

Reações de Hipersensibilidade a Anestésicos Gerais Venosos

M. J. Conceição¹

Conceição M J — Hypersensitivity reactions to intravenous anesthetics

Hypersensitivity reactions to intravenously administered induction agents, or anesthetics are very uncommon. However, since they can be very severe and may have a fatal outcome if not treated promptly and correctly, their occurrence should be documented for the benefit of both the anesthesiologist and the patient.

Although uncommon, the allergic reactions to drugs administered during anesthesia represent an unpredictable and occasionally life threatening event. No patient is immune to the development of an allergic reaction and the risk increases with a previous history of chronic reactions.

The hypersensitivity reactions to intravenous agents range from a transient skin rash to severe anaphylactic shock. The clinical features of these reactions are predominantly due to the release of histamine and can be reproduced by the injection of histamine.

Pretreatment with H₁ and H₂ antagonists in high-risk patients may reduce the likelihood of these patients developing significant allergic reactions. When severe allergic reactions occur aggressive and prompt treatment, including intravenous epinephrine, is necessary to minimize morbidity and mortality.

The determination of the drug responsible for the allergic reaction is an important fact for the patient who is likely to require repeated anesthetics

Key-Words: ANESTHETICS: venous; IMMUNOLOGIC REACTIONS

Hoje, está fora de dúvida, a possibilidade do desenvolvimento de reações alérgicas no transoperatório cujas causas podem ser as drogas utilizadas durante o ato anestésico-cirúrgico. A incidência de reações alérgicas durante a anestesia parece estar aumentando^{1, 2, 3}. Desta forma o interesse envolvendo reações adversas provocadas pelo sistema imunológico cresceu, notadamente com a introdução de novos agentes venosos não barbitúricos.

Uma reação alérgica ou anafilática pressu-

põe uma experiência prévia com o agente causador. Muitas vezes as drogas venosas provocam a reação na primeira vez. O termo "histaminóide" aplicado a estas reações não é adequado, visto que outras substâncias químicas são liberadas endogenamente além da histamina. O termo "hipersensibilidade" ou "anafilactóide" são mais apropriados nestes casos de reações idiossincrásicas⁴.

Qualquer paciente, ao qual se administrou uma droga venosa, pode sofrer uma reação alérgica de forma imprevisível. Apesar desta imprevisibilidade, um paciente com história de atopia (asma, alergia a medicamentos, fungos etc.) é mais susceptível de uma reação alérgica aos anestésicos venosos⁵. Esta susceptibilidade é o reflexo genético primário de uma predisposição deste paciente para formar, em grande quantidade, anticorpos específicos (IgE) que em indivíduos normais existem em pequenas quantidades no plasma^{4, 6}.

¹ Chefe do Serviço de Anestesiologia e Inaloterapia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC. Membro do CET/SBA da Fundação Hospitalar de Santa Catarina

Correspondência para Mário José da Conceição
Rua Secundino Peixoto, 149
88000 - Florianópolis, SC

Recebido em 22 de junho de 1986
Aceito para publicação em 2 de agosto de 1986
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A história de administração sem problemas de uma droga venosa não elimina a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade em uma segunda exposição.

O sistema imunológico

1. Linfócitos

Os linfócitos são células fundamentais nas respostas imunológicas. São elas que "reconhecem" e respondem especificamente ao antígeno. Os linfócitos não são células estáticas, circulam continuamente através da corrente sanguínea para os linfonodos e vasos linfáticos e retornam à corrente circulatória pelo ducto torácico. Existem dois tipos de linfócitos: o tipo B e o tipo T. Apesar de morfologicamente idênticos e semelhantes em número, eles diferem quanto ao local onde são produzidos e no seu papel na resposta imune. Os linfócitos T são gerados no timo a partir de precursores provenientes do fígado fetal e medula óssea no adulto⁷. Os linfócitos tipo B são gerados nos órgãos hematopoiéticos fetais e do adulto. As células B executam o papel de reconhecer o antígeno e produzir anticorpos contra ele. As células tipo T regulam a atividade das células B, aumentando ou diminuindo seu poder, e produzem ainda, linfócitos "citotóxicos" capazes de destruir células agressoras. Os linfócitos T podem produzir elementos capazes de ativar outras células, como os macrófagos, para participarem da resposta imunológica. Mas esta divisão não é estanque. Linfócitos B e T atuam simultaneamente e de forma fundamental em todo o mecanismo imunológico⁷.

2. Antígenos e anticorpos

Antígenos são moléculas reconhecidas como elementos estranhos pelo organismo. Os anticorpos são moléculas protéicas formadas de duas cadeias polipeptídicas pesadas (chamadas H) e duas leves (chamadas L). Estas cadeias se dispõem na forma aproximada de um Y (letra Y). Os braços do Y são as regiões químicas da molécula "reconhecedoras" do antígeno e onde ele se ligará. Este "reconhecimento" se fará por intermédio de seqüências de aminoácidos que coincidem com aquelas do antígeno. Uma variedade grande de anticorpos já foi descrita: IgM, IgG, IgE, IgD. Estas classes de aminoácidos diferem na porção pesada (H) de suas moléculas. A interação antígeno-anticorpo forma um complexo, porém é reversível, e o

maior ou menor poder de ligação é dependente do melhor ou pior ajustamento entre os sítios de ligação química do anticorpo e do antígeno. Uma complicação a mais neste fenômeno é que moléculas de anticorpos são excelentes antígenos. Isto, muitas vezes, faz com que outros anticorpos "reconheçam" em algum "colega" um antígeno.

3. Teoria dos clones

Um linfócito só responde a um antígeno estranho se ele possuir um sítio receptor específico para reconhecer aquele antígeno. Sabe-se que as moléculas que reconhecem e se combinam com os antígenos são os anticorpos e estão na superfície das células atuando como receptores para os antígenos. A teoria dos clones subentende que cada linfócito é específico e possui em sua superfície moléculas de anticorpos de um tipo (ou especificidade), de modo que cada célula pode responder a poucos (ou apenas um) antígenos. Quando o linfócito encontra o antígeno, a célula é estimulada e se multiplica formando clones, isto é, um grupo de células exatamente iguais àquelas originais. Se for um linfócito tipo B, as células do clone produzirão grande quantidade de anticorpos para o mesmo antígeno específico. Algumas células do clone, porém, podem não produzir anticorpos, mas persistir como células de "memória imunológica" e serão reativadas pelo mesmo antígeno em uma segunda oportunidade⁷.

Mecanismo das reações alérgicas

Podemos classificar os mecanismos responsáveis por reações alérgicas durante ou após a administração de uma droga venosa^{2, 8} em quatro grupos. Nada impede a concorrência de mais de um mecanismo de ação na produção de uma reação alérgica:

1. Hipersensibilidade tipo I (anafilática).
2. Ativação do Sistema do Complemento. (Via clássica).
3. Ativação Alternativa do Sistema do Complemento.
4. Reação anafilactóide (liberação de histamina).

1. Anafilaxia ou hipersensibilidade do tipo I

A reação anafilática requer a exposição prévia à droga ou outra substância com radicais químicos semelhantes, com a produção de anticorpos. Esta exposição inicial estimula os linfó-

citos a produzirem anticorpos (IgE) específicos contra a droga. Estes anticorpos se ligarão aos receptores nas membranas celulares dos mastócitos teciduais e dos basófilos circulantes no plasma. Mastócitos e basófilos ligados a anticorpos estão "sensibilizados" e capazes de participar de uma reação anafilática se estimulados. Este estímulo é dado por uma segunda exposição à droga. Os mastócitos e basófilos liberam então grânulos contendo mediadores químicos produtores de efeitos farmacológicos responsáveis pelas manifestações clínicas da reação alérgica ((Figura 1).

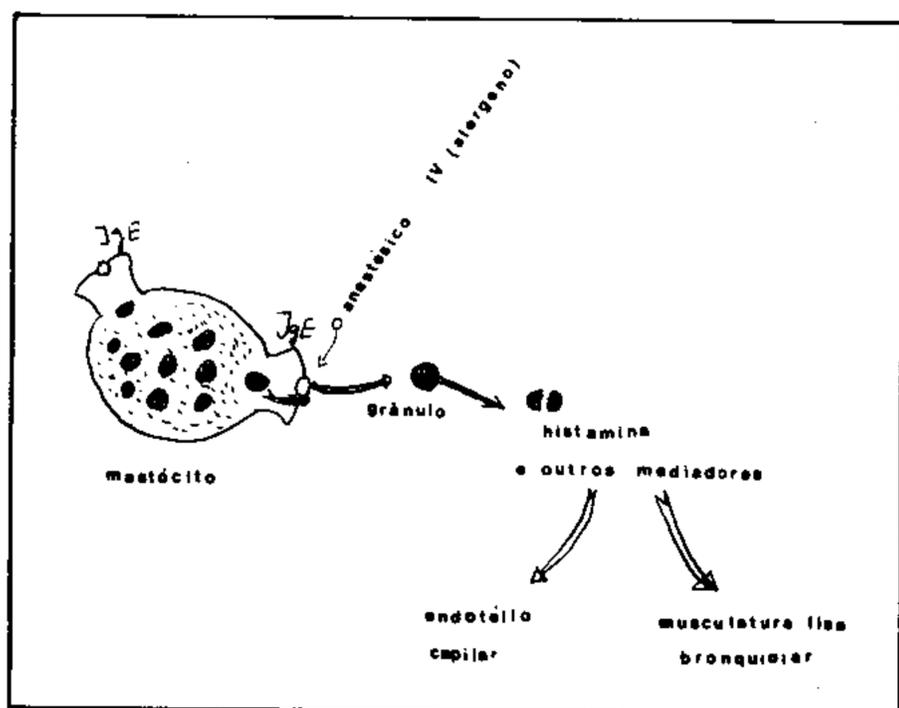


Fig. 1 Modelo esquemático aproximado do que acontece numa reação anafilática. O antígeno se fixa à parede do mastócito através da imunoglobulina (IgE) criando condições de liberação dos grânulos.

A histamina é o mais conhecido e importante agente químico liberado pelos grânulos². Ela atua em receptores específicos H_1 e H_2 . Os receptores H_1 são responsáveis pela ação sobre a musculatura lisa e os H_2 pelos efeitos cardiovasculares. A histamina dilata as arteríolas terminais, aumenta a permeabilidade capilar com perda do líquido intravascular e causa contração da musculatura lisa dos brônquios. Para o lado cardíaco, a histamina produz bloqueio na condução átrio-ventricular e disritmias ventriculares.

Os eosinófilos são os protetores naturais contra as substâncias liberadas pelos mastócitos e basófilos. Especificamente, os eosinófilos contêm histaminase (inativa a histamina), arilsulfatase B (inativa a "slow react substance") e fosfatase D (inativa o fator ativador de plaquetas)².

A "slow react substance" (SRS) da reação anafilática foi recentemente identificada como

leucotriene C^5 . A leucotriene C e outras leucotrienes são produzidas endogenamente a partir do ácido araquidônico, precursor de prostaglandinas. A SRS da anafilaxia tem importância clínica muito grande para os anesthesiologistas: ela atua especificamente contraindo a musculatura lisa das pequenas vias aéreas sendo mais potente neste mister do que a histamina.

2. Ativação do sistema de complemento

O sistema do complemento dividido em quatro partes funcionais: duas vias de ativação (a clássica e a alternativa), um mecanismo de amplificação (aumenta a ativação das vias) e uma via efetora final comum da qual derivam as atividades biológicas, se constitui de nove proteínas globulínicas designadas de C_1 a C_9 .

A ativação deste sistema pressupõe uma interação da droga com os anticorpos circulantes IgG e IgM. Esta interação anticorpo-droga desencadeia um mecanismo de cadeia tipo cascata, começando com a ativação da proteína complemento C_1 . Os produtos desta cascata têm funções biológicas específicas. Por exemplo, as proteínas C_3 e C_5 ativadas são anafilotoxinas capazes de induzir a liberação de grânulos nos mastócitos ou mesmo a lise com liberação de mediadores químicos⁷. Ao contrário da reação anafilática, uma reação alérgica, devido a ativação do sistema complemento, não necessita uma sensibilização prévia, podendo ocorrer durante a primeira exposição ao agente⁹.

3. Via alternativa de ativação do complemento

Nesta via, a ativação do sistema do complemento se processa diretamente na proteína C_3 pela substância, sem a presença de anticorpos específicos. A ativação da proteína C_3 resulta na liberação dos grânulos dos basófilos e mastócitos. As consequências são as mesmas, como se tivéssemos desencadeado o processo pela via clássica.

4. Reação anafilactóide

Neste tipo de reação alérgica, ocorre uma estimulação direta da substância sobre os mastócitos e basófilos, com a liberação dos grânulos de histamina e mediadores químicos. Entre os fatores principais predispondo a este tipo de reação, temos: os genéticos (atopia crônica), anormalidades no sistema do complemento e exposições frequentes às drogas desencadeadoras do problema. As manifestações clínicas da reação anafilactóide são indistinguíveis daquelas da anafilaxia ou ativação do sistema do complemento. Porém, a

liberação de histamina não é dependente de uma exposição prévia ou da presença de anticorpos específicos¹⁰. É provável que reações anafilactóides subclínicas ocorram após a administração de drogas venosas capazes de estimular a produção de histamina. A magnitude da liberação de histamina durante uma reação anafilactóide está relacionada à dose empregada da droga e à velocidade e/ou frequência da administração. Uma injeção rápida por via venosa provocará, mais facilmente, uma liberação de grânulos dos mastócitos e basófilos, do que uma infusão lenta². Mesmo em pacientes sem uma história de alergia, a magnitude das mudanças hemodinâmicas após a administração venosa de morfina está diretamente associada à liberação de histamina induzida pela droga e a concentração plasmática deste autacóide^{11, 12}.

Manifestações clínicas de uma reação alérgica

As manifestações clínicas de uma reação alérgica são muito variáveis. Muitos são os fatores determinantes da gravidade dos sintomas. Entre eles temos a quantidade de droga injetada, reatividade de mastócitos e basófilos, resposta da musculatura lisa bronquiolar e vascular e a atividade autonômica. O equilíbrio entre o sistema autônomo simpático e parassimpático pode determinar a gravidade de uma reação alérgica, como se resume na Figura 2.

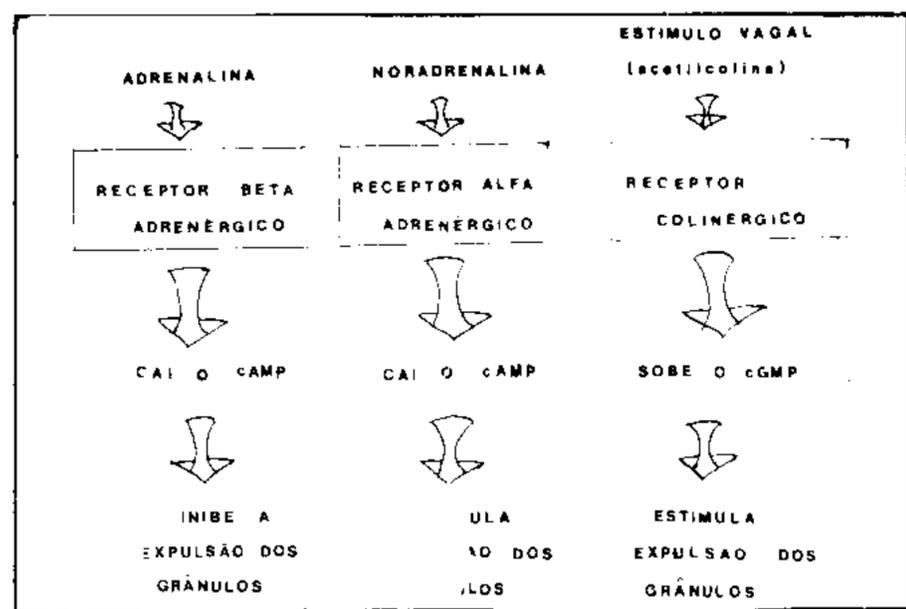


Fig. 2 Como o Sistema Nervoso Simpático pode influir na reação de hipersensibilidade.

O estado emocional pode determinar manifestações de hipersensibilidade (urticária, crise asmática)⁵.

As manifestações de uma reação alérgica induzida pela injeção de uma droga atingem a intensidade máxima em menos de 30 min após a sua injeção. Estas manifestações clínicas são determi-

nadas pela liberação dos mediadores químicos, especialmente a histamina (Tabela I).

Tabela I – Mediadores químicos liberados pelos grânulos. Suas principais ações farmacológicas.

Mediadores químicos	Ações farmacológicas
Histamina	Aumento permeabilidade capilar
Slow React Substance	Broncoconstrição
Fator Quimiotáxico (ECF e NCF) (eosinófilo e neutrófilo)	Atração de eosinófilos e neutrófilos
Fator Ativador de Plaquetas (FAP)	Agregação plaquetária e liberação de grânulos
Prostaglandinas	Broncoconstrição (PGD ₂ e PGF ₂) Broncodilatação (PGE ₁ e PGE ₂)

A reação mais comum e imediata é o eritema tipicamente localizado na face, dorso e braços. Podem aparecer pápulas e edema palpebral. Se o edema ocorre na laringe e outras estruturas da via aérea a situação pode se tornar especialmente dramática. A hipotensão arterial reflete a perda do líquido vascular para o extravascular, pela ação da histamina sobre a permeabilidade capilar. Uma película de um milímetro de líquido subcutâneo através do organismo representará uma redução no volume vascular de aproximadamente 1,5 l¹³. A taquicardia acompanha a hipotensão arterial e reflete o efeito cronotrópico da liberação endógena de catecolaminas induzidas pela histamina. Além disto a histamina no músculo cardíaco pode ser responsável por disritmias e retardo no sistema de condução no nóculo átrio-ventricular⁴. O broncoespasmo, quando chega a ocorrer, se constitui em situação que coloca em risco a vida do paciente, caso não seja prontamente contornado. As mortes provocadas por reações alérgicas geralmente são determinadas por hipoxemia arterial em virtude de broncoespasmo grave. Outros sintomas como vômitos e dores abdominais (em pacientes acordados) refletem o aumento do peristaltismo. Podem ocorrer distúrbios da coagulação, leucopenia e hipotermia. Pode ser enganoso imaginar que a anestesia geral inalatória protege contra o desenvolvimento de reações alérgicas¹⁵. Determinados anestésicos, como a quetamina e o halotano, podem modificar as respostas alérgicas, notadamente no aparelho respiratório por suas ações broncodilatadoras¹⁶. Os anestésicos inalatórios como o halotano deprimem diretamente os mecanismos imunológicos ou de forma indireta atuando sobre o sistema hormonal. Esta depressão, no entanto, é de curta duração e desprezível no sentido de bloquear uma reação alérgica do ponto de vista imunológico¹⁷.

Drogas venosas e reações alérgicas

Reações alérgicas durante a anestesia têm sido descritas após a administração de várias classes de drogas venosas, barbitúricos, narcóticos, quetamina, propanidida, althesin, diazepam. O etomidato está livre desta acusação, por enquanto¹⁸.

1. Barbitúricos

Apesar de raras, já se descreveu seis reações fatais numa série de quarenta e cinco reações alérgicas ao tiopental sódico¹⁹. As reações alérgicas após o uso de barbitúricos podem ser anafiláticas²⁰ ou anafilactóides²¹. Normalmente ocorreram em pacientes com história prévia de atopia²². Relatos²³ descrevendo seis administrações repetidas de tiopental sódico a paciente asmático, que desenvolveu uma reação alérgica grave na sétima administração, são de alguma forma preocupantes. Neste paciente houve uma redução brusca na concentração dos anticorpos IgE, uma e até quatro horas após o episódio alérgico, sem se alterarem as proteínas plasmáticas do complemento C₃ e C₄, confirmando uma reação anafilática. Há descrito um caso de reação alérgica, do tipo anafilática, ao tiopental em paciente com alergia prévia a peixe²⁴. Este paciente recebeu anestesia com tiopental em três ocasiões sem problemas. Na quarta oportunidade desenvolveu broncoespasmo grave, hipotensão arterial e eritema generalizado. Existem ainda dois outros casos descritos²⁵ de reações de hipersensibilidade ao tiopental sódico. No primeiro, apenas 100 mg foram administrados para se obter sedação após uma raqui-anestesia. E no segundo uma parada cardíaca após 300 mg de tiopental para a indução de uma anestesia geral em paciente de 49 anos, que após o barbitúrico desenvolveu tosse, broncoespasmo grave, eritema generalizado, hipotensão arterial, cianose e a parada cardíaca. Os pacientes não tinham história prévia de atopia. O uso de drogas que possam ter em sua composição malonil-uréia, radicais semelhantes (sensibilidade cruzada), ou outras como a ocitocina²⁷, devem ser levados em consideração no pré-operatório, como possíveis fatores sensibilizantes²⁶.

A forma mais comum de reação alérgica ao tiopental é a reação anafilactóide. Apesar de algumas exceções^{23, 28}, a comprovada liberação de histamina e a ausência de mudanças na concentração plasmática dos anticorpos IgE confirmam isto²⁰. O emprego de barbitúricos, para sedar pacientes submetidos a anestésias espinais, pode ser tornar perigoso se houver o desenvolvi-

mento de uma reação alérgica grave. O bloqueio simpático normalmente acompanhando estes procedimentos e a diminuição da liberação da adrenalina endógena da glândula supra-renal são fatores agravantes das manifestações clínicas. O bloqueio simpático acentua a hipotensão arterial prejudicando, em parte, o mecanismo de vasoconstrição compensatória, e o bloqueio da glândula supra-renal reduz a concentração intracelular de ADP e com isto diminui a liberação dos mediadores químicos^{5, 25, 27}.

Hipnoanalgésicos

Entre os hipnoanalgésicos, a morfina libera histamina com reações locais tipo eritema ou efeitos sistêmicos incluindo a vasodilatação periférica e hipotensão arterial. Existe uma relação direta entre a concentração plasmática de histamina após o emprego da morfina, por via venosa, e a queda na resistência vascular periférica e pressão arterial média¹¹. Não existe caso descrito de broncoespasmo após o uso de morfina. Com a meperidina, a reação anafilática é conhecida²⁹, após comprovação laboratorial pela dosagem dos anticorpos IgE específicos. O paciente não tinha história de atopia, porém, utilizava codeína como supressor de tosse. O quadro clínico foi acompanhado de urticária, broncoespasmo, hipóxia, hipotensão arterial e parada cardíaca, um minuto após a administração de 25 mg de meperidina. Não se conhecem casos de reações alérgicas, até o momento, envolvendo outros hipnoanalgésicos^{12, 13, 30, 31, 32}.

Quetamina

O uso de quetamina, acompanhado de reações de hipersensibilidade, é raro. No entanto, alguns casos esporádicos despontam na literatura nacional e internacional, associando esta droga a reações de hipersensibilidade, quase sempre em pacientes pediátricos^{33, 34}. As reações são do tipo anafilactóides. A liberação de histamina após o uso de quetamina em pacientes, também, é um fato já demonstrado^{35, 36}.

Os solventes

Entre os solventes dos vários princípios ativos farmacológicos usados em anestesiologia, o cremofor (óleo de rícino polietilado) é o grande responsável por reações de hipersensibilidade. São diluídos com ele o diazepam, o althesin e a propanidida. O propilenoglicol, diluente do etomidato, não desencadeia reações de hipersensibi-

lidade, porém, aumenta a incidência de flebitis e dor à injeção³⁷. Estudos demonstram^{18, 31} que as reações alérgicas ao diazepam desaparecem quando o cremofor é substituído pelo propilenoglicol. E o uso do diazemuls (água e óleo) reduz a incidência de dor e flebite em mais de 70% das administrações, se comparado ao propilenoglicol, porém, encarece o produto³⁷. Assim, podemos prever um risco maior no uso de anestésicos venosos, cujo diluente é o cremofor.

Não existem casos descritos de reações alérgicas ao etomidato. A não ser os casos de flebitis atribuíveis à ação do diluente sobre as veias^{38, 39}. Quanto ao althesin e à propanidida a literatura traz muitas referências^{10, 40, 41} de reações de hipersensibilidade, porém, nenhum destes produtos é comercializado no Brasil.

Profilaxia

Em pacientes nos quais se conhece uma história de hipersensibilidade a drogas ou reações alérgicas de outras origens, recomenda-se o uso profilático^{2, 8} de antagonistas dos receptores H₁ (difenidramina) por via oral ou muscular na dose de 0,5 a 1 mg.kg⁻¹ e antagonistas dos receptores H₂ (cimetidine) 4 a 6 mg.kg⁻¹ por via oral. A combinação da difenidramina com cimetidine diminui os efeitos hemodinâmicos da administração da morfina no homem, mas o uso de uma ou outra droga isolada provoca reduções destes efeitos¹¹. Além do emprego de inibidores H₁ e H₂, é prudente administrar as drogas venosas lentamente nas doses menores possíveis, evitando-se concentrações plasmáticas elevadas, que possam estimular a liberação de grânulos dos mastócitos e basófilos. Se o paciente sabidamente sofreu problemas anafilactóides ou anafiláticos com determinado anestésico venoso, evitar, sempre que possível, o seu emprego uma segunda vez, substituindo-o por outro com menor poder de desencadear reações alérgicas. Por exemplo, substituir o tiopental por etomidato³⁹.

Diagnóstico

Sem uma história adequada e testes de laboratório, é impossível confirmar uma reação alérgica, determinar seu mecanismo e identificar a substância responsável. Os testes de laboratório incluem a dosagem de anticorpos IgE e as proteínas do complemento C₃ e C₄. Um método relativamente recente e sofisticado é a dosagem da histamina pelo radioimunoensaio, porém de custo bastante elevado⁸.

Os testes sugerem a ocorrência de uma reação alérgica, mas, não identificam a droga causadora. A identificação da droga é importante para advertir o paciente do problema de uma administração futura. Quando se usa polifarmácia, a identificação do agente causador é, praticamente, impossível. A responsabilidade da identificação da(s) droga(s) causadora(s) da reação alérgica é da alçada do imunologista. Apenas citaremos nesta revisão, os testes "in vivo" e "in vitro" que podem ser efetuados para esta identificação (Tabela II).

Tabela II – Testes laboratoriais possíveis na identificação da hipersensibilidade.

"In vivo"	"In vitro"
Teste Intradérmico	Teste de inibição de IgE
Dosagem de C ₃ e C ₄	Teste de liberação da histamina dos leucócitos
Dosagem histamina	RAST – Teste radioalergoadsorvente

Tabela III – Medidas principais no tratamento da reação de hipersensibilidade.

1. Oxigênio 100%
2. Reposição volêmica (cristalóides)
3. Difenidramina IV (0,5 – 1 mg.kg⁻¹)
4. Adrenalina IV (5 µg.kg⁻¹)
5. Aminofilina IV (3-5 mg.kg⁻¹ = broncoespasmo)
6. Simpaticomiméticos (manter pressão arterial)
7. Corticoesteróides (?)
8. Atropina (?)

Nestes testes, não se deve descartar os diluentes como agentes causais⁶.

Para o anestesiolegista, a clínica é o único e principal elemento no diagnóstico e a atuação deve ser pronta e eficiente, pois o resultado poderá ser fatal.

Tratamento

O tratamento de uma reação alérgica grave baseia-se em três princípios: corrigir a hipoxia, inibir novas liberações de agentes químicos e repor o líquido intravascular¹³.

A administração de oxigênio pode ser feita por cateter nasal ou máscara (durante anestésias regionais ou venosas sem tubagem) mas, em presença de cianose acompanhando dificuldades respiratórias graves a tubagem traqueal é necessária^{6, 28}.

A adrenalina aumenta os níveis intracelulares de ADP e desta forma diminui a liberação de

novos mediadores químicos, além de promover broncodilatação. A administração de aminofilina pode ser útil no manuseio do broncoespasmo e o uso de aminas simpaticomiméticas auxiliam na manutenção da pressão arterial.

O emprego de corticóides é controverso. Para alguns autores, os corticoesteróides não têm lugar no tratamento das reações alérgicas, já que não bloqueiam os antígenos na sua interação com os anticorpos e não evitam a liberação dos mediadores químicos nos basófilos e mastócitos⁵. Outros, no entanto, continuam defendendo o emprego de corticóides (hidrocortisona) como uma forma útil de combate às manifestações clínicas das reações alérgicas^{10, 25, 27, 41}.

Qualquer paciente anestesiado pode ser vítima de uma reação alérgica em consequência das drogas a ele administradas.

Não apenas anestésicos venosos, mas anesté-

sicos locais, relaxantes musculares, protamina, sangue, substitutos do plasma etc., bem como estas drogas podem exibir reações adversas do tipo cruzadas entre si e com anestésicos venosos. Quanto maior o número de drogas empregadas mais difícil é a identificação do agente causal. O uso prévio de inibidores de receptores H₁ e H₂ auxiliam, mas não evitam, no aparecimento das reações alérgicas em pacientes com história de atopia.

O tratamento deve ser imediato e agressivo para se reduzir a morbidade e a mortalidade. A orientação ao paciente para a identificação da droga responsável é de fundamental importância para a sua integridade física, e se porventura houver uma administração futura.

Apesar de tudo, se compararmos o número de anestésias administradas com o número de reações alérgicas graves, chegaremos à conclusão da raridade destas situações.

Conceição M J — Reações de hipersensibilidade a anestésicos gerais.

As reações de hipersensibilidade aos anestésicos venosos são raras. Entretanto, levando-se em conta que elas podem ser muito graves e até fatais, se não forem tratadas de maneira agressiva e correta, a sua ocorrência deve ser bem documentada para o benefício de anesthesiologistas e pacientes.

Mesmo raras, as reações alérgicas aos agentes venosos são imprevisíveis, e nenhum paciente está imune ao desenvolvimento destes problemas, que são mais graves nos pacientes portadores de uma história prévia de atopia.

Os mecanismos podem ser de quatro tipos: reação anafilática, ativação da via do complemento, ativação da via alternativa do complemento e a reação anafilactóide. Clinicamente os sintomas são os mesmos, quaisquer que sejam os mecanismos desencadeadores da reação alérgica. Estes sintomas variam desde um "rash" cutâneo até o choque anafilático. A sintomatologia clínica se deve à liberação da histamina dos mastócitos e basófilos, porém outros mediadores químicos podem estar envolvidos.

O uso no pré-anestésico de bloqueadores dos receptores H₁ e H₂ pode ser de utilidade para reduzir o risco e a gravidade das reações alérgicas em pacientes sabidamente atópicos. Quando ocorre uma reação de hipersensibilidade o tratamento inclui a reposição volêmica, o uso de bloquea-

Conceição M J — Reacciones de hipersensibilidad a anestésicos generales intravenosos.

Las reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos generales intravenosos son de cierta forma raras. Entre tanto, llevándose en cuenta que ellas pueden ser muy graves e incluso fatales, si no son tratadas de forma agresiva y correcta, su ocurrencia debe ser bien documentada para el beneficio de anesthesiologistas y pacientes.

Aunque raras, las reacciones alérgicas a los agentes intravenosos son imprevisibles y ningun paciente está inmune (de alguna forma) al desenvolvimiento de estos problemas, que son más graves en pacientes portadores de una previa historia.

Los mecanismos pueden ser de cuatro tipos: reacción anafiláctica, activación de la vía de complemento, activación de la vía alternativa de complemento y la reacción anafilactóide. Clínicamente, los síntomas son los mismos, cualquiera que sean los mecanismos desencadenadores de la reacción alérgica. Estos síntomas varían desde un rash cutáneo hasta el choque anafilático. La sintomatología clínica casi toda se debe a la liberación de la histamina de los mastócitos y basófilos, sin embargo, otros mediadores químicos pueden estar involucrados.

El uso en el preanestésico de bloqueadores de los receptores H₁ y H₂ puede ser de utilidad para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones alérgicas en pacientes sabidamente atópicos. Cuando ocurre una reacción de hipersensibilidad, el

dores de receptores da histamina e até adrenalina venosa, pois só assim reduziremos a morbidade e mortalidade do quadro que se instalou.

tratamiento incluye la reposición volémica, el uso de bloqueadores de receptores de la histamina como también la adrenalina endovenosa, pues, solo así reducirémos la morbilidad y la mortalidad del cuadro que se instaló.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso; REAÇÕES IMUNOLÓGICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher M McD — Intradermal Testing in the Diagnosis of Acute Anaphylaxis During Anaesthesia — Results of Five Years Experience. *Anaesth Int Care* 1979; 51: 58-61.
2. Watkins J — Anaphylactoid Reactions to IV Substances. *Br J Anaesth* 1979; 51: 51-60.
3. Fee J P H, McDonald J R, Clarke R S J — The Incidence of Atopy and Allergy in 1000 Preanesthetic Patients. *Br J Anaesth* 1978; 50: 74.
4. Whitwam J G — Adverse Reactions to IV Induction Agents. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 677-687.
5. Stoelting R K — Allergic Reaction During Anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62: 341-356.
6. Watkins J, Udnoon S, Appleyard T N, Thornton J A — Identification and Quantification of Hypersensitivity Reactions to Intravenous Anaesthetic Agents. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 457-461.
7. Owen J J T — The Immune System — Some Basic Concepts. *Br J Anaesth* 1979; 51: 3-6.
8. Beaven M A — Anaphylactoid Reactions to Anesthetic Drugs. *Anesthesiology*, 1981; 55: 3-5.
9. Williams B D — The Complement System. *Br J Anaesth*, 1979; 51: 7-11.
10. Thornton J A — The Problem of Histamine in Anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1-2.
11. Philbin D M, Moss J, Akins C W, Savarese J J — The Use of H₁ and H₂ Histamine Antagonists with Morphine Anesthesia: a double-blind study. *Anesthesiology* 1981; 55: 292-296.
12. Rosow C E, Moss J, Philbin D M, Savarese J J — Histamine Release During Morphine and Fentanyl Anesthesia. *Anesthesiology*, 1981; 56: 93-96.
13. Fischer M McD — Blood Volume Replacement in Acute Anaphylactic Cardiovascular Collapse Related to Anesthesia. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 1023-1028.
14. Moss J, Fahny N R, Sunder N, Beaven M A — Hormonal and Hemodynamic Profile of an Anaphylactic Reaction in Man. *Circulation* 1981; 63: 210-213.
15. Velasquez J L, Gold M I — Anaphylactic Reaction to Cephalotin During Anesthesia. *Anesthesiology*, 1975; 43: 476-478.
16. Barnett A S, Hirshman C A — Anaphylactic Reaction to Cephapirin During Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 337-338.
17. Walton B — Effects of Anaesthesia and Surgery on Immune Status. *Br J Anaesth* 1979; 51: 37-43.
18. Huttel M S, Schon O A, Stoffersen E — Complement-Mediated Reaction to Diazepam with Cremofor as Solvent. *Br J Anaesth* 1980; 52: 77-79.
19. Watkins J, Clark S J — Report of a Symposium: Adverse Responses to Intravenous Agents. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 1159-1164.
20. Clark M M, Cockburn H A — Anaphylactoid Response to Thiopentone. *Br J Anaesth*, 1971; 43: 185-189.
21. Hirshman C A, Peters J, Cartwright-Lee I — Leucocyte Histamine Release to Thiopental. *Anesthesiology*, 1982; 56: 64-67.
22. Dundee J W, Fee J P H, MacDonald J R, Clarke S J — Frequency of Atopy and Allergy in an Anaesthetic Patient Population. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 793-798.
23. Lilly J K, Hoy R H — Thiopental Anaphylaxis and Reagin Involvement. *Anesthesiology* 1980; 53: 335-337.
24. Etter M S, Henrich M, MacKenzie C F — Immunoglobulin E Fluctuation in Thiopental Anaphylaxis. *Anesthesiology* 1980; 52: 181-183.
25. Blosen R, Rosayro A M, Cohen P J — Allergic Reaction to Thiopental. *Anesth*, 1981; 8: 13-17.
26. Puppo F et al — Effect of Single Oral Dose of Phenobarbitone on Lymphocyte Blastogenic Response in Man. *Br J Anesth* 1980; 52: 1205-1207.
27. Giuffrida G J, Singh S, Bizzarri D V — Anaphylaxis to Thiopental or Oxytocin. *Anesth Rev*, 1981; 8: 30-33.
28. Beamish D, Brown D T — Adverse Response to IV Anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 55-57.
29. Levy J H, Rockoff M A — Anaphylaxis to Meperidine. *Anesth Analg*, 1982; 61: 301-302.
30. Flacke W E et al — Plasma Histamine Levels During Sufentanil Anesthesia for Coronary Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg*, 1983; 62: 245-246.
31. Tomichek R C, Rosow C E, Philbin D M, Moss J — Diazepam-Fentanyl Interaction Hemodynamic and Hormonal Effects in Coronary Artery Surgery. *Anesth Analg*, 1983; 62: 881-884.
32. Moldenhauer C C, Griesemer R W, Hug C C — Hemodynamic Changes During Rapid Induction of Anesthesia with Alfentanil. *Anesth Analg*, 1983; 62: 245.
33. Matieu A, Goudsouzian N, Snider M T — Reaction to Ketamine: Anaphylactoid or Anaphylactic? *Br J Anaesth* 1975; 47: 624-627.
34. Silva Jr C A — Reação Alérgica à Ketamine. *Rev Bras Anest*, 1974; 24: 172-173.
35. Cavalcante F L M — Alteração do Nível da Histamina no Sangue Total após Administração Venosa de Quetamina no Homem. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 13-21.
36. Zsigmond E K, Domino E F — Ketamine: Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics and Current Clinical Uses. *Anesth Rev* 1980; 7: 13-33.
37. Olesen S A, Hüttel M S — Local Reaction to IV Diazepam in three Different Formulations. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 609-611.
38. Olesen S A, Hüttel M S, Hole P — Venous Sequelae Following the Injection of Etomidate or Thiopentone IV. *Br J Anaesth* 1984; 56: 171-173.
39. Watkins J — Etomidate: An "Immunologically safe" Anaesthetic Agent. *Anaesthesia*, 1983; 38: 34-38, (Suppl.).
40. Watkins J, Clark A, Appleyard T N — Immune-mediated Reactions to Althesin. *Br J Anaesth* 1976; 48: 881-886.
41. Clarke R S J, Dundee J W, Garret R T, McArdle G K — Adverse Reaction to Intravenous Anaesthetics: A Survey of 100 Reports. *Br J Anaesth*, 1975; 47: 575-578.