os principais eventos que ocorrem na RTA sob a forma de reação anafilática ou anafilatóide acima mencionados estão sumarizados na Figura 1.

Os mediadores químicos têm como principal representante, no homem, a histamina. Contudo, vários outros, pré-formados e armazenados no meio intracelular ou gerados durante o processo, contribuem para o aparecimento de manifestações clínicas. Esses mediadores e os principais efeitos por eles provocados são mostrados na Figura 2.

A histamina é um derivado imidazólico que atua mediante a estimulação de dois tipos de receptores -  $H_1$  e  $H_2$ <sup>15</sup>. Habitualmente é liberada dos mastócitos em resposta a diferentes estímulos onde estão incluídas reações imuno-dependentes, ativação do complemento e ação direta de fármacos<sup>22</sup>. A sintomatologia de RTA conseqüente à liberação de histamina deriva basicamente do aumento da permeabilidade vascular e da contração da musculatura lisa dos brônquios<sup>24</sup>. Não deve ser esquecido, no entanto, que através da atuação de  $H_2$  ocorre aumento da secreção gástrica e disritmia cardíaca<sup>30</sup>.

As manifestações clínicas dependem, em grande parte, da quantidade de histamina liberada, do sítio de liberação e da suscetibilidade individual.

O SRS-A não é um mediador pré-formado. Ele é gerado após o início da RTA<sup>31</sup>. Trata-se de uma substância sintetizada a partir do ácido araquidônico via lipoxigenase<sup>10</sup>, que provoca uma contração do

músculo liso mais prolongada e de início mais lento que a histamina<sup>24</sup>. É constituído por uma combinação dos leucotrienos  $LTD_4$ ,  $LTC_4$  e  $LTE_4$ <sup>10</sup>.

As prostaglandinas e o tromboxano também não são produtos pré-formados e são derivados do ácido araquidônico via cicloxigenase<sup>10,31</sup>. Essas substâncias, além de promoverem vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar ( $PGD_2$ - $PGE_2$ -prostaglandina), de causarem broncospasma e hipertensão pulmonar ( $PGF_{2\alpha}$  e tromboxano), aumentam a liberação de histamina pelos basófilos *in vitro*.

O fator de ativação plaquetária (PAF) é uma substância lipídica sintetizada durante a degranulação do mastócito, que promove a agregação de plaquetas humanas com liberação de serotonina e outros mediadores<sup>10,24</sup>. Quando injetada na pele provoca o aparecimento de lesão pápulo-eritematosa, devido ao aumento da permeabilidade capilar<sup>10</sup>.

O fator quimiotático dos eosinófilos (FCF) e sintetizado por leucócitos sensibilizados<sup>22</sup> e atrai os eosinófilos para o sítio onde esta ocorrendo a estimulação de mastócitos. Os eosinófilos contêm enzimas como a histaminase, a arilsulfatase B e a fosfolipase D, que inativam a histamina, o SRS-A e o PAF, respectivamente<sup>15</sup>. Dessa forma, o ECF atenua algumas manifestações da RTA.

Na década de 80 foi reconhecido um novo fator denominado fator quimiotático dos neutrófilos, que é também liberado por estímulos não imunológicos, tais como o frio e o exercício físico<sup>32</sup>. O papel desse fator, bem como o da heparina, também liberada dos mastócitos, ainda não estão esclarecidos.

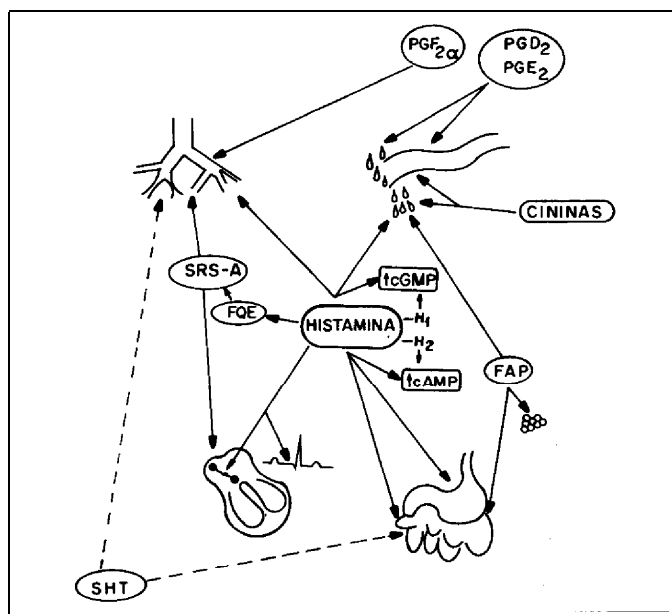


Fig. 2 Mediadores químicos da RTA e seus principais efeitos.

## Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da RTA estão reunidas na Tabela I. Os sinais e sintomas são os mesmos, seja a reação anafilática ou anafilatóide, e se instalam abruptamente quando a substância responsável é administrada por via venosa.

As manifestações da RTA obedecem habitualmente à seguinte ordem de aparecimento: lesões cutâneas, hipotensão e broncospasma, embora possa haver predominância de uma dessas manifestações, segundo a droga responsável. Deve-se ter em conta que RTA desencadeada por anestésico local introduzido no espaço peridural ou subaracnóideo pode provocar hipotensão exagerada em função do bloqueio simpático<sup>2</sup>.

Tabela I- Principais manifestações clínicas da RTA

Cutâneas	Respiratórias
Prurido	Espirro
Eritema	Tosse
Edema	Edema de glote
Pápula	Sibilos
Urticária	Edema pulmonar
<b>Manifestações clínicas</b>	
Digestivas	Circulatória
Vômitos	Taquicardia
Cólicas	Hipotensão
Diarréia	Disritmia
Icterícia	Opressão retroesternal
	Bloqueio A-V
	Parada cardíaca

### Diagnóstico

Todo paciente que apresenta manifestações clínicas de RTA deve ser cuidadosamente investigado no sentido de confirmar e esclarecer o tipo de reação e identificar o agente causal. Embora o tratamento imediato não exija o esclarecimento do mecanismo de ação, cuidados futuros, inclusive de ordem profilática, dependem do pleno conhecimento desse mecanismo. Nenhum teste isolado, seja ele *in vitro* ou *in vivo*, oferece uma resposta confiável.

Os testes de laboratório podem ser classificados em imediatos ou tardios<sup>14,33</sup>.

Testes *imediatos*: têm como objetivo básico estabelecer o mecanismo da reação. Constam do hemograma completo, da dosagem de IgE, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>, e, se possível, da dosagem plasmática de histamina<sup>14,33</sup>. Tão logo a situação do paciente se encontre sob controle, através das medidas terapêuticas iniciais, deve ser providenciado um hemograma e colhida uma amostra de sangue em tubo, contendo heparina<sup>14</sup>. Se o hemograma revelar trombocitopenia e principalmente desaparecimento dos basófilos, consolida-se a suspeita de RTA, com probabilidade de reação tipo I<sup>33</sup>. As dosagens de IgE e de complemento devem ser repetidas entre os 30 e os 60 min, e 6, 24 e 72 horas após acidente<sup>14</sup>. Na RTA IgE dependente há um decréscimo dessa imunoglobulina nas primeiras horas, explicável pela conjugação antígeno-anticorpo. Segue-se um aumento expressivo de sua concentração plasmática<sup>34</sup>.

As dosagens de C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> são também indispensáveis. Consumo de C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>, sendo a conversão de C<sub>3</sub> inferior a 30%, sugere uma ativação do complemento por via clássica, enquanto um consumo de C<sub>3</sub> superior a 30%, não havendo consumo de C<sub>4</sub>, sugere ativação de complemento por via alternativa<sup>15</sup>.

A dosagem de histamina é pouco utilizada porque, além de não oferecer orientação sobre o mecanismo envolvido, somente pode ser realizada em laboratório sofisticado. Além do mais, deve ser realizada dentro de 15 min após o início da reação, já que a histaminemia alcança seu valor máximo em 2 min e pode retornar a valores normais dentro de 15 min<sup>2</sup>.

*Testes tardios*: buscam determinar o agente causal e podem ser subdivididos em *testes in vivo* e *testes in vitro*.

Dos testes realizados *in vivo*, os mais usuais são os cutâneos, sejam intradérmicos ou escarificação, e o teste de transferência passiva ou de Prausnitz-Kustner (P-K)<sup>35</sup>. São pouco dispendiosos e são os únicos que permitem, *in vivo*, suspeitar de reações IgE dependentes. Contudo, a segurança desses testes em relação ao paciente e o valor diagnóstico dos mesmos não são pontos pacíficos. Um falso teste negativo pode ocorrer se a biotransformação da droga e o surgimento de um metabólito essencial à reação ou à conjugação com o *carrier* não puder ter lugar no sítio da injeção.

Os testes intradérmicos são considerados positivos quando, ao cabo de 15 min, observa-se uma pápula de cerca de 7 mm, principalmente se houver o aparecimento de pseudópodos ou de um eritema que persista durante aproximadamente 30 min<sup>36</sup>.

O teste P-K tem como limitação principal a possibilidade de transmissão de doenças viróticas, como a hepatite e a AIDS. Contudo, permanece indicado quando o paciente é portador de erupção cutânea generalizada ou de dermatografismo severo<sup>35</sup>.

Dos testes realizados *in vitro*, alguns (por exemplo, o da liberação de histamina de leucócitos) são dispendiosos, demorados, pouco práticos. Outros, como o teste de degranulação de basófilos humanos, podem ser realizados com facilidade relativamente maior.

Merece ser enfatizado que nenhum teste, isoladamente, é decisivo no diagnóstico da RTA. Devem ser realizados testes *in vitro* e *in vivo* e, pelo menos, dois deles devem ser positivos, como, por exemplo, um teste cutâneo e o teste de degranulação de basófilos humanos, para que se tenha mais segurança diagnóstica<sup>14</sup>.

## Tratamento

O tratamento da RTA depende da intensidade da sintomatologia. Reações de pequena intensidade, limitadas a manifestações cutâneas, não exigem tratamento. Quando as manifestações cutâneas são acompanhadas de taquicardia, disritmia, hipotensão moderada e desconforto respiratório, impõe-se uma vigilância contínua ao paciente, além do emprego de drogas que visem corrigir esses sintomas. No caso de uma RTA explosiva, caracterizada pelo aparecimento abrupto de hipotensão severa, quase sempre acompanhada de broncospasmo, é imperativo tomar-se medidas terapêuticas imediatas e agressivas, delineadas na Tabela II<sup>15,37</sup>.

**Tabela II - Tratamento inicial e subsequente da RTA**

Inicial	Subseqüente
- Suspender administração do antígeno	Anti-histamínico
Manter vias aéreas	Aminofilina
- Administrar O <sub>2</sub> - 100%	Adrenérgicos:
	Efedrina
	Noradrenalina
	Isopropilarterenol
- Administrar adrenalina (IV ou SC)	

Indubitavelmente a primeira medida é suspender a administração de drogas suspeitas. Simultaneamente, deve-se assegurar a manutenção das vias aéreas e administrar 100% de oxigênio<sup>37</sup>.

A administração de adrenalina, sempre que necessário por via venosa, se constitui na medida heróica do tratamento de RTA. O seu efeito alfa reverte a vasoplegia e assim contribui para a restauração da pressão arterial (PA), enquanto a estimulação de receptores beta promove broncodilatação e, pelo aumento do cAMP nos mastócitos e nos basófilos, inibe a liberação de mediadores químicos<sup>12,15</sup>. A adrenalina, na dose de 0,5 µg.kg<sup>-1</sup> (entre 0,1 e 0,5 mg - dose total), é injetada via subcutânea ou venosa, em função da gravidade. Barach<sup>38</sup> sinaliza para o aparecimento de disritmias e isquemia miocárdica, inclusive infarto, quando da administração de adrenalina IV. Por isso, esse autor recomenda a dosagem inicial de 0,1 mg a 1/1.000, dissolvida em 10 ml de solução sa-

lina. Persistindo a gravidade do caso, infundir, no paciente adulto, 1 a 4 µg.min<sup>-1</sup> (1 mg a 1/1.000 em 250 ml de solução glicosada a 5%). Em crianças, iniciar a infusão com 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> até um máximo de 1,5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Adrenalina não deve ser administrada por via venosa em paciente com insuficiência coronariana<sup>12</sup> e em pacientes que mantêm a PA normal<sup>10</sup>.

O restabelecimento do volume intravascular é um objetivo crucial<sup>15</sup>. Deve ser iniciada com infusão rápida de 1 a 2 litros de solução salina ou Ringer lactato, tendo-se em mente a possível necessidade de aumentar esse volume<sup>37</sup>. A expansão com soluções coloidais não parece ser mais efetiva do que a obtida com cristalóides<sup>37</sup>.

A aminofilina é habitualmente empregada quando ocorre broncospasmo. Administra-se, usualmente, 5 a 6 mg.kg<sup>-1</sup>, i.v., num período de 20 min<sup>10</sup>. Essa substância é um inibidor da fosfodiesterase e, por esse mecanismo, aumenta a concentração intracelular de cAMP<sup>39</sup>. Contudo, o uso de aminofilina no curso de uma anestesia geral deve ser cauteloso, devido ao seu efeito arritmogênico, principalmente quando do uso de anestésicos que sensibilizam o miocárdio a catecolaminas.

A eficácia dos anti-histamínicos é controvertida<sup>20</sup> e o seu emprego parece mais racional na prevenção da RTA<sup>12</sup>. Estudos experimentais em animais sugerem que o bloqueio simultâneo de H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> é muito mais eficiente no que concerne à abolição dos efeitos circulatórios da histamina do que o bloqueio isolado de um tipo de receptor<sup>30</sup>, embora os anti-histamínicos que bloqueiam H<sub>1</sub> sejam eficazes no controle das manifestações cutâneas leves. O anti-H<sub>1</sub> preferido é a difenil-hidramina<sup>10,15</sup>, não disponível no Brasil sob a forma injetável. A clorfeniramina é uma alternativa e tem sido empregada principalmente por autores britânicos<sup>30</sup>.

Os corticosteróides são freqüentemente administrados no tratamento de RTA, tendo no entanto um valor terapêutico discutível. Os eventuais resultados favoráveis podem residir na diminuição de metabólitos do ácido araquidônico, por inibirem a degradação de fosfolipídios<sup>10</sup> ou na ação antiedematosa ao nível das vias aéreas<sup>23</sup> ou, ainda, para facilitar a ação da adrenalina sobre os receptores vasculares periféricos<sup>12</sup>. Administra-se preferentemente 1 g de hidrocortisona ou de metilprednisolona IV.

Levy<sup>10</sup> recomenda a administração de bicarbonato de sódio, na dose de 0,5 a 1 mEq.kg<sup>-1</sup>, repetida, se necessário, nos casos de hipotensão persistente, já que a acidose metabólica resultante pode reduzir o

efeito da adrenalina sobre o aparelho cardiovascular. Contudo, não é recomendável o emprego repetido de bicarbonato de sódio sem controle gasométrico.

O uso de alfa-agonistas, como a noradrenalina, pode estar indicado, na dose de 2 a 4  $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , para corrigir a hipotensão arterial<sup>10</sup>. O uso de um beta-agonista puro, como o isopropilarterenol, deve ser cauteloso, especialmente nos pacientes com hipovolemia e irritabilidade cardíaca<sup>15</sup>. A efedrina pode ser útil nos casos de hipotensão menos intensa, até mesmo como único adrenérgico a ser administrado, graças aos efeitos cardíacos e vasculares,

A atropina é recomendada quando ocorre bradicardia e deve ser lembrado que essa substância reduz a liberação de mediadores químicos, por diminuir a concentração de cAMP<sup>15</sup>.

Drogas associadas ao aparecimento de RTA no período peri-operatório

Uma relação de substâncias que podem desencadear RTA no período peri-operatório é apresentada na Tabela III.

Anestésicos venosos (AV): manifestações cutâneas sob a forma de placas de eritema, distribuindo-se principalmente no tórax e pescoço, são observadas com certa frequência após a administração de tiopental (TS). Contudo, vários casos de RTA já foram relatados a partir de 1960<sup>41,42,43</sup>. Somando as publicações concernentes, levantadas por Watkins<sup>7,13</sup>, que cobrem os anos de 1974 a 1977 e de 1983 a 1984, o TS foi responsável por RTA 77 vezes. A liberação de histamina por TS está definitivamente comprovada *in*

*vitro* e *in vivo*<sup>44,45</sup>. O tioamilal é também portador dessa propriedade, embora o mesmo não ocorra com o metohexital. Admite-se, por isso, que a presença do enxofre tenha alguma significação no que diz respeito à liberação de histamina por barbitúricos<sup>44</sup>. Os outros mecanismos responsáveis pelo aparecimento de RTA podem estar implicados em relação ao TS e em 50% dos casos há envolvimento de IgE ou ativação de complemento, quer pela via clássica, quer pela via alternativa. Dada a frequência com que o TS é empregado na indução anestésica, o número de RTA provocado por essa droga é relativamente pequeno. A mortalidade, no entanto, é lastimavelmente maior do que a registrada quando outros AV são responsáveis por esse tipo de reação. Quase todos os casos de RTA provocados por metohexital foram registrados durante procedimentos odontológicos<sup>5</sup>. No caso descrito por Wyatt e Watkins<sup>46</sup>, há suporte para qualificar a reação como anafilática, dado o consumo de IgE, embora acompanhado de diminuição gradual de C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>. Letty e Col.<sup>47</sup> publicaram em 1974 o primeiro caso conhecido de RTA provocada por metohexital administrado por via retal. Como o paciente não havia recebido barbitúrico anteriormente, que pudesse justificar sensibilização ainda que cruzada, a reação foi admitida como anafilactóide.

Não é frequente a divulgação de casos de RTA, quando do uso de quetamina. Alguns artigos de revisão<sup>2</sup> não citam a quetamina como agente causal de RTA. Outros fazem referência discreta, baseados em uma única publicação<sup>4,22</sup>. Essa publicação relata uma reação que, pela investigação baseada no teste P-K, pode ser classificada como anafilactóide<sup>48</sup>. Deve ser acrescentado que a elevação do nível de histamina no sangue total, no homem, pós-administração de quetamina, foi detectada em dois grupos de pacientes submetidos a intervenções de pequeno porte<sup>49</sup>. No Brasil, foi ainda relatado um caso de RTA numa criança de um ano, com manifestações cutâneas<sup>50</sup>.

Os benzodiazepínicos são considerados como substâncias que só excepcionalmente provocam RTA. Milner<sup>51</sup> descreveu, em 1977, o primeiro caso de RTA ao diazepam, caracterizado por exantema macular, acompanhado de hipotensão grave e taquicardia. Huttel, em 1980, reuniu cinco casos de RTA ocorridos no curso de administração de 5.200 ampolas de diazepam<sup>52</sup>. Depois dessa série, em dois outros casos estudados pelo mesmo autor foi constatado em um deles C<sub>3</sub> abaixo do normal, sugerindo ativação do complemento por via alternativa. No outro, as dosagens das imunoglobulinas e do complemen-

**Tabela III - Substâncias implicadas em RTA no período perianestésico**

Anestésicos venosos
Halotano
Anestésicos locais
Bloqueadores neuromusculares
Drogas empregadas na pré-medicação
Sangue e derivados
Expansores plasmáticos
Contrastes radiológicos
Antibióticos
Aminofilina
Manitol
Quimopapaína
Glicina
Óxido de etileno



to sugeriam ativação desse último por via clássica, Não pode ser esquecido, no entanto, que quando o diazepam é solubilizado por cremóforo, pode caber a essa substância a responsabilidade das reações. Num caso recente de RTA, ocorrido no Hospital Gov. Celso Ramos, o midazolam foi o provável agente causal. Nesse caso, foram realizados testes cutâneos com todos os agentes usados no curso da anestesia, obtendo-se positividade unicamente com o midazolam<sup>53</sup>.

Também já foram publicados casos de RTA pelo etomidato e pelo propofol. Em relação ao etomidato, o centro de referências de Sheffield reuniu, no biênio 1983/1984, 12 casos de RTA caracterizados basicamente por urticária generalizada<sup>13</sup>. Embora não fosse constatado em nenhum desses casos hipotensão grave ou broncospasmo, ocorreu um óbito no grupo. Tratava-se de um asmático grave, obeso, que em anestesia anterior havia sido vitimado por "parada cardíaca", durante a indução com tiopental/pancurônio. Todas as precauções haviam sido tomadas, inclusive a administração de bloqueadores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, e a indução havia sido conduzida com etomidato-fentanil-vecurônio, por ser essa combinação considerada a mais segura. O provável mecanismo, nesse e nos demais casos de RTA sob a responsabilidade do etomidato, não foi devidamente esclarecido<sup>13</sup>. Posteriormente, um outro caso foi publicado, no qual, pela seqüência clínica, a responsabilidade do etomidato parece indubitável, embora os exames realizados não tenham tampouco permitido elucidar o mecanismo<sup>30</sup>.

O propofol, quando era solubilizado em cremóforo E<sub>1</sub>, também foi identificado pelo grupo de Sheffield como agente causal de um caso de RTA<sup>54</sup>, no qual foi comprovada a ativação do complemento.

Os opióides estão incluídos no subtítulo dos AV, pela freqüência com que eles são administrados nas diversas formas de anestésias balanceadas, seja em pequenas doses para reduzir as alterações hemodinâmicas que acompanham a laringoscopia, seja em macrodoses visando analgesia completa e, simultaneamente, bloqueio do estresse. Sabe-se que há opióides que são liberadores de histamina, liderados pela morfina<sup>55-58</sup>. Fentanil, alfentanil e oximorfona não parecem apresentar essa propriedade<sup>55, 57, 58</sup>. Recentemente, no entanto, foi publicado um caso de RTA ao fentanil, administrado por via peridural<sup>59</sup>. O único opióide em que foi demonstrada uma reação IgE dependente foi a meperidina<sup>60</sup>. Nesse caso, surgiram manifestações cutâneas logo após a administração da droga, que foram acompanhadas

por colapso circulatório. A responsabilidade da meperidina foi comprovada pela demonstração de anticorpos IgE específicos (RAST-teste).

*Inalantes:* a possibilidade de RTA quando do emprego de agentes inalatórios tornou-se preocupante depois que começaram a ser descritos os primeiros casos de hepatite pós-halotano. A suspeita de hipersensibilidade foi levantada em 1969, quando um anestesista passou a desenvolver calafrio, febre e sinais de hepatite, sempre que era exposto a concentrações mínimas desse anestésicos<sup>61</sup>. A suposição de hipersensibilidade foi favorecida pela comprovação de que, em muitos casos, na primeira exposição ao fármaco, aparecia uma febre inexplicável em torno do terceiro dia, acompanhada de eosinofilia. Após uma segunda exposição, alguns desses pacientes desenvolviam icterícia, que não era explicada senão pela administração do anestésico<sup>62</sup>. Foi ainda considerado que a hepatite por halotano estava associada a múltiplas exposições e que vários pacientes aludiam passado alérgico. A hipótese de hipersensibilidade foi reforçada, ultimamente, graças à demonstração de que metabólitos do halotano podem estabelecer ligações covalentes a macromoléculas hepáticas, mais especificamente a resíduos de lisina, constituindo possíveis complexos antigênicos<sup>63</sup>. A demonstração de anticorpos circulantes que reagiram com antígenos situados na membrana das células hepáticas foi mais um passo na direção de que esse anestésico ou um dos seus metabólitos possa ser agente causal de RTA<sup>64</sup>. Todavia, não há nenhuma demonstração conclusiva sobre a causa da hepatite pós-halotano.

*BNM* os BNM são drogas de grande *uso* e em anestesiologia. Na grande maioria das vezes são injetados quase que simultaneamente aos AV, o que dificulta a identificação de sua responsabilidade, no caso de aparecimento de RTA<sup>65</sup>. E também habitual que se proceda intubação traqueal pouco depois da administração de um BNM, fato que pode dificultar o diagnóstico diferencial, quando aparece broncoconstrição<sup>65</sup>. A despeito dessas considerações, os BNM podem ser responsabilizados por um número de RTAs similar ao dos AV, As reações que se seguem ao emprego de BNM tanto podem decorrer da liberação de histamina como podem ser imunomediadas, e há sempre comprometimento circulatório, acompanhado de manifestações cutâneas e broncospasmo<sup>66,67</sup>.

Deve ser enfatizado que todos os BNM liberam histamina, sendo o potencial a esse propósito variável, porém dose-dependente. Alguns deles, como a

d-tubocurarina (d-Tc), o fazem em doses clínicas, enquanto outros, como o vecurônio, praticamente são destituídos dessa propriedade<sup>87</sup>. Merece ser também destacado que a sensibilização cruzada não é rara entre os BNMs<sup>68,69</sup>.

Dos BNMs, a succinilcolina (SC) é o que causa RTA com maior frequência<sup>66,70</sup>. A partir da década de 60, numerosos casos de RTA à SC foram relatados, alguns desencadeados por mecanismos não esclarecidos, outros por reações imunomediadas ou por liberação de histamina<sup>71,74</sup>.

O alcurônio também tem sido incriminado como causador de RTA<sup>75, 76</sup>.

Apesar do uso difundido do pancurônio, essa droga foi pouco responsabilizada por RTA até agora. Sabe-se que o seu potencial para liberar histamina por efeito farmacológico é muito baixo<sup>77</sup>. Num trabalho recente, já citado, em 61 casos estudados o pancurônio foi responsável por uma única RTA<sup>70</sup>, e em 1989 um caso de indubitável reação imunomediada foi publicado<sup>78</sup>.

Dos novos BNMs adespolarizantes, o atracúrio tem propriedades liberadoras de histamina similar à d-TC in vitro. Siver e Col.<sup>79</sup> apresentaram um caso em que ocorreu hipotensão, taquicardia e broncospasmo, sem que se apresentassem paralelamente manifestações cutâneas. Nesse trabalho, nenhuma tentativa foi feita para esclarecer o mecanismo da reação. Mais recentemente, foi descrito um caso de manifestações cutâneas difusas, edema severo de lábios, pálpebras e conjuntiva, sem alterações circulatórias e respiratórias<sup>80</sup>. Como 30 dias depois do acidente foi constatado teste intradérmico positivo para o atracúrio e negativo para as demais drogas usadas na indução, o autor indaga sobre uma possível reação tipo 1. Contudo, não tinha havido exposição prévia a esse BNM, e, na falta de outros testes, o mecanismo do caso pode ser qualificado como não esclarecido. Já o vecurônio somente promove liberação farmacológica de histamina de forma muito limitada e em concentrações elevadas<sup>81,82</sup>. No entanto, Durrani e O'Hara<sup>83</sup> apresentaram um caso de reação histamínica ao vecurônio, caracterizada por dificuldade respiratória sem broncospasmo, seguida de manifestações cutâneas, e fazem referência a dois outros casos publicados.

Anestésicos locais (AL): RTA a anestésico local é uma reação rara que aparece quase que exclusivamente quando do uso de AL do tipo éster<sup>84</sup>. Não pode ser esquecido, no entanto, que os AL do tipo amida contém freqüentemente ésteres do ácido para-hidroxibenzóico (parabeno) como preservativos, e que

essas substâncias podem ser responsáveis por RTA. O metilparabem, o etilparabem e o propilparabem entram, usualmente, na preparação comercial de diversos medicamentos como antibióticos, corticosteróides, anti-hipertensivos e diuréticos, entre outros<sup>85</sup>, possibilitando, por essa via, a sensibilização aos AL pelo uso prévio de um desses produtos. Contudo, são poucos os exemplos documentados de RTA a um dos parabenos<sup>85</sup>. Apesar dessas considerações, em 1975, foi descrito um caso de reação não fatal, suspeito de ter sido desencadeado pela lidocaína<sup>86</sup>. A primeira RTA à bupivacaína, com documentação de comprometimento imunológico, foi publicada em 1981<sup>87</sup>. Nesse caso, a paciente tinha uma história de reação alérgica à lidocaína e, por isso, foi decidido testar previamente a bupivacaína, visando o seu emprego. Logo após a injeção intradérmica de 0,2 ml, surgiu um eritema urticariforme no tórax e nos membros superiores, que desapareceu com o uso de clorfeniramina. Feitos os estudos de laboratórios, não foi constatada alteração de IgE, verificando-se, no entanto, redução discreta de C<sub>3</sub> e redução expressiva de C<sub>4</sub>. Depreende-se que, embora raramente, RTA pode ocorrer com AL, inclusive do tipo amida. Todavia, a dificuldade de prever RTA a AL, mesmo em pacientes com história anterior desse tipo de reação, foi ressaltada por Incaudo e Col.<sup>88</sup> e confirmada um ano mais tarde por de Shazo e Nelson<sup>89</sup>. Ambos destacaram a dificuldade de qualificar como RTA os eventos anestésicos colhidos em estudos retrospectivos e enfatizaram a possibilidade de falsas reações positivas. Sugerem um plano para identificar pacientes propensos a RTA com anestésicos locais, que, além dos testes intradérmicos, é incluído um "teste provocativo".

Drogas empregadas na pré-medicação, como a atropina e os neurolépticos, estão incluídas entre as substâncias que promovem RTA. A responsabilidade da atropina foi bem demonstrada, quer pela sintomatologia, quer pelos exames específicos que foram realizados, num caso publicado por Aguilera e col<sup>90</sup>. Deve ser salientado que, a par do comprometimento circulatório, o paciente apresentou paradoxalmente intensa dor abdominal, náuseas e vômitos. Foi constatado um decréscimo da concentração de IgE na primeira hora do acidente e um P-K positivo na amostra de soro não aquecida. O droperidol foi comprovadamente o agente causal de RTA em dois casos relatados em data recente<sup>91,92</sup>. Num deles a droga não havia sido administrada anteriormente, porém o paciente já havia tomado metoclopramida, fato que permite suspeitar de sensibilidade cruzada.

No outro, havia história de uso anterior de droperidol. Em ambos, o P-K foi positivo. Em um deles, foram também realizados testes cutâneos de escarificação e teste de degranulação de basófilos com várias diluições de droperidol, todos com resultados positivos.

Outras substâncias, inclusive não medicamentos, com as mais diversas estruturas químicas, e que são empregadas com finalidades distintas no período pré-anestésico, também podem desencadear RTA.

Sangue e derivados e expansores plasmáticos são empregados com certa frequência. No que concerne ao sangue, a liberação de histamina pode ser iniciada por proteínas plasmáticas do coador que sejam incompatíveis com o receptor e essa reação pode ocorrer a despeito da tipagem correta dos grupos sanguíneos<sup>93</sup>. Pacientes que apresentam deficiência de IgA, ao receberem sangue contendo essa imunoglobulina podem desenvolver um anticorpo anti-IgA, criando assim condição para RTA, ao receber uma nova transfusão<sup>8</sup>. Vale esclarecer que RTA por transfusão de sangue pode manifestar-se sob forma não habitual, apresentando uma sintomatologia de edema pulmonar<sup>22</sup>.

A RTA desencadeada por substitutos artificiais do plasma é de incidência relativamente baixa. Foi inicialmente admitido que as gelatinas da nova geração, entre as quais se inclui o hemacel, eram destituídas de atividade antigênica, fato esse que não se confirmou<sup>94</sup>. Vários casos foram descritos, um dos quais fatal<sup>95</sup>. No homem, a liberação de histamina por substitutos artificiais do plasma é relativamente incomum<sup>96</sup>, embora essa liberação possa resultar da infusão rápida da solução de gelatina<sup>15</sup>. O dextran pode provocar ativação do complemento por via alternativa, ainda que raramente<sup>7</sup>.

A incidência de reações adversas a contrastes radiológicos é elevada, destacando-se dentre elas a RTA. Uma excelente revisão direcionada para a anesthesiologia, publicada recentemente<sup>97</sup>, serve de roteiro para esta exposição. Os contrastes radiológicos são substâncias que contêm iodo em percentagem variável de produto para produto. Todos eles são hipertônicos em relação ao plasma e, em função da alta osmolaridade, podem determinar alterações hemodinâmicas. Contudo, não há correlação entre a osmolaridade e a liberação de histamina. Além da liberação de histamina, os contrastes radiológicos promovem ativação do complemento, quer em indivíduos normais, quer em pacientes que apresentam alterações desse sistema<sup>98</sup>. Contudo, a participação de IgE não foi confirmada. A história de alergia, prin-

cipalmente a frutos do mar, a via de administração e a velocidade da injeção são fatores de risco<sup>97</sup>. As reações são mais frequentes nas colangiografias IV do que nas urografias e nas arteriografias. O maior número de RTA ao contraste radiológico ocorre entre a 3.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> décadas de vida, e nenhum teste contribui para identificar o paciente suscetível<sup>98</sup>. Reação prévia a meio de contraste eleva 3 a 4 vezes a possibilidade de uma nova reação e, quando um novo exame se torna indispensável, é essencial tomar medidas preventivas<sup>98</sup>. É recomendável, nesse caso, administrar anti-H<sub>1</sub> e prednisolona 24 horas antes do exame<sup>99</sup>.

A administração de outras drogas no período peri-anestésico, seja pelo cirurgião, seja pelo anestesista, contribui para aumentar a incidência de RTA nesse período. Vários casos de RTA causados por antibióticos têm sido descritos<sup>100,101,103</sup>. As penicilinas agem como haptenos e o chamado determinante antigênico maior, por ser o mais freqüente, é o peniciloil, produzido pela abertura do anel lactâmico<sup>16</sup>. As cefalosporinas são relativamente atóxicas, porém são responsabilizadas por RTA em alguns pacientes, e sensibilidade cruzada com penicilina cruzada pode ocorrer<sup>103</sup>.

A aminofilina é administrada com alguma frequência no período peri-anestésico. A partir dos anos 70, surgiram relatos de reações cutâneas em pacientes tratados com aminofilina, cuja responsabilidade foi atribuída à etilenodiamina<sup>104</sup>. Geralmente essas reações assumiam a forma de eritema pruriginoso, e apareciam 10 a 18 horas pós-administração da droga. Apresentavam, portanto, as características de hipersensibilidade célula-mediada<sup>104</sup>. Savem e Lippmann<sup>105</sup> publicaram o caso de um paciente com DPOC, que após 10 min da aplicação de aminofilina, além de urticária, apresentou hipotensão, corrigida com infusão de líquidos, metilprednisolona e difenilhidramina. Como o início da reação foi praticamente imediato, o autor indaga se a responsável não teria sido a própria teofilina.

O relato de RTA ao manitol é extremamente raro. Em 1979 foi descrita uma reação anafilactóide num paciente de 18 anos, submetido a iridetomia parcial, cujos sintomas foram espirros, sibilos e edema periorbitário<sup>106</sup>. Infelizmente, não foram realizados testes de laboratório visando comprová-la. Um outro caso é referido pelos autores.

Já com a protamina é mais freqüente a descrição de RTA. Essa substância é freqüentemente empregada em certos procedimentos cirúrgicos para reverter o efeito anticoagulante da heparina. No homem, causa queda da resistência periférica e dimi-

nuição do débito cardíaco, com conseqüente hipotensão. Simultaneamente aumenta a pressão na artéria pulmonar. Esses efeitos são resultantes da liberação de histamina<sup>4</sup>. Embora a maioria dos casos de RTA no homem ocorra após reexposição, é possível o seu aparecimento numa primeira exposição em pacientes diabéticos tratados com insulina-protamina-Zn<sup>107</sup>. Podem ser considerados como pacientes de risco os alérgicos a peixes e frutos do mar<sup>108</sup> e os vasectomizados. Contudo, num estudo linear retrospectivo, Levfy e col<sup>109</sup> não identificaram incidência maior de RTA, a não ser nos pacientes que tomavam insulina NPH.

Também já foram apontados como causadores de RTA a glicina, a quimopapaína e o óxido de etileno. A glicina é usada como líquido de irrigação em procedimentos urológicos e um caso descrito em 1987 permite suspeitar de RTA quando do uso desse produto<sup>110</sup>. O paciente, no caso, logo após o término da cirurgia apresentou problemas respiratórios não especificados e coloração avermelhada da pele, seguindo-se parada cardíaca, da qual foi recuperado. A investigação de laboratório evidenciou ter havido ativação de C<sub>3</sub>.

A quimopapaína é uma enzima que vem sendo usada para nucleólise de disco intervertebral lombar herniado. A incidência de RTA com esse produto varia de 0,35% a 5%. Em 1963, 67 pacientes apresentaram RAST-teste positivo para anti-quimopapaína IgE<sup>22</sup>. As reações são mais freqüentes em pacientes com múltiplas alergias e, principalmente, naqueles alérgicos aos diversos tipos de mamães<sup>2</sup>.

Vários casos de RTA a óxido de etileno em doa-

dores de sangue foram publicados na década de 80 e, pelo menos, um foi relatado em paciente hemofílico que recebeu fator VIII com equipamentos esterilizados com esse gás<sup>111</sup>. Os exames realizados revelaram uma elevação discreta de IgE, permanecendo C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> normais. Não se pode dizer que essas dosagens tenham sido elucidativas, porém o paciente voltou a receber fator VIII, sem apresentar reações ao ser utilizado equipamento esterilizado por outro processo.

## CONCLUSÕES

A RTA no período perianestésico apresenta-se na grande maioria das vezes abruptamente, de forma imprevisível, e assume, quase sempre, uma gravidade preocupante, colocando em risco a vida do paciente.

Quando se instala uma reação desse tipo faz-se necessário um diagnóstico pronto e medidas terapêuticas imediatas. Assim sendo, é imperioso para o anestesiológico o domínio do conhecimento dos fatores de risco e da fisiopatologia, essenciais para um reconhecimento rápido das manifestações clínicas e um tratamento imediato adequado. É também indispensável que ele saiba orientar a equipe para a realização dos exames complementares indicados no sentido de identificar não só o possível mecanismo da reação, como o provável agente causal.

D F Duarte - Reações adversas do tipo alérgico no período perianestésico.

Unitermos: COMPLICAÇÕES: alergia

## REFERÊNCIAS

1. Rowlinson M D - Drug interaction and anesthesia. *Br J Anesth* 1978; 50: 689-693.
2. Quevedo-Arechendera M A, Cellorio L J A - Reacciones adversas de tipo alérgico en anestesia. *Rev Española Rean* 1986; 33:117-129.
3. Watkins J, Clark S J - Report of a symposium-adverse response to intravenous agents. *Br J Anesth* 1978; 50:1159-1164.
4. Moudgil G C - Anesthesia and allergic drug reaction. *Can Anesth Soc J* 1986; 33: 400-414.
5. Whitwan J G - Adverses reaction to IV induction agents. *Br J Anaesth* 1978; 50: 677-687.
6. Van Arsdell P P - Drug reaction: allergy and near-allergy, *Annals of Allergy* 1986; 57: 305-311.
7. Watkins J - Anaphylactoid reaction to IV substances. *Br J Anaesth* 1979; 51:51-60.
8. Anderson J A, Adkinson N F - Allergic reaction to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987; 258:2891-2899.
9. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Di Rienzo V, Romano A, Pellegrino S, Fais G, Pavese I - Serum IgE and atopy in drug-sensitive patients. *Annals of Allergy* 1989; 62: 416-420.
10. Levy J H - Allergic reactions and anesthesia. Review courses lecture. *International Anesthesia Research Society* 1986;110-114.
11. Fisher MM, More D G-The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth Intern Care* 1981; 9:226-234.

12. Laxenaire M G, Moneret-Vautrin DA, Vervloet D, Alazia M, François G - Accidente anafilactoides graves perianesthésique. *An Fr Anesth Reanim* 1985; 4:30-46.
13. Watkins J-Adverse anesthetic reaction - An update from a proposed national reporting and advisory service. *Anesthesia* 1985; 40:797-800.
14. Watkins J - Investigation of allergic and hypersensitivity reaction to anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987; 59:104-111.
15. Stoelting R K- Allergic reaction during anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62:341-356.
16. Van Arsdell P P - Diagnosing drug allergy. *JAMA* 1982; 247: 2576-2581.
17. Weiss ME, Ad'Rinson N F, Hirshman C A - Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology* 1989; 71:483-486.
18. Walton B-Anesthesia surgery and immunology. *Anesthesia* 1978; 33:322-346.
19. Claman H N - The biology of the immune response. *JAMA* 1987; 258:2834-2840.
20. Owen J J T- The immune system-Some basic concept. *Br J Anaesth* 1979; 51: 3-7.
21. Duncan P G, Cullen B F - Anesthesia and immunology. *Anesthesiology* 1976; 45:522-538.
22. Goldberg M- Allergy and anaphylaxis, em: Stoelting R K, Barashi P G, Gallagher T J. *Advances in anesthesia*. Vol. 3, Year Book Med Pub Inc, Chicago-London 1986; 133-167.
23. William B D- The complement system. *Br J Anesth* 1979; 51:7-11.
24. Plant M, Liechtenstein L M - Cellular and chemical basis of the allergic inflammatory response, em: Middleton E, Reed C E, Ellis E F. *Allergy - Principles and Practice*. Vol. 1. CV Mosby Cia. St Louis- Toronto 1983; 119-146.
25. Unanue E R, Benacerraf B - *Imunologia*, 2ª edição, Rio de Janeiro. Editora Interamericana 1986; 205-223.
26. Beaven M A - Anaphylactoid reaction to anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1981; 55: 3-5.
27. Lorentz W - Histamine release in man, *Agents and action* 1975; 5:402-416.
28. Patton W D M- The effect of muscle relaxants other than muscular relaxation. *Anesthesiology* 1959; 20:453-463.
29. Hirshman C A, Peters J, Cartwright-Lee I - Leucocyte histamine release to thiopental. *Anesthesiology* 1982; 56:64-67.
30. Thorton J A, Lorentz W - Histamine and antihistamine in anesthesia and surgery. *Anesthesia* 1983; 38:373-379.
31. Wassermann S I- Mediators of immediate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:101-105.
32. Kay A B, Lee T H - Neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 70:317-320.
33. Laxenaire M C, Moneret-Vautrin D A, Watkins J - Diagnosis of the causes of anaphylactoid anesthetic reaction -A report of the recommendation of the joint anesthetic and immuno-allergological workshop. Nancy, France, 10 March 1982; *Anesthesia* 1983; 38:147-148.
34. Etter M S, Helrich M, Mackenzie C F - Immunoglobulin fluctuation in thiopental anaphylaxis. *Anesthesiology* 1980; 52:181-183.
35. Norman PS - In vivo methods of study of allergy, em: Middleton E, Reed C E, Ellis E F- *Allergic*. CV Mosby Cia, St. Louis -Toronto 1983: 295-302.
36. Fisher M - Intradermal testing after anaphylactoid reaction to anesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intern Care* 1984; 12:115-120.
37. Levy J H - Allergic reaction and the intraoperative use of foreign substances. *Refresher courses in anesthesiology* 1985; 13: 129-141.
38. Barach E M, Nowak R M, Lee T G, Tomlanovich M C - Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. *JAMA* 1984; 251:211 2118-21 22.
39. Stirt J A, Sullivan SF- Aminophylline. *Anesth Analg* 1981; 60: 587-602.
40. Zimmerman B L- Arrhythmogenicity. *Anesth Analg* 1981; 60: 587-602.
41. Strunk HA- Reaction to thiopental. *Anesthesiology* 1962; 20:271.
42. Dundee J W - Hypersensitivity to intravenous anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1976; 48:57-58.
43. Fisher M Mc D - Reaginic antibodies to drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 1980; 52:318-320.
44. Hirsman C A, Edelstein R A, Ebertz J M, Hanifin J M - Thiobarbiturate - Induced histamine in humans skin mast cell. *Anesthesiology* 1985; 63: 353-356.
45. Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann H J, Kusche R J, Barth H, Geesing H, Hetzel M, Wiessembacker B - Histamine release in man by propranidid and thiopentone: pharmacological effect and clinical consequences. *Br J Anaesth* 1972; 44:355-367.
46. Wyatt R, Watkins J-Reaction to metohexitone. *BrJ Anaesth* 1975; 47:1119-1120.
47. Letty M, Liu P, Liu P L, Moss J - Severe histamine-mediated reaction to reetally administered Methohexital. *Anesthesiology* 1984; 61:95-97.
48. Mathieu A, Goudsouziam N, Snider M T- Reaction to ketamine: anaphylactic or anaphylactoid. *Br J Anaesth* 1975; 47: 624-627.
49. Cavalcante F L M- Alteração do nível de histamina no sangue total após administração venosa de quetamina no homem. *Rev Bras Anest* 1983; 33: 13-21 .
50. Da Silva Jr CA - Reação alérgica à ketamina. *Rev Bras Anest* 1974; 24:172-175.
51. Milner L - Allergy to diazepam. *Br Med J* 1977; 1:144.
52. Huttel M S, Olesen A S, Stoffesen E - Complement-mediated reaction to diazepam with cremofor as solvent. *Br J Anaesth* 1980; 52:77-79.
53. Duarte D F, Pederneiras S G, Vieira M H C S - Reação do tipo alérgico ao Midazolam: descrição de um caso. *Rev Bras Anest* 1989; 38:293-295.
54. Bniggs L P, Clarke R S J, Watkins J - An adverse reaction to the administration of disoprofol (diprivan). *Anesthesia* 1982; 37:1099-1101.
55. Rosow C E, Moss J, Phibin D M, Savarese J J - Histamine release during Morphine and Fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 93-96.
56. Moss J, Resow C E - Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983; 59: 330-339.
57. Hermenz J M, Ebertz J M, Hafinin J M, Hirshman CA - Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine. Fentanyl and exymorphone. *Anesthesiology* 1985; 62: 124-129.
58. Flacke J W, Flacke W E, Bloor S C, Van Etten A, Kripke B J - Histamine release by four narcotics -A double-blind study in humans. *Anesth Analg*

- 1967;66: 723-730.
59. Zuchev-Pinchoff B, Ramanathan S - Anaphylactic reaction to epidural Fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 71: 599-601.
  60. Levy J H, Rockoff M A - Anaphylaxis to meperidine. *Anesth Analg* 1982; 61: 301-303.
  61. Klatskin G, Kimberg D - Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N Engl J Med* 1969; 260:515-522.
  62. Stock J G L, Strumin L - Unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology* 1985; 63: 424-439.
  63. Brow B R, Gandolfi A J - Adverses effects of volatiles anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59:14-23.
  64. Hubbard A K Roth T P, Gandolfi A J, Brow B R, Webster N H, Nunn J F - Halothane hepatitis patients generate an antibody response toward a covalently bound metabolite of halothane. *Anesthesiology* 1966; 68:791-796.
  65. Clarke R S J - Adverses effects of intravenous drugs used in anesthetic practice. *Drugs* 1981; 22: 26-41.
  66. Vervloet D, Arnaud A, Villieux P, Kaplansky S, Charpin J - Anaphylaxis reactions to muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 348-352.
  67. Vervloet D, Nizanbowska E, Arnaud A, Senft M, Alazia M, Charpin J - Adverses reaction to suxamethonium and other muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1963; 71:552-559.
  68. Youngman P R, Taylor K M - Anaphylactoid reaction to neuromuscular blocking agents: a commonly undiagnosed condition, *Lancet* 1983; 2: 597-599.
  69. Harle D G, Baldo B A, Fisher M M - Cross-reactivity of metocurine. Atracurium, vecuronium and fazadinium with IgE antibodies from patients unexposed to these drugs but allergic to other myoneural blocking drugs. *Br J Anaesth* 1985; 57:1073-1076.
  70. Galletly D C, Theuren B C - Anaphylactoid reaction during anaesthesia. *Anesthesia* 1985; 40: 329-333.
  71. Ravindran R S, Klemm J E - Anaphylaxis to succinylcholine in a patient allergic to penicillin. *Anesth Analg* 1980; 59:944-945.
  72. Royston D, Wilkes R G - Thru anaphylaxis to suxamethonium chloride: a case report. *Br J Anaesth* 1978; 50:611-615.
  73. Moneret D A, Laxenaire M C, Moeller R -Anaphylaxis to succinylcholine: immunoallergological study of thirteen cases. *Clinical Allergy* 1981; 11: 175-183.
  74. Assen E S K, Frost P G, Levis R D - Anaphylactic-like reaction to suxamethonium. *Anesthesia* 1981; 36: 405-410.
  75. Vieira F A, Schulte F P, Souza J R, Porto J W R, Obel E H - Reação alérgica em um caso com o uso de dialil-nor-toxiferina. *Rev Bras Anest* 1972; 22:506-508.
  76. Pusey J M, Charlton S M, Skinner J B, Assen E S K - Anaphylactoid reaction to alcuronium. *Anesthesia* 1987; 42:146-167.
  77. Mishima S, Yamamura T - Anaphylactoid reaction to pancuronium. *Anesthesiology* 1984; 63: 865-866.
  78. Patriarca G, Nucera E, Schiavino D, Romano A, Di Rienzo V, Pellegrino S, Fais G - Pancuronium allergy; a case report. *Br J Anesth* 1969; 62:210-212.
  79. Silver J N, Mager J G, Wyche M Q - Atracurium: hypotension, tachycardia an brochospasm. *Anesthesiology* 1985; 62:645-646.
  80. Cohen A Y, Franck G - Periorbital edema after atracurium administration. *Anesthesiology* 1987; 66:431-432.
  81. North F C, Kettelkamp N, Hirshman C A - Comparison of cutaneous and in vitro histamine release by muscle relaxants. *Anesthesiology* 1987; 543-564.
  82. Basta S J, Savarese JJ , Ali H H, Sunder N, Moss J, Gionfriddo M, Embru P- Vecuronium does not alter serum histamine release within the clinical dose range, *Anesthesiology* 1983; 59; A273.
  83. Durrani Z, O'Hara Jr - Histaminoid reaction from vecuronium priming: a case report. *Anesthesiology* 1967; 67:130-132.
  84. Conception M, Covino B G - Rational use of local anesthetics. *Drugs* 1984; 27: 256-270.
  85. Nagel J E, Fuscaldo J T, Fireman P - Paraben allergy. *JAMA* 1977; 237:1594-1595.
  86. Tannenbaum H, Ruddy S, Schur P H - Acute anaphylaxis associated with serum complement depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 226-234.
  87. Brow D T, Beamish D, Wildsmith J A W - Allergic reaction to an amide local anesthetic. *Br J Anaesth* 1961; 53: 435-437.
  88. Incaudo G, Shatz M, Patterson R, Rosenberg M, Yamamoto F, Hamburger R N - Administration to local anesthetic to patients with history of prior adverse reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:339-345.
  89. De Shazo R D, Nelson H S -An approach to patients with a history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 387-394.
  90. Aguilera L, Martinez-Bourio R, Cid C, Arino J J, Salz de Equilaz J L, Arizaga A - Anaphylactic reaction to atropine. *Anesthesia* 1988; 43: 955-957.
  91. Frontera J J, Gutierrez de Simone J W, Berrueto-Naval M A, Aixala Abello S - Shock anafilático por droperidol - A propósito de um caso. *Rev Española Anest Rean* 1984; 31:75-77.
  92. Cellorio L A, Arechenderra M A Q, Vila C C - Reacción anafiláctica al droperidol. *Rev Española Anest Rean* 1984; 31: 249-251.
  93. Hilgard P - Immunological reaction to blood and blood products. *Br J Anaesth* 1979; 51: 45-49.
  94. Ring J, Messener K- Incidence and severity of anaphylactoid reaction to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1:466-469.
  95. Saddle J M, Horsey P J - The new generation gelatins. *Anesthesia* 1967; 42:998-1004.
  96. Krenzeloc E P, Parber W A- Dextran-40 anaphylaxis. *Anesth Analg* 1975; 54: 736-738.
  97. Goldberg M-Systemic reaction to intravascular contrast media. *Anesthesiology* 1984; 60:46-56.
  98. Lasser E C, Lang J H, Lyon S G, Hamblin A E - Complement and contrast material reactors. *J Allergy Immunol* 1979; 64: 105-112.
  99. Greenberger P A, Petterson R, Kelly J, Savenson D D, Simon R, Liberman P- Pre-treatment of high risk patient requiring radiographic contrast media studies. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:185-187.

## REAÇÕES ADVERSAS DE TIPO ALÉRGICO NO PERÍODO PERIANESTÉSICO

100. Katz A M, Battit G E, Wilkey B R - An anaphylactoid reaction to penicillin during anesthesia. *Anesthesiology* 1970; 32: 84-86.
101. Velazquez J L, Cold M I - Anaphylactic reaction to cephalothim during anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 43: 476-478.
102. Symons N L P, Hobbs A F T, Leaver H K - Anaphylactoid reaction vancomycin during anesthesia: two clinical reports. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 178-181 .
103. Spruill F G, Minette L J, Sturner W Q - Two surgical death associated with cephalothin. *JAMA* 1974; 228:440-441.
104. Elias J A, Levinson A I - Hypersensitivity reactions to ethylenediamine in aminophyline. *Am J Rev Respir Dis* 1981; 123:550-552.
105. Saven A, Lippmann M L -Aminophyline allergy. *Am J Med* 1987; 82: 109R.
106. Lamb J D, KeoghA M - Anaphylactoid reaction to manitol. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:435-436.
107. Moorthy S S, Pond W, Rowland R G - Severe circulator shock following protamine (an anaphylactic reaction). *Anesth Analg* 1980; 59:77-78.
108. Knape J TA, Schuller J L, Haan P, de Jong A P -An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish, *Anesthesiology* 1981; 55:324-325.
109. Levy J, Schwieger I M, Zaidan J R, Faraj B A - Evaluation of patients at risc for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 200-204.
110. Moskovit P E, Riches P, Soni N - A red patient: immunological reaction to glicine. *Anesthesia* 1987; 42:962-964.
111. Vermynen J, Jansen S, Ceuppens J, Vermynen C -Transfusion reactions in haemophyliac caused by sensitization to ethylene oxide. *Lancet* 1988; 1:594.