

CAPÍTULO 45

Bloqueadores Neuromusculares: Reação Anafilática e Anafilactóide

*Ismar Lima Cavalcanti**

Introdução

Todas as drogas administradas no período perioperatório apresentam o potencial de induzir reações alérgicas. As reações alérgicas podem ser causa do aumento na morbi-mortalidade e são de especial interesse para os anesthesiologistas pela sua elevada incidência e letalidade. Os maiores causadores de fenômenos alérgicos durante a anestesia são os bloqueadores neuromusculares.

Conceituação

A anafilaxia é uma resposta sistêmica de hipersensibilidade imediata, desencadeada pela união de um antígeno com um anticorpo e liberação de substâncias vasoativas (especialmente a histamina). Caso ocorra essa resposta por um mecanismo distinto da união antígeno-anticorpo, ou não haja como demonstrar a sua origem, ela se denomina reação anafilactóide. Do ponto de vista clínico elas são indistinguíveis.

Reação Anafilática - Resposta de hipersensibilidade imediata

A hipersensibilidade imediata (reação imune tipo 1) requer a união de um anticorpo IgE presente na superfície de um mastócito ou de um basófilo. A IgE é um anticorpo bivalente, sintetizado por células plasmáticas. As IgE secretadas circulam até se unirem a receptores

* Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP
Professor de Anestesiologia e Dor da Universidade Iguazu
Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Coordenador de Pesquisa em Anestesia e Dor do Instituto Nacional de Câncer – HCl

específicos da membrana celular dos mastócitos e basófilos denominados FcεRI. Os mastócitos e basófilos são criados e maturados na medula óssea. Os mastócitos migram para o tecido conjuntivo e os basófilos ficam na circulação sistêmica e passam aos tecidos como parte da resposta inflamatória. Contém grânulos citoplasmáticos ricos em substâncias vasoativas. A ativação imunológica dos mastócitos e basófilos induz o movimento dos grânulos citoplasmáticos até a membrana celular e liberação do seu conteúdo para a circulação sistêmica. O desencadeamento da resposta de hipersensibilidade imediata ocorre pela união de um antígeno a dois anticorpos IgE presentes na face externa da membrana celular de mastócitos e basófilos.

Reação anafilactóide

A reação anafilactóide não depende da presença de IgE. A liberação de substâncias vasoativas (histamina) se dá pelo contato direto da molécula do bloqueador neuromuscular com a membrana dos mastócitos. Por esta razão, a gravidade da reação anafilactóide é diretamente proporcional à dose do bloqueador neuromuscular utilizado e à velocidade de injeção venosa do agente.

Epidemiologia

As reações anafiláticas aos agentes anestésicos e agentes associados utilizados durante o período perioperatório têm apresentado aumento em sua incidência nos principais países desenvolvidos. Na Austrália chega a valores da ordem de 1 caso em 10000 a 20000 anestésias e na França 1 em 13000.

Os relatos são mais frequentes na França, Austrália, Reino Unido e Nova Zelândia, uma vez que esses países adotaram por longo tempo políticas de pesquisas sistemáticas clínicas e biológicas a cerca das reações anafiláticas/anafilactóides.

Estudo epidemiológico multicêntrico na França sobre reações anafiláticas durante anestesia em 583 doentes demonstrou que:

- 1- as reações são frequentemente mais graves nos casos de anafilaxia do que naqueles de liberação de histamina não específica;
- 2- as reações ocorrem mais frequentemente em mulheres (relação gênero feminino/masculino = 2,5);
- 3- 17% dos doentes alérgicos aos bloqueadores neuromusculares nunca foram anestesiados previamente;
- 4- história de reação alérgica durante anestesia prévia é um fator de risco para a reação durante anestésias subsequentes;
- 5- nenhuma alergia à droga ou atopia (exceto alergia ao látex) é fator predisponente para reações com agentes anestésicos.

Quadro clínico

Tanto a reação anafilática quanto a anafilactóide grave apresentam-se com o mesmo quadro clínico. Assim sendo ambas são indistinguíveis clinicamente.

Os principais componentes do quadro clínico são:

- 1- hipotensão arterial, freqüentemente com níveis tensionais inferiores a 60 mmHg;
- 2- parada cardíaca;
- 3- broncoespasmo;
- 4- hipoxemia;
- 5- angioedema.

Prevenção

Nenhum tratamento específico tem demonstrado prevenir a ocorrência de reações anafiláticas. Por conseguinte, a única abordagem racional para os doentes com consistentes sintomas e sinais perioperatórios tanto para reações anafiláticas quanto anafilactóides é o diagnóstico adequado, a observação das drogas responsáveis e eventual reatividade cruzada com drogas correlatas e a prevenção da subsequente administração das drogas e agentes suspeitos.

Diagnóstico do agente causal

O diagnóstico da alergia do tipo 1, mediada por anticorpo IgE específico é freqüentemente realizado por meio de testes cutâneos, confirmado sempre que possível pela existência de IgE específica.

Os bloqueadores neuromusculares são os principais agentes causadores de reações anafiláticas durante a anestesia (69,2%) seguidos pelo látex (12,1%), antibióticos (8%), hipnóticos (3,7%), opióides (1,4%), colóides (2,7%) e outros agentes (2,9%).

Dos bloqueadores neuromusculares a succinilcolina (23,2%) e o rocurônio (29,1%) são, atualmente, os mais freqüentemente envolvidos. Seguidos por atracúrio (21,1%), vecurônio (17,5%), pancurônio (5,9%), mivacúrio (2,7%) e cisatracúrio (0,3%).

A variação na incidência de reações alérgicas envolvendo o rocurônio, até o momento, é de difícil explicação. A mais alta incidência (1 em 3500 anestésias) está relatada na Noruega, enquanto que as menores (1 em 1445000 anestésias) está relatada nos EUA, onde 80% do rocurônio produzido é vendido. Essas variações podem ser explicadas pela baixa notificação ou mesmo notificação com algum tipo de viés, tal como o fato de que os médicos noruegueses relatam reações adversas ao vecurônio, entretanto não o fazem com as reações aos outros bloqueadores neuromusculares. Outra possível explicação é a diferença genética entre os povos.

Considerações científicas

Os doentes que sofreram uma grave lesão alérgica durante anestesia geral ou regional devem ser submetidos a exames diagnósticos dentro de seis semanas após o acidente. O correto diagnóstico da reação anafilática ou anafilactóide com possível a indicação do agente causal é de extrema importância. É importante, também, o diagnóstico diferencial entre estes estados e outros efeitos adversos às drogas.

Há indícios de que as células dos doentes alérgicos são mais susceptíveis à liberação de histamina quimicamente mediada.

Doentes com doença cardiovascular ou instabilidade hemodinâmica podem ser especialmente vulneráveis à liberação de histamina induzida por drogas.

Os bloqueadores neuromusculares do grupo benzilisoquinolínico (atracúrio e cisatracúrio) são mais sujeitos à reação anafilactóide. A reação anafilática pode ocorrer quando se utiliza qual-

quer bloqueador neuromuscular, seja ele do grupo benzilisoquinolínico ou esteróide (pancurônio, vecurônio e rocurônio).

Tratamento

O tratamento de ambas as reações é semelhante e devem ser seguidas as diretrizes do tratamento do choque anafilático, ressaltando que o uso precoce de adrenalina está indicado.

Referências Bibliográfica

1. Guttormsen AB – Allergic reactions during anaesthesia – increased attention to the problem in Denmark and Norway. *Acta Anaesthesiol Scand*, ; 45: 1189-1190
2. Fontaine JCC – Reacciones alérgicas y de liberación de histamina, em: Gómez JAA, Miranda FG, Bozzo RB – *Relajantes Musculares em Anestesia y Terapia Intensiva*. 2ª Ed, Madrid, Arán, 2000; 473-480
3. Laxenaire MC – Épidémiologie dès réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994 – décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999; 18: 796-809
4. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology*, 2005;102(5):897-903
5. Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'Études dès Rs Anaphylactoïdes Peranesthésiques – Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 549-58
6. Levy JH – Anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs: are we making the correct diagnosis? *Anesth Analg*, 2004; 98:881-2
7. Shapiro JM - Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2004; 4:7-16
8. Dybenta T, Guttormsen AB, Elsayed S et al – Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003; 47: 1211-8
9. Mertes PM, Lanexaire MC, Allá F et al – Anaphylactic and anaphylactoid reactions occur during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*, 2003; 99: 536-45
10. Lagneau F, Corda B, Marty j - Possible underestimation of the relative incidence of anaphylactic reactions to benzylisoquinoline neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol*, 2003; 20: 577-8
11. Louvier N, Chomel A, Collet E et al –Allergy investigations after two cases of adverse reactions to a neuromuscular blocking agent and management for subsequent general anaesthesia. *An Fr Anesth Reanim*, 2003; 22: 54-7
12. Lanexaire MC – Neuromuscular blocking drugs and allergic risk. *Can J Anaesth*, 2003; 50: 429-33
13. Different intradermal skin testing response to atracurium and cisatracurium after an anaphylactoid reaction during general anaesthesia. *Anaest Intensive Care*, 2002; 30: 699
14. Moneret-Vautrin DA, Kanny G – Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol*, 2002; 34: 233-40
15. Iannuzzi E, Iannuzzi M, Pedicini MS et al – Anaphylactic reaction after cisatracurium administration. *Eur J Anaesthesiol*, 2002; 19:691-3
16. Plaud B, Donati F, Debaene B – Anaphylaxis during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2002; 88: 604-5
17. Baldo BA, Pham NH, Zhao Z – Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1: 327-35
18. Levy JH, Gottge M, Szlam F et al – Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth*, 200; 85: 844-9
19. Watkins J – Skin testing and the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 2000; 85: 814-7
20. Krombach J, Hunzelmann N, Koster F et al – Anaphylactoid reactions after cisatracurium administration in six patients. *Anesth Analg*, 2001; 93: 1257-9
21. Skin testing and the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 2001; 86: 734-5
22. Rose M, Fisher M – Rocuronium: high risk for anaphylaxis. *Br J Anaesth*, 2001; 86: 678-82