

Reação Histaminóide na Indução Anestésica: Relação com História de Atopia/Alergia, Resposta a Testes Cutâneos e Avaliação dos Níveis Séricos de IgE e de Triptase*

Maria Cristina S A Justo da Silva, TSA¹; Tânia S F Saleh²; Danilo Freire Duarte, TSA³;
Adúci L Thiesen⁴; Helena M C S Vieira⁵

Justo da Silva MCSA, Saleh TSF, Duarte DF, Thiesen AL, Vieira HMCS - Histaminoid Reaction During Anesthetic Induction: Relationship with Reported Atopy-Allergy, Response to Cutaneous Testing and Evaluation of IgE and Triptase Serum Levels

The purpose of this study is to evaluate the relationship between atopy and/or allergy and the incidence of histaminoid reaction, the value of skin tests for the diagnosis of the drug responsible for the reaction, the difference of IgE serum levels between patients with histaminoid reaction and patients without cutaneous signs, and the role of the measurement of triptase plasma concentration as an "indicator" of the possible mast cells activation in these cases. Twenty one patients divided into 2 groups were studied: group A (n=11) - reactive patients and group B (n=10) non reactive patients (control). Venous blood samples were collected at 1 and 72 hours post-reaction in the patients of group A, and before and 1 hour post-induction of anesthesia in the patients of group B for determination of IgE (all samples) and triptase (1 hour sample). Skin tests were performed 4 to 6 weeks after surgery in the patients of group A and in the late postoperative period in the patients of group B. The incidence of histaminoid reactions was higher in patients with history of atopy and/or allergy, but the difference was not significant ($p < 0.05$). No relationship was observed between cutaneous signs and positive skin tests for drugs used in the induction of anesthesia. The serum levels of IgE were higher in the patients of group A, although the difference was not significant ($p < 0.05$). Triptase was not detected in plasma from any patients of group A who had this enzyme measured.

KEY WORDS: ALLERGY ATOPY COMPLICATIONS: induction, histaminoid reaction;
IMMUNOLOGIC EVALUATION: cutaneous test, immunoglobulin, triptase

Reações cutâneas a agentes empregados para a indução da anestesia por via venosa

Trabalho realizado no Hospital Universitário UFSC-SC

1 Chefe do Serviço de Anestesia do HU

2 Prof Assistente do Depto de Análises Clínicas - NARTAD

3 Anestesiologista

4 Prof Adjunto do Depto de Biofísica

5 Alergista do Hospital Infantil Joana de Gusmão

Correspondência para Danilo Freire Duarte

Av Luiz Delfino 15

68015-360 Florianópolis -SC

Apresentado em 14 de junho de 1993

Aceito para publicação em 23 de agosto de 1993

© 1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

(AV) e a bloqueadores neuromusculares (BNM) não são considerados raros, embora seja difícil identificar a droga responsável, já que os AV e os BNM são, na maioria dos casos, administrados numa seqüência rápida.

A sintomatologia habitual resume-se ao aparecimento de eritema, por vezes urticária e, mais raramente, lesões músculo-papulares na parte superior do tórax e pescoço¹. Essas manifestações têm sido chamadas de reações histaminóides^{2,3} ou alergóides. Quando além das manifestações cutâneas são observados outros sinais ou sintomas, tais como taquicardia, disrit-

mia, hipotensão ou broncoespasmo, a reação passa a ser chamada anafilactóide⁴.

É sabido que as reações do tipo alérgico (RTA), assim chamadas aquelas que englobam reações anafiláticas e anafilactóides⁵ surgem mais freqüentemente em pacientes com história de atopia e/ou alergia^{6,7}. Contudo, não há estudos conhecidos pelos autores que relacionem reações histaminóides com nenhuma dessas entidades.

A freqüência de testes cutâneos positivos para drogas administradas em pacientes que apresentam reações histaminóides também não tem sido convenientemente avaliada, embora Fisher⁸ admita que testes intradérmicos não parecem ter validade na identificação de drogas responsáveis por esse tipo de reação.

Por outro lado, embora as taxas de IgE plasmática tendam a se mostrar elevadas nos pacientes atópicos e/ou alérgicos⁹, as eventuais flutuações dessa imunoglobulina durante reações histaminóides não foram estudadas.

A liberação de histamina tem sido responsabilizada por esse tipo de reação. Contudo, nem sempre é possível estabelecer relação entre manifestações cutâneas e concentração de histamina no plasma^{1,4,10}.

Sabe-se, também, que essa substância é rapidamente biotransformada pela metil-transferase tendo, por conseqüência, meia vida muito curta¹¹. Por essa razão, os níveis médios de histamina retornam à normalidade entre 20 e 60 min após a ativação do mastócito¹², não assegurando confiabilidade a qualquer dosagem plasmática desse autacóide, se a amostra de sangue for colhida além desse prazo. Em virtude de tais limitações, a triptase está sendo testada como alternativa para identificar ativação de mastócitos e, conseqüentemente, liberação de mediadores químicos.

A triptase é uma enzima que foi identificada em mastócitos humanos por técnicas histoquímicas, estando associada à heparina em grânulos citoplasmáticos¹¹. É liberada após ativação dessas células e pode ser dosada no soro, onde permanece elevada por várias horas¹¹.

Este trabalho tem como objetivos:

- 1- Avaliar a relação entre história de atopia e/ou alergia e a incidência de reações histaminóides.
- 2 - Avaliar a freqüência de testes cutâneos positivos a drogas empregadas na indução da anestesia em pacientes que apresentaram reações histaminóides.
- 3 - Comparar os níveis séricos de IgE entre pacientes que apresentaram reações histaminóides e pacientes que não apresentaram essas reações.
- 4- Avaliar, preliminarmente, o valor da dosagem de triptase sérica como "indicador" da possível ativação de mastócitos em pacientes que apresentaram reação histaminóide.

METODOLOGIA

Após a aprovação do projeto pela Comissão de Ética Médica do Hospital foram incluídos, sequencialmente, 15 pacientes que apresentaram reação histaminóide, dos quais 4 foram excluídos por não preencherem os requisitos do protocolo (grupo A) e 10 pacientes, induzidos com as mesmas drogas, e que não apresentaram reação (grupo B). Foram excluídos todos aqueles que estavam recebendo medicação anti-histamínica ou imunossupressora.

Nos pacientes do grupo A foram colhidas amostras de sangue venoso 1 e 72 horas após o diagnóstico da reação cutânea para determinação das taxas séricas de IgE por ensaio imunoenzimático. As amostras de sangue foram colhidas 72 horas pós-reação porque, nesse momento, a taxa de IgE deveria corresponder à que seria obtida antes da reação equivalendo, por conseqüência, à do controle¹³. Nos pacientes do grupo B, essas amostras foram colhidas imediatamente antes da indução (controle) e 1 hora após. A dosagem da triptase sérica por ensaio imunoenzimático (triptase RIACT-Pharmacia-Upsala-Suécia) foi realizada na amostra de 1ª

hora apenas nos pacientes do grupo A, que foram convocados a comparecer ao NARTAD entre a 43 e a 63 semana pós-operatória para a realização dos testes cutâneos com as drogas utilizadas na indução da anestesia. Esse intervalo é o recomendado na literatura para os pacientes que manifestaram RTA^{3,13}. Os demais, por não terem apresentado reação, foram submetidos a testes similares no final do período de internação hospitalar, sendo obedecido um mínimo de 72 horas. Foram realizados "prick test" e testes intradérmicos em todos os pacientes do grupo A que atenderam à convocação e naqueles do Grupo B que deram o consentimento verbal, depois de devidamente esclarecidos, sendo seguida a orientação preconizada por Fisher^{8,14}. Dessa forma, foi injetada na face anterior do antebraço 0,01 a 0,02 ml das diluições apresentadas na Tabela I, preparadas a partir da solução original.

O "prick test" foi realizado com escarificação da pele, também no antebraço, com agulha hipodérmica, tendo-se o cuidado de não provocar sangramento. O teste foi considerado positivo quando do aparecimento de uma pápula com diâmetro >7 mm no caso de intradérmico reação e >3 mm no caso de "prick test"^{14,15}.

Para a avaliação estatística foram aplicados o teste "t" de Student, o teste exato de Fisher e o teste da mediana, segundo a natureza dos dados a serem avaliados.

Foram considerados significativos os resultados com $p < 0,05$.

RESULTADOS

No grupo A foram excluídos 4 pacientes por não terem atendido à convocação para a realização dos testes cutâneos. A triptase sérica somente foi dosada em 7 pacientes desse grupo.

Os dados demográficos, apresentados na tabela II, mostram uma diferença significativa entre os 2 grupos no que concerne à idade sendo

Tabela I - Drogas utilizadas na realização de testes cutâneos (Diluições a partir da concentração original).

Droga	Diluição
Atropina	1:1000
Tiopental	1:100
Propofol	1:100
Fentanil	1:500
Atracúrio	1:1000
Pancurônio	1:1000

Tabela II - Distribuição dos pacientes segundo a idade e o sexo.

Parâmetro	Grupo A (reativo)	Grupo B (não reativo)	Teste	P
Idade (anos)	32,72 ± 11,78 (19-54)	48,58 ± 11,12 t (25-60)		< 0,05
Sexo				
Masculino	4	3	Fisher	NS
Feminino	7	7		

Tabela III- História de Atopia e/ou Alergia vs positividade de testes cutâneos ou presença de reação histaminóide.

Parâmetros	História Presente	História Ausente
Testes cutâneos		
Positivos	2	1
Negativos	2	16
Reação Histaminóide		
Presente	4	7
Ausente	1	9

Não houve diferença significativa entre os grupos ao ser aplicado o teste exato de Fisher.

Tabela IV - Níveis séricos de IgE.

Parâmetro	Grupo A 72 h (n=11)	Grupo A 1 h (n=8)	Grupo B controle (n=9)	Grupo B 1 h (n=9)
Mediana	270	325	76	88
Extremos	25-1200	50-539	10-230	7-253

As determinações feitas 72 h pós-reação no grupo A correspondem ao controle (ver texto).

Não houve diferença significativa entre os 2 momentos de cada grupo ao ser aplicado o teste da mediana.

mais jovens os do grupo A. Em ambos houve predomínio do sexo feminino.

A relação entre a história de atopia e/ou alergia e a incidência de reações histaminóides não apresentou diferença estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu quando comparados os resultados dos testes cutâneos entre o grupo de

pacientes com história de atopia e/ou alergia e o grupo de pacientes que não relatavam essa história (tabela III) e quando comparadas os níveis séricos de IgE entre os 2 momentos dos respectivos grupos (tabela IV).

A triptase sérica, dosada somente em 7 pacientes dos 11 que permaneceram no grupo A, não foi detectada em nenhum deles.

DISCUSSÃO

A diferença estatisticamente significativa no que concerne à idade, embora deponha contra a homogeneidade dos grupos, não invalida os resultados, já que nenhuma publicação conhecida pelos autores aponta valores diferentes aos dos parâmetros avaliados em função da faixa etária no paciente adulto, embora sejam registradas taxas mais elevadas de IgE na infância¹⁶. Deve ser ressaltado que 4 em 11 pacientes que apresentaram reação histaminóide relataram história de atopia e/ou alergia, enquanto apenas 1 em 10 pacientes do grupo B referiu história similar (tabela III). Embora a diferença entre os 2 grupos não tenha sido significativa ela se afigura clinicamente expressiva, e reproduz resultados assinalados por outros autores^{6,7} que relacionaram essas entidades com RTA.

Já que há uma certa confusão entre atopia e alergia faz-se necessário um esclarecimento, É considerado paciente atópico aquele que, por razões genéticas, responde exageradamente aos antígenos naturais. A tríade habitual do atópico consiste em: rinite, asma e/ou dermatite de contato; taxa elevada de IgE no plasma; teste cutâneo positivo para alérgenos comuns¹⁷. A reação alérgica apresenta-se no indivíduo sem predisposição genética e traduz um mecanismo de defesa contra antígenos diversos. É definida como uma resposta fisiológica inesperada, comumente imuno-dependente, que por vezes assume uma intensidade indesejável¹³.

Os resultados deste trabalho não sugerem

correspondência entre reações histaminóides e positividade a testes cutâneos realizados com as drogas eventualmente responsáveis (tabela III). É de interesse constatar esse fato, já que seria de esperar um maior número de testes cutâneos positivos se houvesse envolvimento de IgE ou liberação de histamina por outro mecanismo. No grupo A, 2 pacientes que apresentaram testes cutâneos positivos para atracúrio relataram história progressiva compatível com RTA. No 1º foi obtida uma história de asma e alergia e no 2º uma história de dermatite de contato e sibilos à ausculta pulmonar pós-exercício. Pode ser admitido que nos 2 casos os testes positivos estejam relacionados à história progressiva dos pacientes, embora a liberação de histamina, durante a administração da droga, não possa ser excluída. É interessante assinalar que, num estudo sobre reações anafilactóides ocorridas durante a anestesia, foi verificado que, dos pacientes que reagiram positivamente a testes intradérmicos a BNM, 26% eram atópicos e 56% eram alérgicos, sendo os antibióticos as drogas mais freqüentemente responsáveis pelas manifestações alérgicas¹⁸. Num 3º paciente os testes cutâneos foram positivos ao propofol, sem que fosse colhida história prévia de RTA. Uma vez que o propofol tem baixo potencial como liberador de histamina é possível que a reação possa ser justificada por outro mecanismo¹⁹.

A taxa normal de IgE sérica não está conclusivamente determinada. Valores médios de 38,4 U/ml²⁰ a 100 U/ml²¹, com amplas variações e tendência à elevação em pacientes atópicos e asmáticos, têm sido apontados. No presente trabalho essas taxas foram acentuadamente mais elevadas e também apresentaram uma dispersão de maior amplitude nas amostras do grupo A do que nas amostras do grupo B. A grande dispersão e o tipo de distribuição dos valores de IgE justificou o emprego da mediana como medida de tendência central e o uso de testes não paramétricos^{22,23}. Aplicando o teste da mediana não foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) quando foram feitas com-

parações intragrupos, permitindo deduzir a inexistência de flutuações apreciáveis de IgE em presença de reações histaminóides. Fica por esclarecer a razão de taxas elevadas de IgE no grupo A, onde 6 em 10 pacientes apresentaram valores superiores a 200 U/ml, sem história clínica de atopia e/ou alergia, enquanto no grupo B somente 2 em 10 pacientes apresentaram taxas séricas de IgE de 220 e 230 U/ml, respectivamente. Deve ser esclarecido que não foram realizados testes cutâneos de pneumo-alérgenos, o que contribuiria para a identificação de pacientes atópicos²⁴.

O uso da triptase como um "indicador" da ativação de mastócito, independente do mecanismo envolvido, é recente. O limite de detecção dessa enzima no plasma é de 0,5 U/L, sendo considerados anormais os valores acima de 50 U/L²⁵. Deve ser lembrado, ainda, que a triptase está armazenada predominantemente nos mastócitos, sendo insignificante sua presença nos basófilos²⁶.

É lamentável que no presente estudo não tenha havido condições para dosar a histamina plasmática simultaneamente com a triptase. Contudo, Laroche²⁵, num estudo de reação anafilática a BNM, relacionaram as dosagens de histamina com as de triptase e não apontaram discrepâncias, exceção feita a 2 casos em 9 nos quais a triptase permaneceu normal enquanto a histamina apresentava níveis elevados. Neste trabalho, a triptase não foi detectada em nenhum dos 7 pacientes nos quais ela foi dosada. Esse fato permite indagações, se for considerado que todos eles integravam o grupo A, onde se poderia esperar, pelo menos em alguns, liberação de histamina. Todavia, não pode ser esquecido que uma correlação entre reações histaminóides e liberação de histamina é, pelo menos discutível^{1,4,19}. Há autores que advogam outras possibilidades, como reflexo autonômico com mediação da acetilcolina ou interferência de substância P e de outros neuromediadores¹⁹. Muito recentemente, foi demonstrado "in vitro" a liberação de histamina e de prostaglandinas acopladas a proteínas plasmáticas por BNM²⁷.

E sugerido que esse desacoplamento, por qualquer mecanismo, poderia ser uma alternativa para a liberação de mediadores implicados em reações adversas. Logo, há possibilidade de que, além da liberação de histamina pelos basófilos, onde a concentração de triptase é extremamente baixa²⁸, haja uma outra fonte de liberação do autacóide, não acompanhada pela liberação dessa enzima.

Certamente, a ampliação do uso de triptase estabelecerá, de forma mais definitiva, suas vantagens e suas limitações como "indicador" da ativação de mastócitos.

Justo da Silva MCSA, Saleh TSF, Duarte DF, Thiesen AL, Vieira HMCS - Reação Histaminóide na Indução Anestésica: Relação com História de Atopia/Alergia, Resposta a Testes Cutâneos e Avaliação dos Níveis Séricos de IgE e de Triptase

Este estudo tem como objetivos avaliar a relação entre atopia e/ou alergia e a incidência de reação histaminóide; a validade da realização de testes cutâneos para o diagnóstico da droga responsável pela reação; a diferença das taxas séricas de IgE entre pacientes que apresentaram reações histaminóides e pacientes que não apresentaram esse tipo de reação; e a validade da dosagem da triptase sérica como um "indicador" da possível ativação de mastócitos nos casos de reação histaminóide. Foram estudados 21 pacientes divididos em 2 grupos: grupo A (n = 11) - pacientes reativos; grupo B (n = 10) - pacientes não reativos (controle). Foram colhidas amostra de sangue venoso 1 e 72 horas pós-reação no grupo A, antes e 1 hora pós-indução da anestesia no grupo B, para dosagem de IgE em todas as amostras e de triptase nas amostras da 1ª hora dos pacientes do grupo A. Os testes cutâneos foram realizados entre 4 e 6 semanas pós-cirurgia nos pacientes do grupo A e ao término do período de internação dos pacientes do grupo B. A incidência de reação histaminóide foi maior

nos pacientes com história de atopia e/ou alergia, embora a diferença não tenha sido significativa ($p > 0,05$). Nenhuma relação foi observada entre reação histamínóide e testes cutâneos positivos às drogas usadas na indução da anestesia. As taxas de IgE foram mais elevadas nos pacientes do grupo A, porém a diferença não foi significativa ($p > 0,05$). A triptase não foi detectada no plasma de nenhum dos 7 pacientes do grupo A nos quais essa enzima foi dosada.

UNITERMOS: ALERGIA; ATOPIA;
COMPLICAÇÕES: reações histamínóides; IMUNOLOGIA,
Avaliação: teste cutâneo, imunoglobulina, triptase

Justo da Silva MCSA, Saleh TSF, Duarte DF, Thiesen AL, Vieira HMCS - La Reacción Histamínóide en la Inducción Anestésica: Relación con Historia de Atopia/Alergia, Respuesta a Pruebas Cutáneas y Evaluación de los Niveles Séricos de IgE y de Triptase

Los objetivos de este estudio son evaluar: la relación entre atopia y/o alergia y la incidencia de la reacción histamínóide, la validez de la realización de pruebas cutáneas para el diagnóstico de la droga responsable por la reacción; la diferencia de los niveles séricos de IgE entre pacientes que presentaron reacciones histamínóides y pacientes que no tuvieron ese tipo de reacción; y la validez de la dosificación de la triptase sérica como un "indicador" de la posible activación de los mastocitos en los casos de reacción histamínóide. Se estudiaron 21 pacientes divididos en 2 grupos: grupo A ($n = 11$) - pacientes reactivos, grupo B ($n = 10$) - pacientes no reactivos (control). Se recogieron muestras de sangre venoso 1 y 72 horas después de la reacción en el grupo A, antes y 1 hora después de la inducción de la anestesia en el grupo B, para dosifi-

cación de IgE en todas las muestras y de triptase en las muestras de la 1ª hora de los pacientes del grupo A. Las pruebas cutáneas fueron realizadas de 4 a 6 semanas después de la cirugía en los pacientes del grupo A y al final del periodo de internación en los pacientes del grupo B. La incidencia de la reacción histamínóide fue mayor en los pacientes con historia de atopia y/o alergia, sin embargo la diferencia no haya sido significativa ($p > 0,05$). No se observó ninguna relación entre la reacción histamínóide y las pruebas cutáneas positivas a las drogas usadas en la inducción de la anestesia. Los niveles de IgE fueron mas elevados en los pacientes del grupo A, pero la diferencia no fue significativa ($p > 0,05$). No se detectó la triptase en el plasma de ninguno de los 7 pacientes del grupo A en los cuales esa enzima se dosificó.

REFERÊNCIAS

01. Goudouzian NG, Gelb C - Histamine release from the administration of suxamethonium and atracurium in adolescent. *Pediatric Anesthesia*, 1991; 1:41-45.
02. Walkins J - Anaphylactoid reactions to IV substances. *Br J Anaesth*, 1979; 51:51-60.
03. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Vervloët D et al . . Accidents anaphylactoides graves perianesthésique. *Ann Fr Anesth Réamin*, 1985; 4: 30-46.
04. Watkins J - Histamine release and atracurium. *Br J Anaesth*, 1986; 58:195-225.
05. Duarte DF - Reações adversas do tipo alérgico no período perianestésico. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990; 40:359-373.
06. Dundee JW, McDonald JR, Clarke RSJ - Frequency of atopy and allergy in an anesthetic patient population. *Br J Anaesth*, 1978; 56:793-798.
07. Fisher McD, Outhred A, Bowey CJ - Can clinical anaphylaxis to anesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth*, 1987; 59:690-692.
08. Fisher McD - The diagnosis of acute anaphylactoid reaction to anesthetic drugs. *Anaesth Intens Care*, 1991; 9:235-241.

09. Walkins J, Clarke RSJ, Fee JPH - The relationship between report atopy or allergy and immunoglobulins: a preliminary study, *Anaesthesia*, 1981 ; 36:582-585.
10. Hummer-Sigiel M, Bois JP, Mata E et al - Anesthésique généraux: benzodiazepines, neuroleptique, morphiniques, in: Laxenaire MC, Voutrín DA (editores), *Les risque allergique en Anesthésie-reanimation*. Paris, Masson, 1990; 50.
11. Schwartz LB - Mediators of human mast cells and human mastcells subset. *Annals of allergy*, 1987; 58:226-237.
12. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS et al - Triptase levels as an indicator of mast cells ativation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Medm*, 1987; 316:1622-1626.
13. Moudgil GC - Anaesthetic and allergic drug reaction. *Can Anaesth Soc J*, 1986; 33:400-414.
14. Fisher M - Intradermal testing after anaphylactoid reaction to anesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intens Care*, 1984; 12:115-120.
15. Moneret-Vautrin DA, Mouton C, Pupil P et al - Tests cutanés et tests in vitro, in: Laxenaire MC, Moneret-Voutrín DA (editores), *Les risque allergique en anesthésie et réanimation*, Paris, Masson, 1990; 89.
16. Grundbacher FJ - Causes of variation in serum IgE levels in normal population. *J Allergy Clin Immunol*, 1975; 56: 104-111.
17. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Hummer-Sigiel et al - Facteurs favorisant et aggravant lés reaction anaphylactoides, in: Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA (editores), *Les rieke allergique en anesthésie et réanimation*, Paris, Masson, 1990; 40-41.
18. Galletly DC, Treuren BC - Anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Anaesthesia*, 1985; 40: 329-333.
19. Laxenaire MC, Khamel L, Heravi Z et al - Histaminolibération non spécifique et propofol. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1987; 6: 230-232.
20. Sear MR, Chow CM, Morseth DJ - Serum total IgE in normal subjects and the influence of a family history of allergy, *Clinical Allergy*, 1980; 10: 423-431.
21. Watkins J - Tests in vivo and in vitro of hypersensitivity response, in: Walkins J, Levy CJ (editores), *Guide to immediate anaesthetic reations*. Butterworths, London, 1988; 105.
22. Fisher DM - Statistics in anesthesia, in: Miller RD. *Anesthesia*, 2^a Ed, Churchill-Livingstone, New York, 1986; 1:185-221.
23. Orren A, Dowdle EB - Effects of sex and age on serum IgE concentration in three ethnic groups. *Int Archs Allergy Appl Immun*, 1975; 48: 824-835.
24. Hummer-Sigiel M, Laxenaire MC, Widmer S - Description clinique des reactions anaphylactoid peranesthésique, in: Laxenaire MC, Moneret-Voutrín DA (editores), *Les risque allergique en anesthésie-réanimation*, Paris, Masson, 1990; 40.
25. Laroche D, Lefrançois C, Gerald JL et al - Early diagnosis of anaphylactoid reaction to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 611-614.
26. Irani AMA, Schwartz LB - Mast-cell heterogeneity. *Clinical and Experimental Allergy*, 1989; 19: 143-155.
27. William WR, Shale DJ - In vitro displacement of vasoactive mediators from plasma proteins: a possible mechanism for pseudoallergic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*, 1992; 69:508-510.